(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 627 825**

(51) Int. CI.:

C07C 213/08	(2006.01)	***C07C 269/06***	(2006.01)
C07C 219/18	(2006.01)	***C07C 271/66***	(2006.01)
C07D 213/06	(2006.01)	***C07C 41/22***	(2006.01)
C07C 43/247	(2006.01)		
C07D 233/06	(2006.01)		
C07D 277/22	(2006.01)		
C07C 41/18	(2006.01)		
C07C 43/225	(2006.01)		
C07C 227/16	(2006.01)		
C07C 253/30	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2009 E 12185395 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2537826**

(54) Título: **Fluoración de sistemas de anillos aromáticos**

(30) Prioridad:

21.10.2008 US 107156 P
21.08.2009 US 236037 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2017

(73) Titular/es:

NUTECH VENTURES (100.0%)
2021 Transformation Drive Suite 2220
Lincoln, Nebraska 68508, US

(72) Inventor/es:

DIMAGNO, STEPHEN

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Fluoración de sistemas de anillos aromáticos

Campo técnico

Esta divulgación se refiere a métodos útiles en la síntesis de fluoruros de arilo, por ejemplo, en la preparación de radiotrazadores de ^{18}F. Los métodos proporcionados en el presente documento se pueden usar para acceder a una amplia gama de compuestos, incluyendo compuestos aromáticos, compuestos heteroaromáticos, aminoácidos, nucleótidos y compuestos sintéticos.

Antecedentes

Los fluoruros de arilo son restos estructurales en productos naturales, así como una serie de compuestos terapéuticamente importantes, incluyendo trazadores de tomografía de emisión de positrones (PET) y productos farmacéuticos. Por tanto, son deseables métodos y reactivos para producir dichos fluoruros de arilo, por ejemplo, métodos eficientes para producir fluoruros de arilo .

Zhang y col., Tetrahedron Letters, (2007), 48, 8632-8635 desvela métodos de preparación de [^{18}F] fluorobenceno mediante reacción de sal de difenilyodonio con el anión [^{18}F]fluoruro en un disolvente polar, tal como DMSO, CH_2CH, THF o DMF.

Puy et al., Journal of Fluorine Chemistry, (1982), 21,385-392 desvela métodos para preparar fluoruros de arilo mediante la reacción de sal de difenilyodonio con KF en DMF como disolvente, o en ausencia de disolvente.

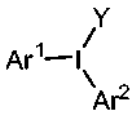
Grushin et al., Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, (1984), 33, 2130-2135 desvela métodos para preparar fluoruros de arilo mediante la reacción de sal de difenilyodonio con KF en dicloroetano como disolvente no polar.

Sumario

Los métodos descritos en el presente documento preparan sistemas de anillo de arilo o heteroarilo fluorados (por ejemplo, un sistema de anillo de arilo o heteroarilo fluorado radiomarcado). En el presente documento se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (3):

Ar^2-F 3

en la que Ar^2 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo;
comprendiendo el método hacer reaccionar en un disolvente polar un compuesto MF,
en la que M es un contraión, y un compuesto de fórmula (2):



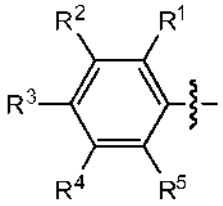
2

en la que:

Ar^1 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones;
Y es un grupo saliente; y
Ar^2 es como se ha definido anteriormente;

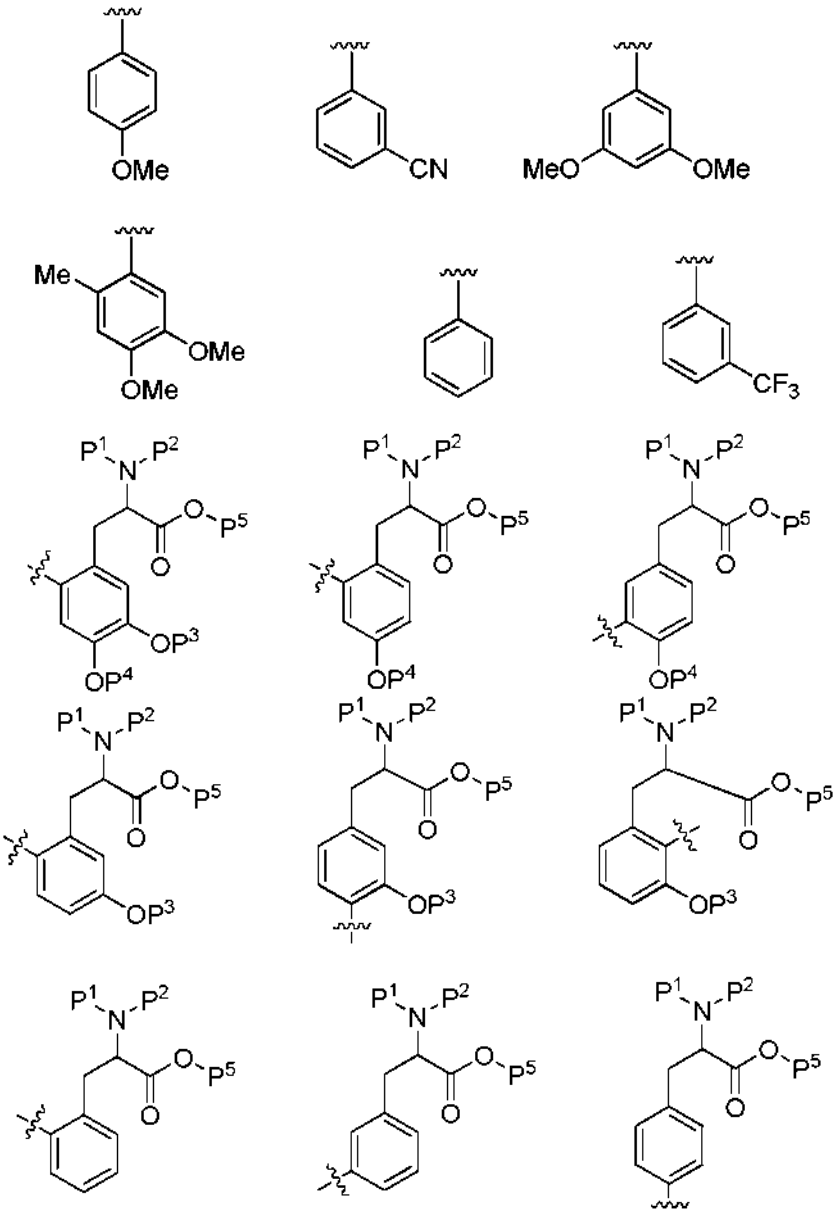
eliminar el disolvente polar de la mezcla de reacción; y
calentar una solución que comprende la mezcla restante y un disolvente no polar.

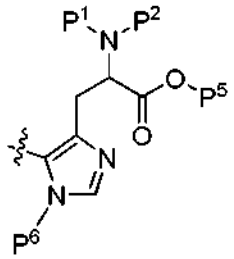
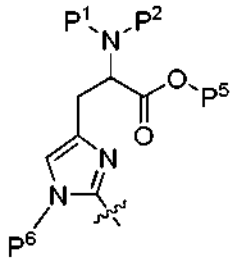
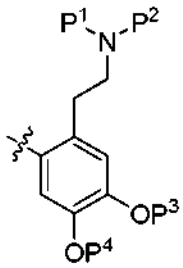
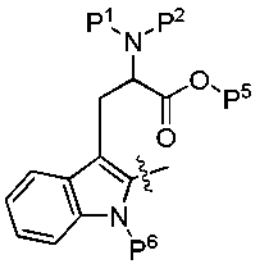
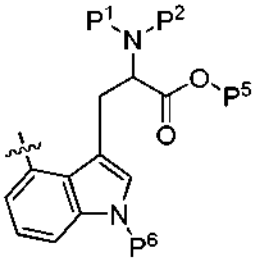
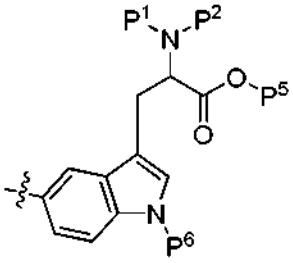
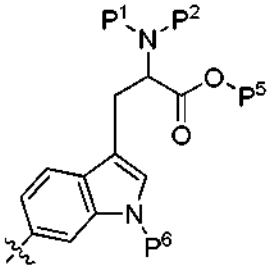
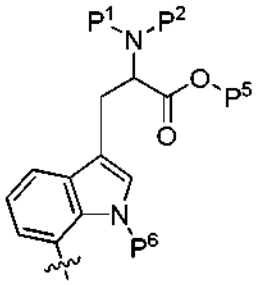
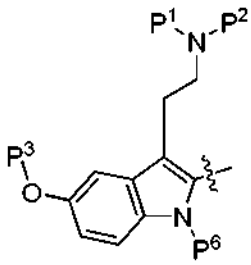
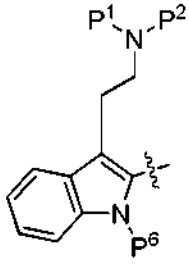
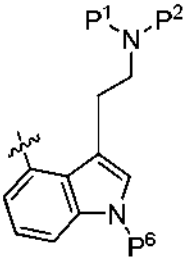
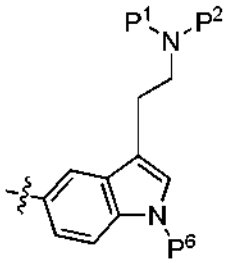
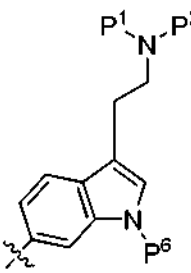
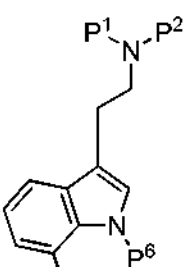
Ar^1 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones. Por ejemplo, Ar^1-H puede oxidarse más fácilmente que el benceno. En algunas realizaciones, el resto Ar^1 puede estar sustituido con al menos un sustituyente que tiene un valor de Hammett σ_p inferior a cero. Por ejemplo, el sustituyente puede elegirse de entre: alquilo (C_1-C_{10}), haloalquilo (C_1C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), -O-alquilo (C_1-C_{10}), -C(O)-O-alquilo (C_1-C_{10}), arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones, Ar^1 puede ser:

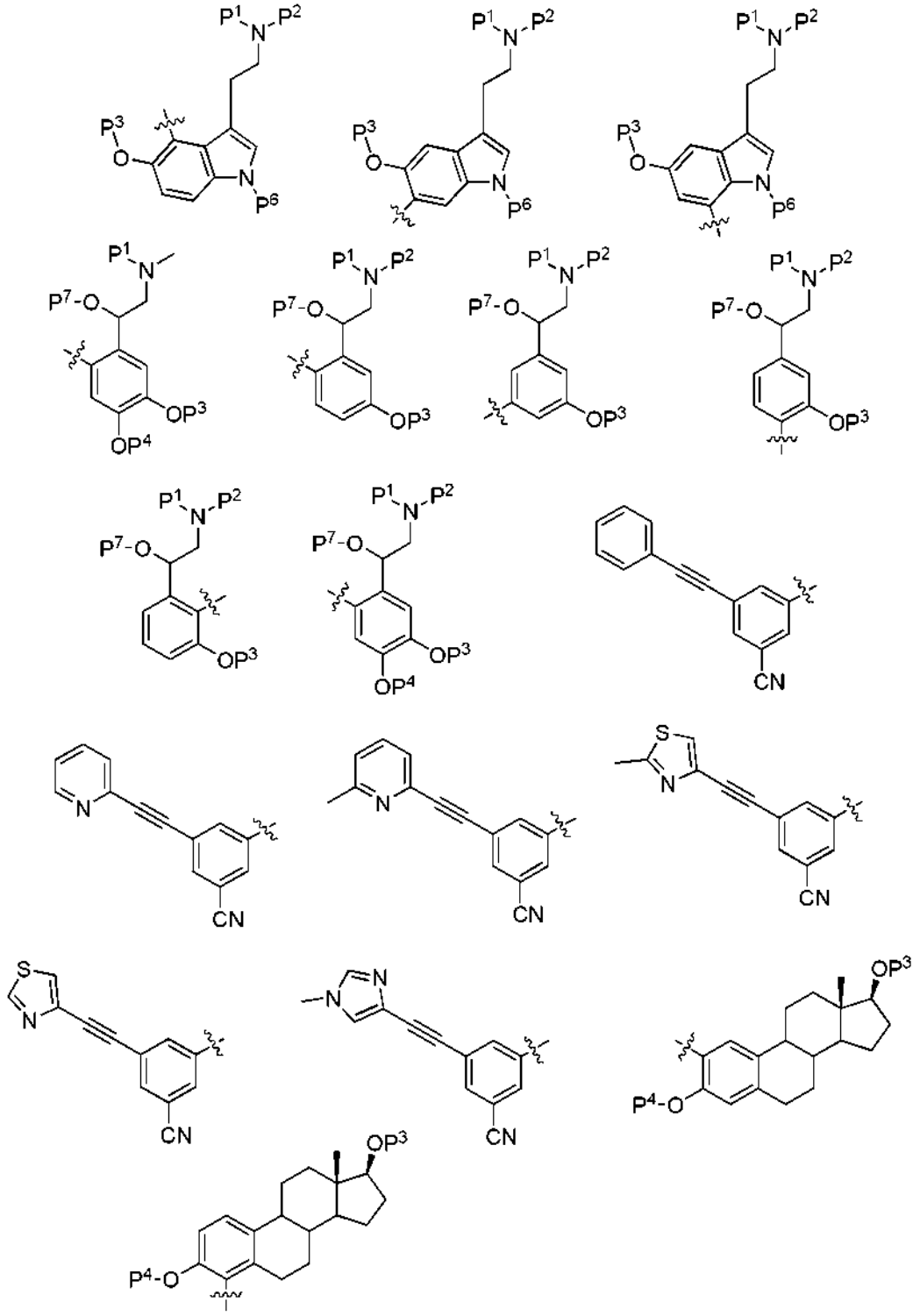


en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se eligen independientemente de entre: H, alquilo (C_1-C_{10}), haloalquilo (C_1C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), -O-alquilo (C_1-C_{10}), -C(O)-O-alquilo (C_1-C_{10}), arilo y heteroarilo, o dos o más de R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 juntos forman un sistema de anillo de arilo o heteroarilo condensado.

Ar^2 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, Ar^2 se elige entre un derivado de fenilalanina, derivado de tirosina, derivado de triptófano, derivado de histidina y derivado de estradiol. En algunas realizaciones, Ar^2 se elige de entre:

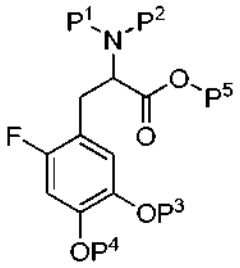




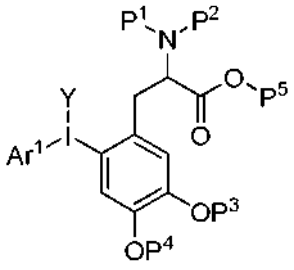
en el que cada uno de P^1, P^2 y P^6 son independientemente un grupo protector de nitrógeno, o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; cada uno de P^3, P^4 y P^7 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico.

En el presente documento también se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (6):



6

en la que cada P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico. En una realización, el método incluye hacer reaccionar en un disolvente polar un compuesto MF, en el que M es un contraión, y un compuesto de fórmula (7):



7

en la que Ar^1 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones; Y es un grupo saliente; y P^1, P^2, ^3P, P^4 y P^5 son como se han definido anteriormente. Después de la reacción, el disolvente polar se retira de la mezcla de reacción y la mezcla restante se combina con un disolvente no polar y se calienta.

En los métodos descritos anteriormente, Y puede ser cualquier grupo saliente, por ejemplo, Y puede ser, por ejemplo, triflato, mesilato, nonaflato, hexaflato, tosilato, nosilato, brosilato, sulfonato de perfluoroalquilo, borato de tetrafenilo, hexafluorofosfato, trifluoroacetato, tetrafluoroborato, perclorato, perfluoroalquilcarboxilato, cloruro, bromuro o yoduro.

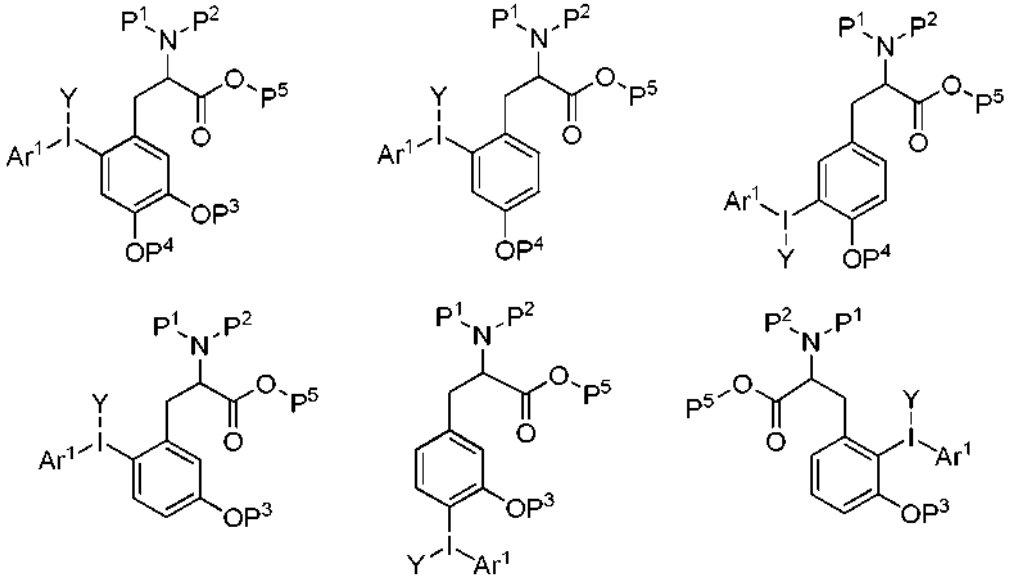
M puede variar dependiendo de la naturaleza del resto X. En algunas realizaciones, M puede ser potasio, sodio, cesio, complejos de litio, sodio, potasio o cesio con criptandos o éteres corona, cationes amonio tetrasustituidos o cationes fosfonio.

El disolvente no polar utilizado en los métodos descritos en el presente documento puede ser, por ejemplo, benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno, etilbenceno, tetracloruro de carbono, hexano, ciclohexano, fluorobenceno, clorobenceno, nitrobenceno o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente no polar comprende benceno. En algunas realizaciones, el disolvente no polar comprende tolueno.

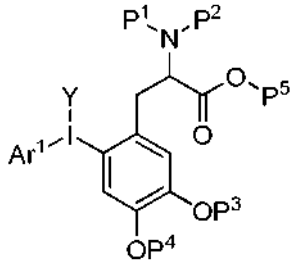
El disolvente polar usado en los métodos descritos en el presente documento puede ser, por ejemplo, acetonitrilo, acetona, diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-difluorobenceno, benzotrifluoruro o mezclas de los mismos.

El calentamiento de la mezcla de reacción puede incluir calentar a una temperatura que varía de aproximadamente 25 ºC a aproximadamente 250 ºC. En algunas realizaciones, el calentamiento puede producirse desde aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 25 minutos. En algunas realizaciones, el calentamiento se lleva a cabo mediante un método de pirólisis rápida, un método de calentamiento convencional o mediante un método de microondas.

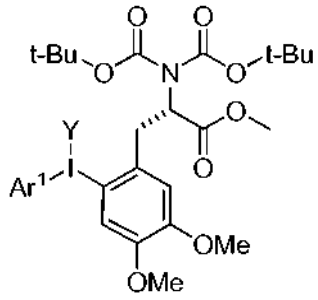
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (2) se elige de entre:



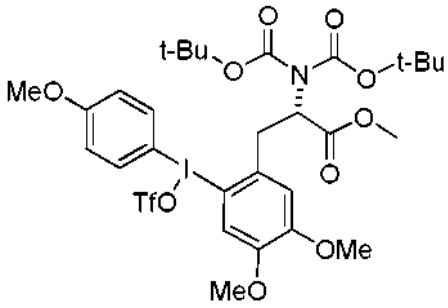
en la que cada P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (2) puede ser:



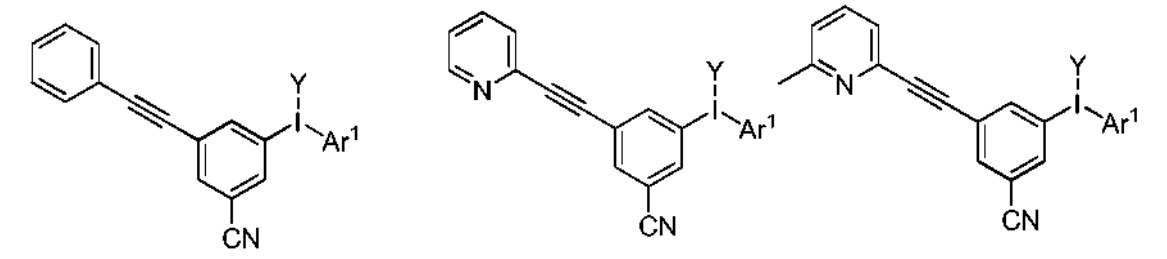
en la que cada P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (2) puede ser:



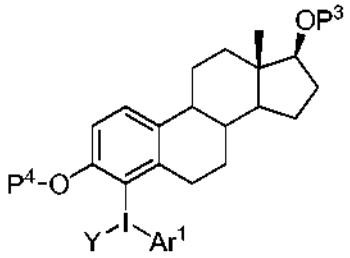
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (2) puede ser:

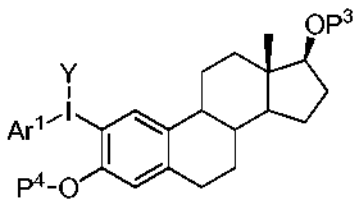


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (2) se elige de entre:



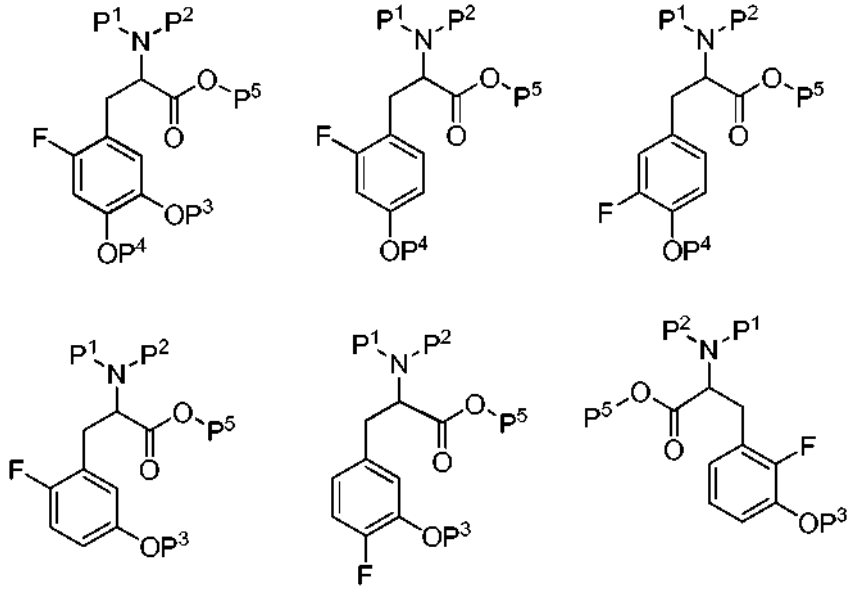
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (2) se elige de entre:





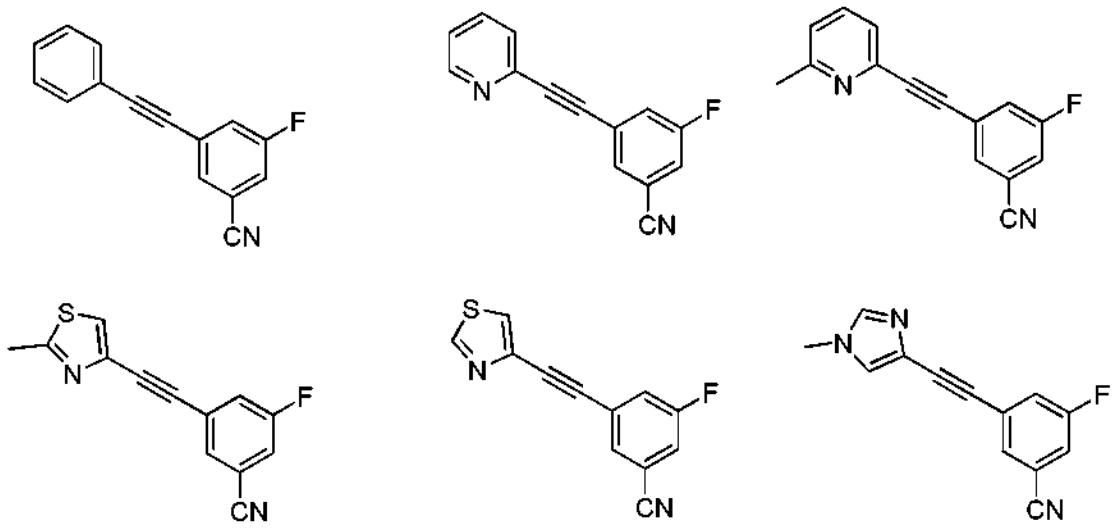
en la que cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (3) se elige de entre:

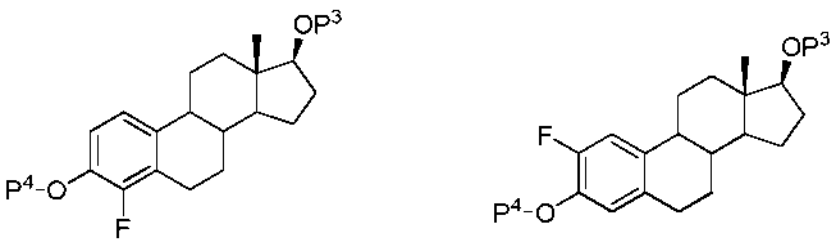


en la que cada P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (3) se elige de entre:

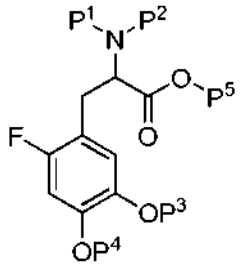


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (3) se elige de entre:

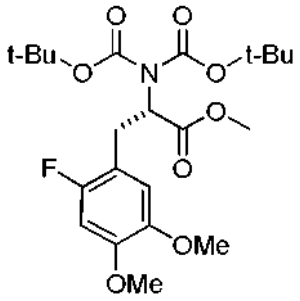


en la que cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol.

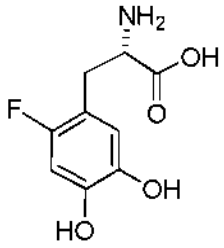
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (3) puede ser:



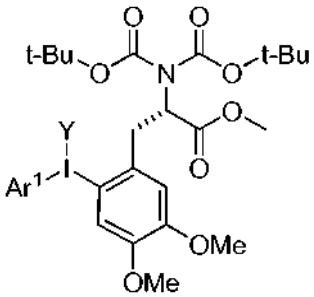
en la que cada P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (3) puede ser:



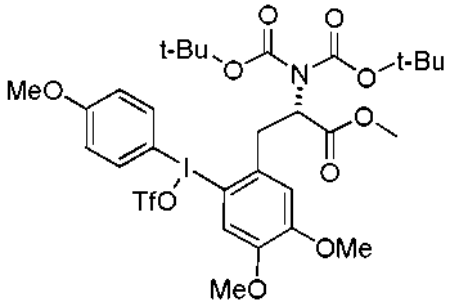
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (3) puede ser:



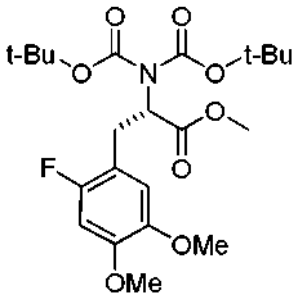
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (7) puede ser:



Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (7) puede ser:



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (6) puede ser:



Los detalles de una o más realizaciones de la invención se indican en los dibujos adjuntos y la descripción que se presenta a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y dibujos detallada y de las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la descomposición de MTEB-1-F en acetonitrilo a 90 ºC.
La figura 2 muestra la descomposición de MTEB-1-F en benceno a 90 ºC.
La figura 3 detalla la RMN de ^{1}H de 6-fluoro-L-DOPA
La figura 4 detalla la RMN de ^{19}F de 6-fluoro-L-DOPA.

Descripción detallada

Definiciones

A menos que defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la cual pertenece la presente divulgación. En el caso en el que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, prevalecen las indicadas en esta sección.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una," y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

En general, el término "arilo" incluye grupos que tienen de 5 a 14 átomos de carbono que forman una estructura de anillo y tienen un carácter aromático, incluyendo grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros, tales como benceno y fenilo. Además, el término "arilo" incluye grupos arilo policíclicos, *por ejemplo,* tricíclicos, bicíclicos, tal como naftaleno y antraceno.

El término "heteroarilo" incluye grupos que tienen de 5 a 14 átomos que forman una estructura de anillo y tienen un carácter aromático, incluyendo grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros, que tienen de uno a cuatro heteroátomos, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiaozol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina y similares. Además, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo policíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, tales como benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, indazol o indolizina.

El término "sustituido significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente el hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. Para los grupos arilo y heteroarilo, el término "sustituido", a menos que se indique lo otra cosa, se refiere a cualquier nivel de sustitución, a saber, sustitución mono, di, tri, tetra o penta, cuando se permite dicha sustitución. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden abarcar varias formas estereoquímicas y tautómeros. Los compuestos también abarcan diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereoisómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

El término "rico en electrones", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo de arilo o heteroarilo que se oxida más fácilmente que el benceno. Por ejemplo el sistema de anillo de arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que tienen un valor Hammett σ_p inferior a cero.

El término "flúor" a menos que se indique explícitamente lo contrario, incluye todos los isótopos de flúor. Se conocen múltiples isótopos de flúor, sin embargo, solo es estable ^{19}F. El radioisótopo ^{18}F tiene una semivida de 109,8 minutos y emite positrones durante la desintegración radiactiva. La cantidad relativa de ^{18}F presente en un sitio designado en un compuesto de esta divulgación dependerá de una serie de factores que incluyen la pureza isotópica de reactivos marcados con ^{18}F utilizados para preparar el compuesto, la eficacia de la incorporación de ^{18}F en las diversas etapas de síntesis utilizadas para preparar el compuesto y el tiempo transcurrido desde que se ha producido el ^{18}F. Cuando una posición se designa específicamente como ^{18}F en los métodos y compuestos de la presente divulgación, se entiende que la posición tiene al menos aproximadamente 0,01 %, al menos aproximadamente un 0,1 %, al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 2 %, al menos aproximadamente un 3 %, al menos aproximadamente un 4 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 65 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 85 % de incorporación de ^{18}F en ese sitio.

Métodos de preparación de sistemas de anillo de arilo y heteroarilo sustituidos

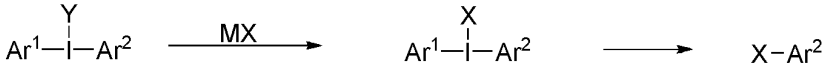
En el presente documento se describen métodos para preparar sistemas de anillo de arilo y heteroarilo sustituidos usando compuestos de diarilyodonio e intermedios. Por ejemplo, las sales de diarilyodonio y los fluoruros de diarilyodonio, como se describe en el presente documento, pueden sufrir descomposición para preparar un fluoruro de arilo.

Por ejemplo, en el presente documento es un método para preparar un compuesto de Fórmula (1):

Ar^2-X 1

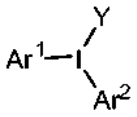
en la que Ar^2 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y X es un resto en el que la pKa del ácido H-X es menor que 12. En algunas realizaciones, se puede preparar un compuesto de fórmula (1) como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1



2 **1**

En algunas realizaciones, el método descrito puede incluir hacer reaccionar en un disolvente polar un compuesto MX, en el que M es un contraión y X es como se define en la fórmula (1) y un compuesto de fórmula (2):



2

en la que Ar^1 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones; Y es un grupo saliente; y Ar^2 y X son como se han definido anteriormente en la Fórmula (1). El disolvente polar puede retirarse después de la mezcla de reacción. La mezcla restante puede combinarse después con un disolvente no polar y se calienta para producir un compuesto de Fórmula (1).

En algunas realizaciones, el método descrito puede incluir calentar una mezcla que comprende un disolvente no polar, un compuesto MX y un compuesto de Fórmula (2).

En algunas realizaciones, la solución no polar de la mezcla de reacción de MX y un compuesto de Fórmula (2) se puede filtrar antes de calentar. La etapa de filtración puede eliminar cualquier material insoluble (por ejemplo, sales insolubles) que permanecen en la mezcla de reacción. En algunas realizaciones, el disolvente se puede eliminar del filtrado antes de calentar (es decir, el residuo se puede calentar limpio).

En realizaciones adicionales, la solución no polar de la mezcla de reacción de MX y un compuesto de Fórmula (2) se puede filtrar antes de calentar, the disolvente no polar puede eliminarse (por ejemplo, por evaporación) y el calentamiento de la muestra puede realizarse en un disolvente diferente.

Los arilos y heteroarilos sustituidos que se preparan usando los métodos descritos en el presente documento pueden tener un resto X que incluye cualquier resto en el que la pKa de H-X (es decir, el ácido conjugado de X) es menor que aproximadamente 12. En algunos casos, X es isótopos radiactivos (por ejemplo, ^{18}F, ^{123}I, ^{131}I, y compuestos que tienen ^{32}P y ^{33}P). En algunas realizaciones, X puede elegirse de entre haluro, carboxilato de arilo, carboxilato de alquilo, fosfato, fosfonato, fosfonito, azida, tiocianato, cianato, fenóxido, triflato, trifluoroetóxido, tiolatos y enolatos estabilizados. Por ejemplo, X puede ser fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, benzoato y acetato. En algunas realizaciones, X es fluoruro. En algunas realizaciones, es un isótopo radiactivo de fluoruro (por ejemplo, ^{18}F).

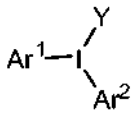
Y puede ser cualquier grupo saliente adecuado. En algunas realizaciones, Y es un anión débilmente coordinante (es decir, un anión que solo se coordina débilmente con yodo). Por ejemplo, Y puede ser la base conjugada de un ácido fuerte, por ejemplo, cualquier anión para el cual la pKa del ácido conjugado (H-Y) es menor que aproximadamente 1. Por ejemplo, Y puede ser triflato, mesilato, nonaflato, hexaflato, sulfonato de tolueno (tosilato), sulfonato de nitrofenilo (nosilato), sulfonato de bromofenilo (brosilato), sulfonato de perfluoroalquilo (por ejemplo, perfluoro sulfonato de alquilo C_{2-10}), tetrafenilborato, hexafluorofosfato, trifluoroacetato, perfluoroalquilcarboxilato, tetrafluoroborato, perclorato, hexafluoroestibato, hexacloroestibato, cloruro, bromuro o yoduro. En algunas realizaciones, puede usarse un grupo saliente ligeramente más básico, tal como acetato o benzoato.

El contraión M puede ser cualquier catión adecuado para la X deseada. La elección de la fuente de X y, en consecuencia, M, está fácilmente dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia. Por ejemplo, M puede elegirse de entre sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo y metal de transición, tales como, por ejemplo, sales de calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Los cationes metálicos también pueden formar complejos con criptandos o éteres corona para aumentar su solubilidad y labilizar el resto X. M también puede incluir sales orgánicas hechas de aminas cuaternizadas derivadas de, por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. En algunas realizaciones, M puede ser un litio, sodio, potasio o cesio con criptandos o éteres corona, un catión de amonio tetrasustituido o catión fosfonio. Cuando X es fluoruro, la elección de la fuente de fluoruro también está fácilmente dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia. Diversas fuentes de fluoruro se pueden usar en la preparación de los compuestos de arilo y heteroarilo fluorados como se proporcionan en el presente documento, incluyendo, aunque no de forma limitante, NaF, KF, CsF, fluoruro de tetrabutilamonio y fluoruro de tetrametilamonio. En ciertos casos, la elección de la fuente de fluoruro dependerá de la funcionalidad presente en el compuesto de Fórmula (2).

Los métodos descritos anteriormente pueden ser útiles en la preparación de sistemas de anillo de arilo y heteroarilo fluorados. De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (3):

Ar^2-F 3

en la que Ar^2 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo;
comprendiendo el método hacer reaccionar en un disolvente polar un compuesto MF,
en el que M es un contraión y un compuesto de fórmula (2):



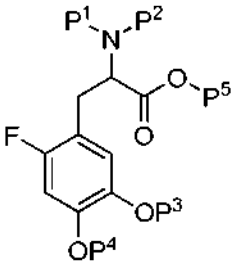
2

en la que:

Ar^1 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones;
Y es un grupo saliente; y
Ar^2 es como se ha definido anteriormente;

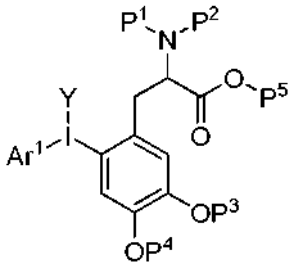
eliminar el disolvente polar de la mezcla de reacción; y
calentar una solución que comprende la mezcla restante y un disolvente no polar. En particular, el método puede usarse para preparar sistemas de anillo de arilo y heteroarilo fluorados radiomarcados (por ejemplo, radiotrazadores de PET).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (3) puede ser un compuesto de Fórmula (6):



6

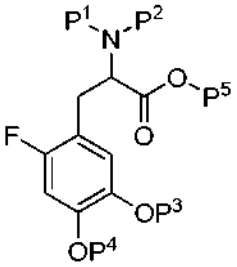
en la que cada P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el método puede incluir hacer reaccionar en un disolvente polar un compuesto MF y un compuesto de Fórmula (7):



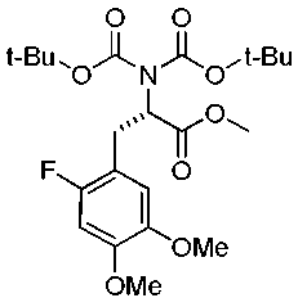
7

en la que Ar^1 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones; Y es un grupo saliente; y P^1,P^2, ^{3}P, P^4 y P^5 son como se han definido en la Fórmula (6). A continuación, el disolvente polar se retira de la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla restante se combina con un disolvente no polar y se calienta para producir un compuesto de Fórmula (6).

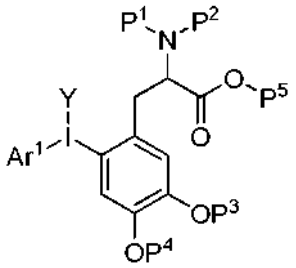
El compuesto de Fórmula (6) puede ser, por ejemplo,



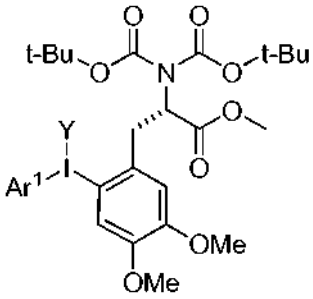
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (6) es:



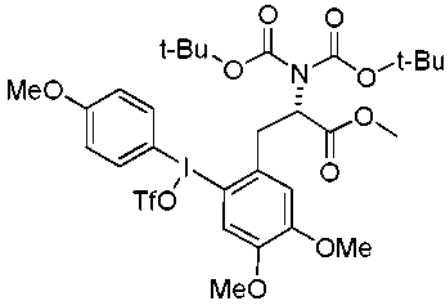
En consecuencia, el compuesto de Fórmula (7) puede ser, por ejemplo:



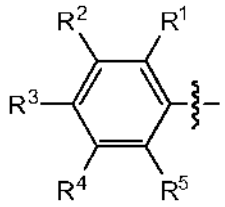
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (7) puede ser:



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (7) puede ser:



El resto Ar^1 puede ser un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Ar^1-H se oxida más fácilmente que el benceno. En algunas realizaciones, Ar^1 puede estar sustituido con al menos un sustituyente que tiene un valor de Hammett σ_p inferior a cero (véase, por ejemplo, "A survey of Hammett substituent constants y resonance y field parameters", Corwin. Hansch, A. Leo, R. W. Taft Chem. Rev., 1991, 91 (2), pp 165-195). Por ejemplo, Ar^1 puede estar sustituido con al menos uno de alquilo (C_1-C_{10}), haloalquilo (C_1C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), -O-alquilo (C_1-C_{10}), -C(O)-O-alquilo (C_1-C_{10}), arilo y heteroarilo. En algunas realizaciones, Ar^1 es:



en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se eligen independientemente de entre: H, alquilo (C_1-C_{10}), haloalquilo (C_1C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), -O-alquilo (C_1-C_{10}), -C(O)-O-alquilo (C_1-C_{10}), arilo y heteroarilo, o dos o más de R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 juntos forman un sistema de anillo de arilo o heteroarilo condensado.

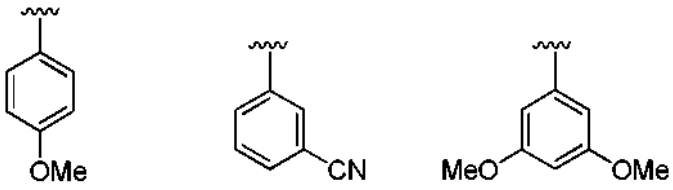
En algunas realizaciones, Ar^1 es igual que Ar^2. En algunas realizaciones, Ar^1 se oxida más fácilmente que Ar^2.

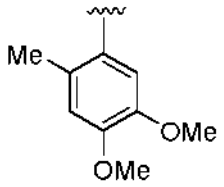
En algunas realizaciones, Ar^1 puede estar sustituido con un soporte sólido. Un "soporte sólido" puede ser cualquier soporte de fase sólida adecuado que sea insoluble en cualquier disolvente que se vaya a usar en el procedimiento, pero que pueda unirse covalentemente (por ejemplo, a Ar^1 o a un enlazador opcional). Entre los ejemplos de soportes sólidos adecuados se incluyen polímeros, tales como poliestireno (que puede estar injertado en bloque, por ejemplo con polietilenglicol), poliacrilamida, o polipropileno o vidrio o silicio recubierto con dicho polímero. El soporte sólido puede estar en forma de pequeñas partículas individuales, tales como perlas o pernos, o como recubrimiento

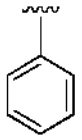
sobre la superficie interna de un vaso de reacción, por ejemplo, un cartucho o un vaso microfabricado. Véanse, por ejemplo, la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2007/0092441.

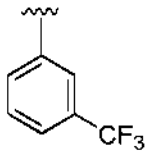
En algunas realizaciones, el soporte sólido está unido covalentemente a Ar^1 mediante el uso de un enlazador. Un "enlazador" puede ser cualquier grupo orgánico adecuado que sirve para espaciar el Ar^1 desde la estructura de soporte sólida para maximizar la reactividad. Por ejemplo, un enlazador puede incluir un alquilo C_{1-20} o alcoxi C_{1-20}, unido al soporte sólido, por ejemplo, una resina por un éter de amida o un enlace de sulfonamida para facilitar la síntesis. El enlazador puede ser también un enlazador de polietilenglicol (PEG). Ejemplos de tales enlazadores son bien conocidos por los expertos en la técnica de la química en fase sólida.

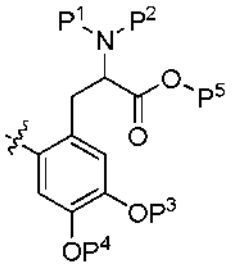
Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse con diversos sistemas de anillo de arilo y heteroarilo. Como entenderán los expertos en la materia, para llevar a cabo una sustitución nucleófila eficiente de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo descritos en el presente documento, es necesario que Ar^1 se oxide más fácilmente (es decir, más rico en electrones) que Ar^2. Dentro de ese límite, sin embargo, el resto Ar^2 puede ser cualquier sistema de anillo de arilo o heteroarilo en el que la sustitución por X (por ejemplo, F tal como ^{18}F) si se desea. Por ejemplo, Ar^2 puede ser un derivado de fenilalanina, tirosina, triptófano o histidina y un derivado de estradiol. En algunas realizaciones, Ar^2 puede elegirse de entre:

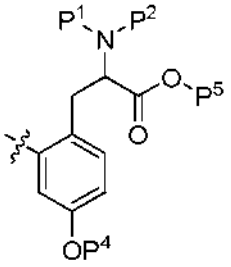


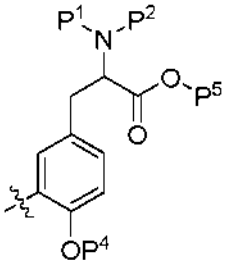

Me
OMe
OMe

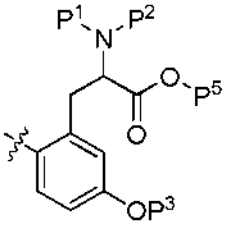


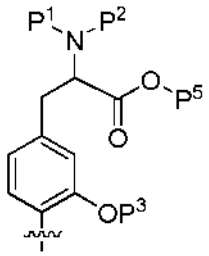

CF3

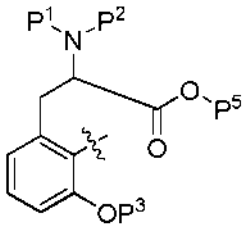

P1
N
P2
O
P5
O
OP3
OP4

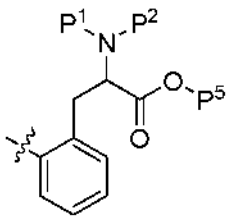

P1
N
P2
O
P5
O
OP4

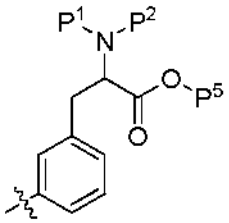

P1
N
P2
O
P5
O
OP4

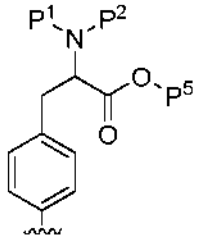

P1
N
P2
O
P5
O
OP3

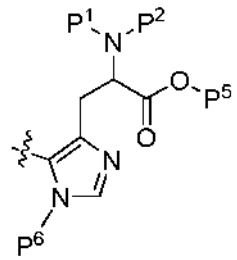

P1
N
P2
O
P5
O
OP3

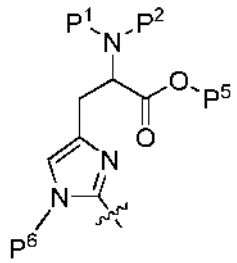

P1
N
P2
O
P5
O
OP3

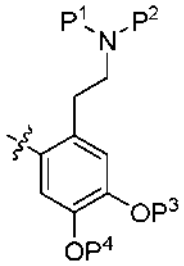

P1
N
P2
O
P5
O

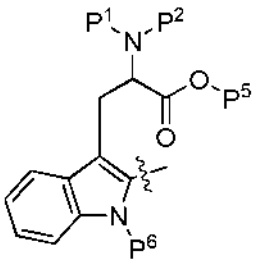

P1
N
P2
O
P5
O

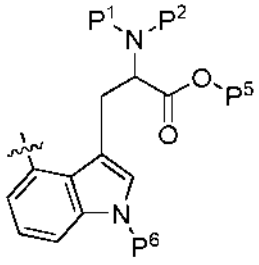

P1
N
P2
O
P5
O

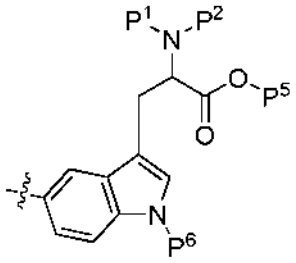
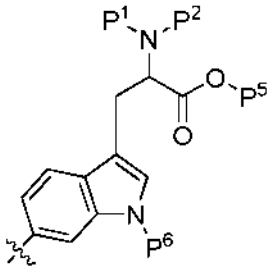
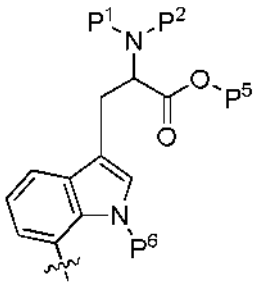
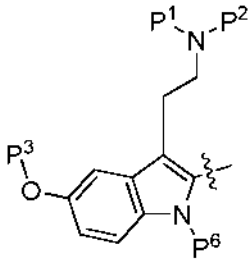
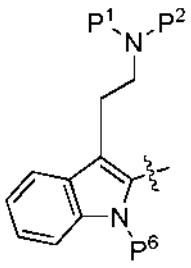
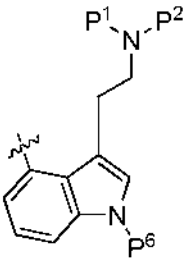
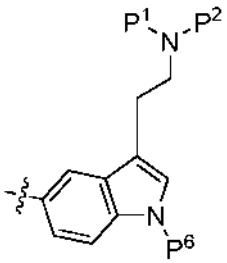
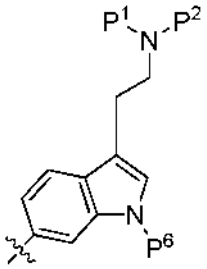
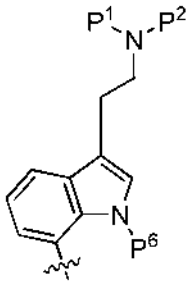
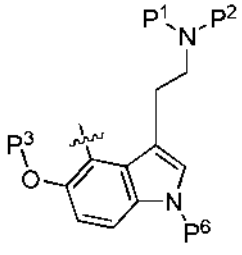
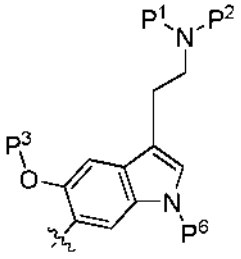
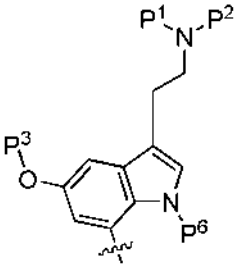
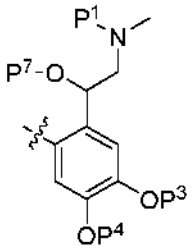
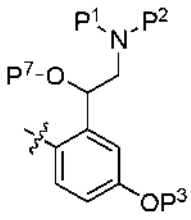
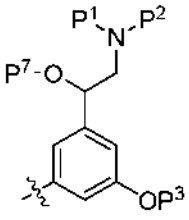
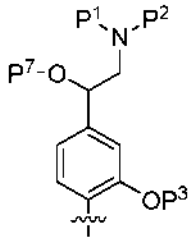

P1
N
P2
O
P5
O
N
N
P6

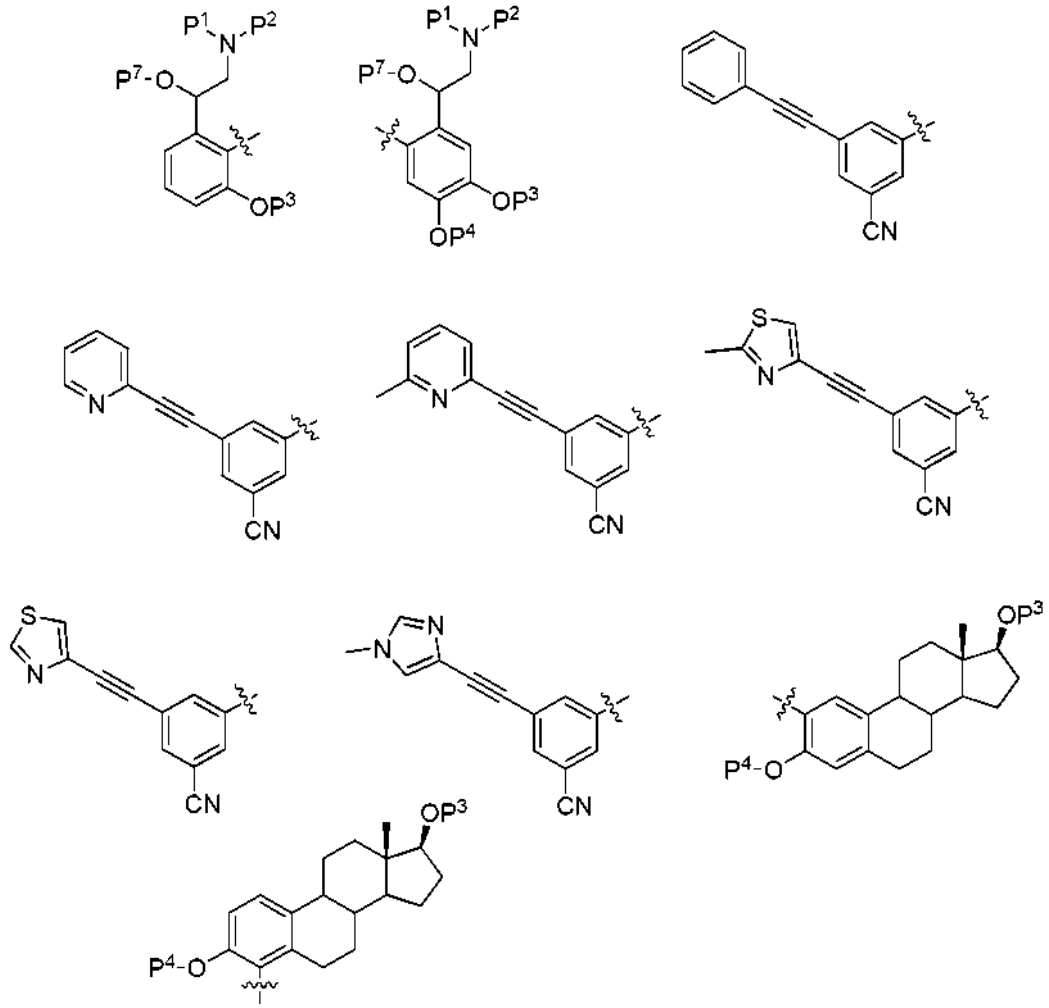

P1
N
P2
O
P5
O
N
N
P6


P1
N
P2
OP3
OP4


P1
N
P2
O
P5
O
N
P6


P1
N
P2
O
P5
O
N
P6



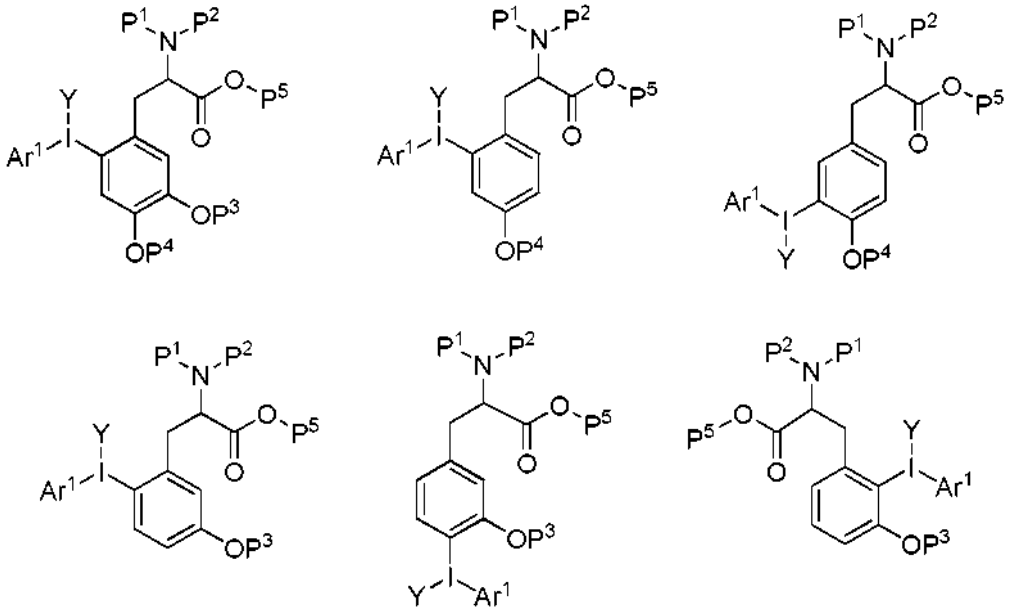
en el que cada uno de P^1, P^2 y P^6 son independientemente un grupo protector de nitrógeno, o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; y cada uno de P^3, ^4P, P^5 y P^7 son independientemente un grupo protector, de oxígeno o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno. En algunas realizaciones, Ar^2 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones.

Los grupos protectores pueden ser un sustituyente temporal que protege un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. La elección del grupo protector concreto usado está dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia. Una serie de consideraciones pueden determinar la elección del grupo protector, incluyendo, aunque no de forma limitativa, el grupo funcional que se está protegiendo, otra funcionalidad presente en la molécula, las condiciones de reacción en cada etapa de la secuencia sintética, otros grupos protectores presentes en la molécula, la tolerancia del grupo funcional a las condiciones requeridas para eliminar el grupo protector y las condiciones de reacción para la descomposición térmica de los compuestos proporcionados en el presente documento. El campo de la química de grupos protector es se ha revisado (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991).

Un grupo protector de nitrógeno puede ser cualquier sustituyente temporal que protege un resto de amina frente a transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen, pero sin limitaciones, alilamina, bencilaminas (por ejemplo, becilamina, *p*-metoxibencilamina, 2,4-dimetoxibencilamina y tritilamina), acetilamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, pent-4-enamida, ftalimidas, carbamatos (por ejemplo, carbamato de metilo, carbamato de *t*-butilo, carbamato de bencilo, carbamatos de alilo, carbamato de 2,2,2-tricloroetilo y carbamato de 9-fluorenilmetilo), iminas y sulfonamidas (por ejemplo, benceno sulfonamida, *p*-toluenosulfonamida y *p*-nitrobencenosulfonamida).

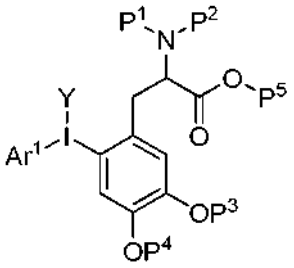
Un grupo protector de oxígeno puede ser cualquier sustituyente temporal que protege un resto hidroxilo frente a transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen, pero sin limitaciones, ésteres (por ejemplo, acetilo, *t*-butil carbonilo y benzoílo), bencilo (por ejemplo, bencilo, *p*-metoxibencilo, y 2,4-dimetoxibencilo y tritilo), carbonatos (por ejemplo, carbonato de metilo, carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo y carbonato de bencilo) cetales, y acetales, y éteres.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (2) como se proporciona en el presente documento, pueden elegirse de entre:

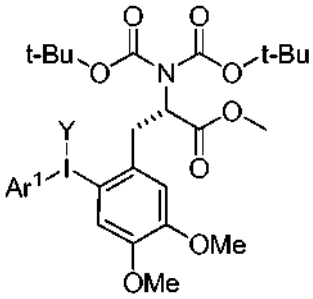


en la que:

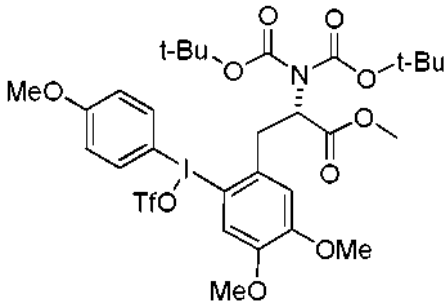
cada uno de P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno;
cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de oxígeno o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (2) puede ser:



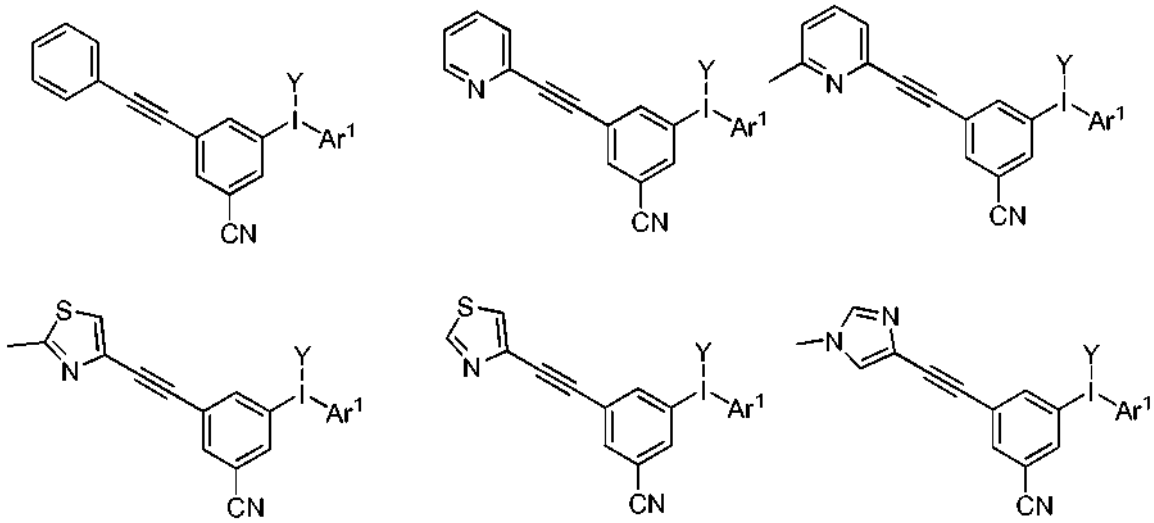
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (2) puede ser:



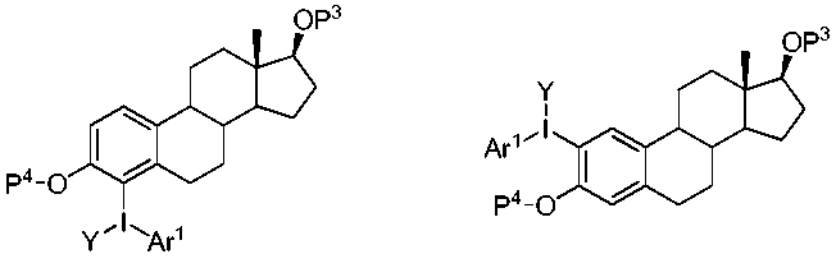
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (2) puede ser:



En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (2) se elige de entre:



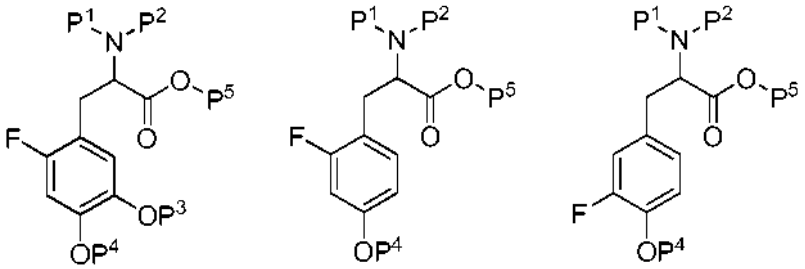
En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (2) se elige de entre:

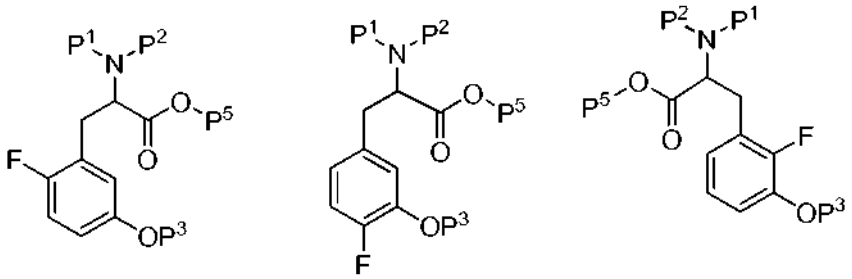


en la que:

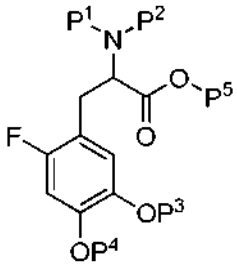
cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (3) se puede elegir de entre:

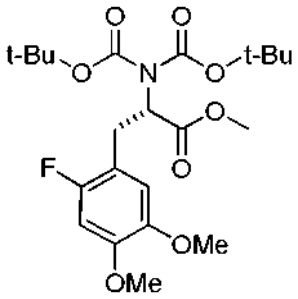




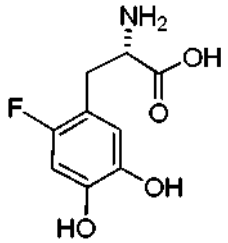
en la que cada P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; y cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico. Para ejemplos, un compuesto de Fórmula (3) puede ser:



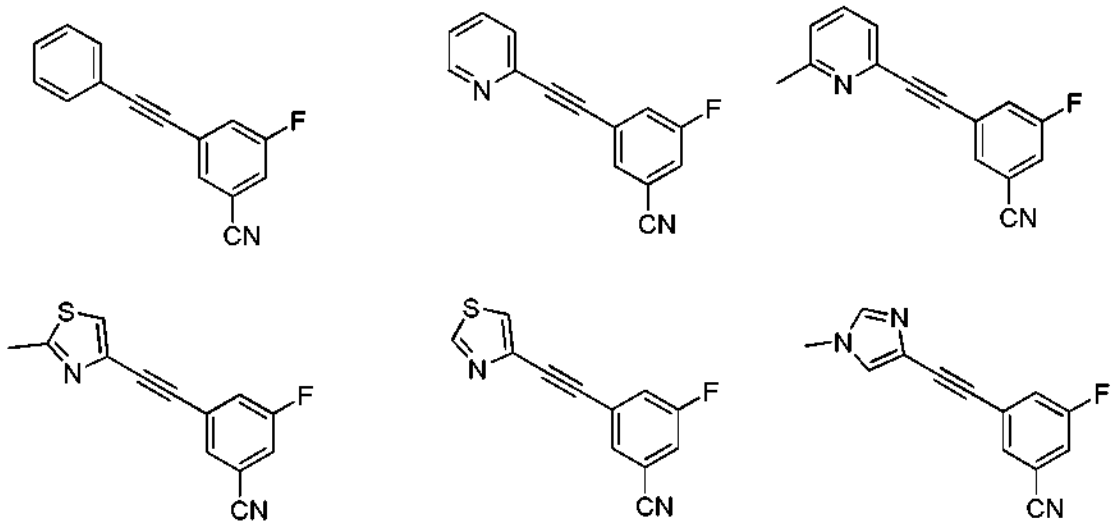
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (3) puede ser:



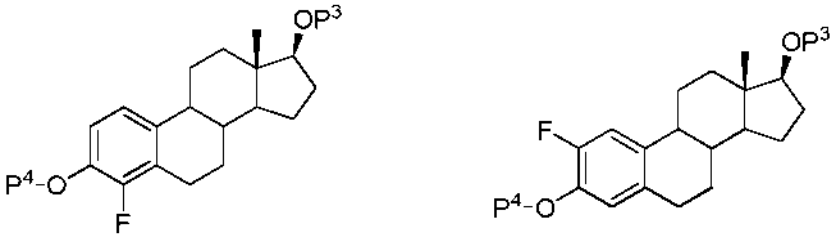
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (3) puede ser:



En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (3) se puede elegir de entre:



En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (3) se elige de entre:



en la que cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol.

Un disolvente no polar puede ser cualquier disolvente que tenga una constante dieléctrica de menos de aproximadamente 10. Por ejemplo, un disolvente no polar puede elegirse de entre benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno, etilbenceno, tetracloruro de carbono, hexano, ciclohexano, fluorobenceno, clorobenceno, nitrobenceno y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente no polar comprende benceno. En algunas realizaciones, el disolvente no polar comprende tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente no polar comprende ciclohexano. En algunas realizaciones, el disolvente no polar es una mezcla, por ejemplo una mezcla de ciclohexano y tolueno.

Un disolvente no polar es un disolvente que tiene una constante dieléctrica de más de aproximadamente 10. En algunas realizaciones, el disolvente polar es un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, acetona, diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-difluorobenceno, benzotrifluoruro y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente aprótico polar es acetonitrilo.

El calentamiento puede realizarse por medios convencionales (por ejemplo, baño de calentamiento, horno, pistola térmica, placa caliente, quemador Bunsen, manta de calentamiento y similares), mediante el uso de microondas o mediante pirólisis ultrarrápida. Normalmente, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura que varía de aproximadamente 25 ºC a aproximadamente 250 ºC (por ejemplo, entre aproximadamente 80 ºC a aproximadamente 200 ºC, de 100 ºC a aproximadamente 200 ºC, de aproximadamente 120 ºC a aproximadamente 170 ºC, de aproximadamente 120 ºC a aproximadamente 160 ºC, de aproximadamente 120 ºC a aproximadamente 150 ºC y de aproximadamente 130 ºC a aproximadamente 150 ºC). En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 140 °C. El calentamiento se puede producir durante el tiempo necesario para completar la reacción. Por ejemplo, el calentamiento puede producirse desde aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 25 minutos (por ejemplo, aproximadamente 2 segundos, aproximadamente 5 segundos, aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 90 segundos, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 12 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 24 minutos). En algunas realizaciones, el calentamiento puede producirse desde aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 15 minutos.

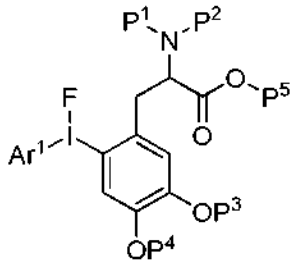
En los métodos descritos en el presente documento, se puede utilizar un tubo de presión u otro sistema cerrado reforzado en los casos en los que la temperatura deseada está por encima del punto de ebullición del disolvente utilizado.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. En algunas realizaciones, se toman medidas para retirar el oxigeno y / o el agua del disolvente de reacción y materiales de partida. Esto se puede conseguir mediante una serie de métodos, que incluyen la destilación de disolventes en presencia de agentes que reaccionan con y / o secuestran agua y bajo una atmósfera de gas inerte; y purgar el vaso de reacción con un gas inerte.

Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse cuando se hace reaccionar MX (por ejemplo, MF) en una cantidad que varía de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 10 milimoles (por ejemplo, de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 5 milimoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 1 milimol; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 500 milimoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 100 milimoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 50 milimoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 5 milimoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 1 milimol; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 500 nanomoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 100 nanomoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 50 nanomoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 5 nanomoles; de aproximadamente 1 picomol a aproximadamente 1 nanomol; de aproximadamente 100 picomoles a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 500 picomoles a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 1 nanomol a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 50 nanomoles a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 100 nanomoles a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 500 nanomoles a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 1 micromol a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 50 micromoles a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 100 micromoles a aproximadamente 10 milimoles; de aproximadamente 500 micromoles a aproximadamente 10 milimoles y de aproximadamente 1 milimol a aproximadamente 10 milimoles). En algunas realizaciones, MX se hace reaccionar en la muestra en una cantidad de menos de aproximadamente 10 milimoles. En muchos casos, el compuesto de fórmula (2) se utiliza en exceso cuando se compara con la cantidad de MX presente en la muestra. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción que tiene MX contiene además compuestos adicionales que pueden estar presentes en un exceso en comparación con MX. Por ejemplo, los compuestos adicionales pueden estar presentes con más de un millón de veces en exceso en comparación con MX.

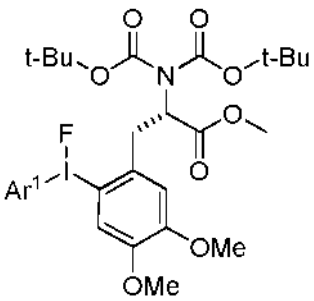
Compuestos

Compuestos de diarilyodonio, por ejemplo, el compuesto de las Fórmulas (2), (7) y (8), se describen adicionalmente en el presente documento. Por ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (8),

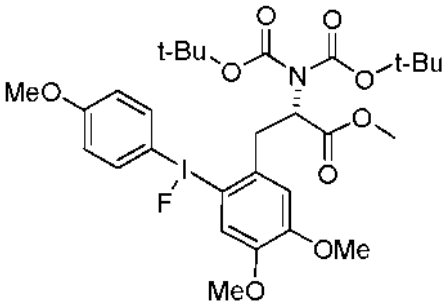


8

en la que Ar^1 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones; cada uno de P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno; cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (8) puede ser:

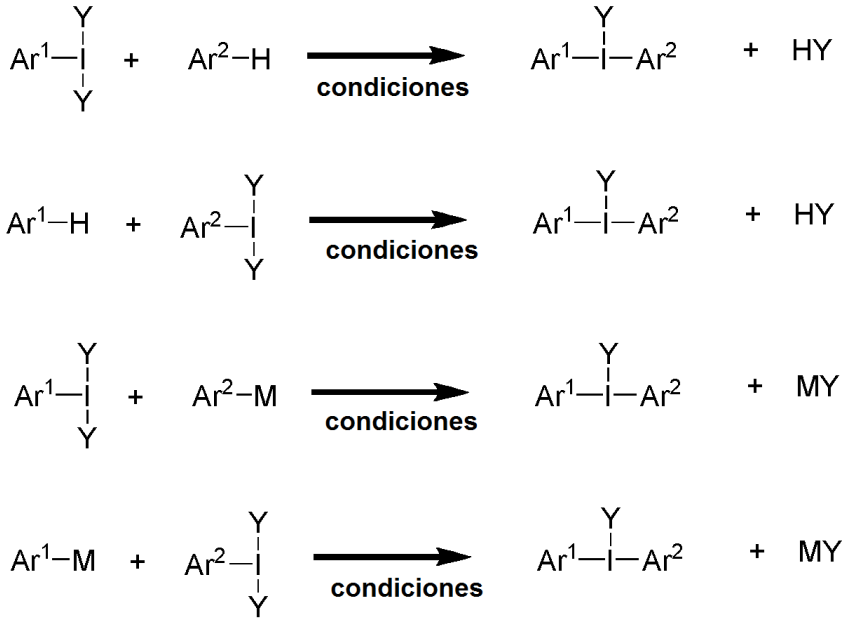


En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (8) puede ser:



Los compuestos de diarilyodonio de Fórmulas (2) y (7) pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente usando diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica. El método utilizado para sintetizar los compuestos dependerá de la electrónica y la funcionalidad presentes en Ar^2. Los grupos funcionales potencialmente reactivos presentes en Ar^2 pueden enmascararse usando un grupo protector antes de la síntesis del compuesto de diarilyodonio. El método en particular usado para preparar los compuestos de diarilyodonio será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar usando las siguientes reacciones genéricas como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



Para los compuestos que tienen una funcionalidad sensible en el grupo aceptor, se pueden usar reactivos organometálicos que presentan enlaces C-M más covalentes (más estables). Por ejemplo, compuestos organometálicos que incluyen estaño, boro y cinc. Si no hay incompatibilidad de grupo funcional, se pueden usar más reactivos organometálicos básicos (organolitio, Grignard, etc.) para preparar las sales de diarilyodonio.

Los expertos en la técnica serán conscientes de las variaciones y las alternativas a los procedimientos descritos que permiten obtener los compuestos definidos en el presente documento.

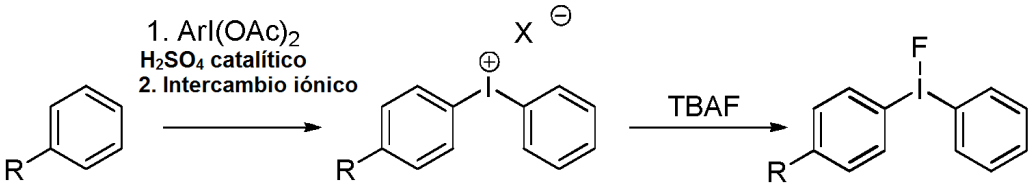
También apreciarán los expertos en la técnica que, dentro de ciertos procesos descritos, el orden de las etapas sintéticas empleadas puede variarse y dependerá, entre otras cosas, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de productos intermedios clave y la estrategia del grupo protector (si la hay) a adoptar. Claramente, tales factores también influirán en la elección del reactivo para su uso en dichas etapas sintéticas.

El experto en la técnica apreciará que los compuestos de diarilyodonio descritos pueden fabricarse mediante métodos distintos de los descritos en el presente documento, mediante la adaptación de los métodos descritos en el presente documento y / o la adaptación de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo el documento US 2007/0092441, o usando libros de texto estándar, tales como "Comprehensive Organic Transformations--A Guide to Functional Group Transformations", R C Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores) y Science of Synthesis, Volumen 31a, 2007 (Houben-Weyl, Thieme)

Debe apreciarse que los métodos de transformación sintéticos mencionados en el presente documento son solo ejemplos y pueden llevarse a cabo en diversas secuencias diferentes con el fin de que los compuestos deseados se puedan ensamblar eficientemente. El experto químico ejercerá su juicio y habilidad en cuanto a la secuencia más eficiente de reacciones para la síntesis de un compuesto objetivo dado.

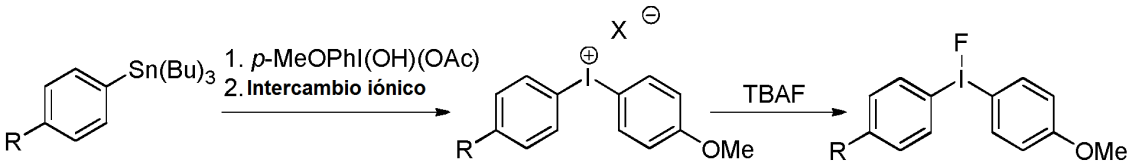
Como se ilustra en los ejemplos que figuran a continuación, se pueden preparar determinados fluoruros de diarilyodonio mediante sustitución aromática electrofílica catalizada por H_2SO_4 del precursor de flúor aromático con $ArI(OAc)_2$, seguido de intercambio iónico. El fluoruro de diarilyodonio deseado se forma haciendo reaccionar la sal de diarilyodonio resultante con una fuente de fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, como se ilustra en el Esquema 3 mostrado a continuación.

Esquema 3



Los fluoruros de diarilyodonio pueden prepararse también mediante la reacción del correspondiente derivado de tributilestannanilo del precursor de flúor aromático *p*-MeOPhI(OH)(OTs), seguido de intercambio iónico y la reacción de la sal de diarilyodonio resultante con una fuente de fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, como se ilustra en el Esquema 4.

Esquema 4



La elección de la fuente de fluoruro también está fácilmente dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia. Diversas fuentes de fluoruro se pueden usar en la preparación de los fluoruros de diarilyodonio, como se proporcionan en el presente documento, incluyendo, aunque no de forma limitante, NaF, KF, CsF, fluoruro de tetrabutilamonio y fluoruro de tetrametilamonio. En ciertos casos, la elección de la fuente de fluoruro dependerá de la funcionalidad presente en el precursor de fluoruro aromático.

Ejemplos

Métodos generales.

Solo los ejemplos de reacciones que caen bajo las condiciones de las reivindicaciones deben considerarse parte de la invención. El fluoruro de tetrametilamonio (TMAF, Aldrich) y el nitrato de difenilyodonio se secaron a 60-80 ºC en una pistola de secado (cargada con P_2O_5) a vacío dinámico durante una semana. El cloruro de hexabutildiestaño y tributilestaño (Aldrich) se destilaron en tubos de almacenamiento secados a la llama en nitrógeno seco. El acetonitrilo y acetonitrilo-d_3 se calentaron a reflujo con P_2O_5, el benceno y benceno-d_6 se calentaron a reflujo con CaH_2, durante la noche y se destilaron directamente en tubos de almacenamiento secados a la llama en nitrógeno seco. Todos los artículos de cristal, las jeringas y los tubos de RMN se secaron en horno (140 ºC) durante más de 24 horas antes de su transferencia a la guantera para su uso. Todos los otros reactivos se adquirieron de fuentes comerciales y se usaron tal como se recibieron. Todos los experimentos de RMN se realizaron usando un espectrómetro de RMN de 400 MHz de Bruker Avance.

Ejemplo 1 - Preparación de diacetato de p-metoxifenilyodonio

diacetato de p-metoxifenilyodonio: Se disolvieron 2,34 g (10 mmol) de *p*-yodoanisol en 90 ml de ácido acético glacial. La solución se agitó, se calentó a 40 ºC y, gradualmente, se añadieron 13,6 g (110 mmol) de perborato sódico tetrahidrato durante una hora. La mezcla de la reacción se mantuvo a 40 ºC durante 8 horas y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se retiró la mitad del ácido acético (~45 ml) y se añadieron 100 ml de agua D.I. Se usaron 3x40 ml de diclorometano para extraer la solución acuosa. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó para dar 2,25 g (64 %) de diacetato de *p*-metoxiyodonio, que se secó *al vacío* y se usó sin purificación adicional. Se sintetizaron diacetato de *o*-metoxifenilyodonio (65 %), diacetato de *m*-

cianohenilyodonio (70 %), diacetato de *m-trifluorometilyodni*o (80 %), y diacetato de 2,6-dimetoxifeniliodonio (83 %) usando un procedimiento similar a partir de yodoarenos correspondientes.

Ejemplo 2 - Preparación de trifluoroacetato de bis(p-metoxifenil)yodonio

trifluoroacetato de bis(p-metoxifenil)yodonio: Con protección con N_2, se disolvieron 1,41 g (4 mmol) de diacetato de *p*-metoxifenilyodonio en 30 ml de diclorometano seco y la solución se enfrió a -30 ºC. Se añadieron 0,61 ml (8 mmol) de ácido trifluoroacético y la solución se devolvió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución, de nuevo, se enfrió a -30 ºC y lentamente se añadieron 0,44 ml (4 mmol) de anisol y la mezcla se calentó de nuevo hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el sólido residual se recristalizó en éter dietílico/diclorometano, para dar 1,53 g de trifluoroacetato de bis(p-metoxifenil)yodonio (71 %).

Ejemplo 3 - Preparación de tosilato de bis(p-metoxifenil)yodonio

tosilato de bis(p-metoxifenil)yodonio: Con protección con N_2, se disolvieron 352 mg (1 mmol) de diacetato de *p*-metoxifenilyodonio en 1,5 ml de acetonitrilo seco. La solución se combinó con una solución de 190 mg (1 mmol) de ácido tosílico monohidrato en 1,5 ml de acetonitrilo seco. Después de la adición de 0,11 ml (1 mmol) de *p*-yodoanisol, la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró y el sólido restante se recristalizó en éter dietílico/diclorometano para dar 422 mg de tosilato de bis(p-metoxifenil)yodonio (82 %).

Ejemplo 4 - Preparación de hexafluorofosfato de bis(p-metoxifenil)yodonio

Hexafluorofosfato de bis(p-metoxifenil)yodonio: Con protección con N_2, se disolvieron 352 mg (1 mmol) de diacetato de *p*-metoxifenilyodonio en 1,5 ml de acetonitrilo seco. La solución se combinó con una solución de 190 mg (1 mmol) de ácido tosílico monohidrato en 1,5 ml de acetonitrilo seco. Después de la adición de 0,11 ml (1 mmol) de *p*-yodoanisol, La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con 3x5 ml de hexanos. La capa de agua se trató con 502 mg (3 mmol) de $NaPF_6$. La precipitación blanca se suspendió en diclorometano y la recristalización con éter dietílico / diclorometano proporcionó 391 mg de hexafluorofosfato de bis (p-metoxifenil)yodonio (80,5 %).

Ejemplo 5 - Preparación de hexafluorofosfato de fenil-4-metoxifenilyodonio

El hexafluorofosfato de fenil-4-metoxifenilyodonio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de hexafluorofosfato de bis(*p*-metoxifenil)yodonio del diacetato de arilyodonio y el anisol correspondientes. (77,9 %)

Ejemplo 6 - Preparación de hexafluorofosfato de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio

El hexafluorofosfato de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de hexafluorofosfato de bis(*p*-metoxifenil)yodonio a partir del diacetato de arilyodonio y el anisol correspondientes. (83,3 %)

Ejemplo 7 - Preparación de hexafluorofosfato de 3-cianofenil-4'-metoxifenilyodonio

El hexafluorofosfato de 3-cianofenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de hexafluorofosfato de bis(*p*-metoxifenil)yodonio a partir del diacetato de arilyodonio y el anisol correspondientes. (73,7 %)

Ejemplo 8 - Preparación de hexafluorofosfato de 3-(trifluorometil)fenil-4'-metoxifenilyodonio

El hexafluorofosfato de 3-(trifluorometil)fenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de hexafluorofosfato de bis(p-metoxifenil)yodonio del diacetato de arilyodonio y el anisol correspondientes. (96,1 %)

Ejemplo 9 - Preparación de hexafluorofosfato de 2,6-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio

El hexafluorofosfato de 2,6-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de hexafluorofosfato de bis(p-metoxifenil)yodonio a partir del diacetato de arilyodonio y el anisol correspondientes. (86 %)

Ejemplo 10 - Preparación de 2-Bromo-4, 5-dimetoxilbencenoetanamina

2-Bromo-4, 5-dimetoxilbencenoetanamina: Lentamente se añadió bromo (1,1 ml, 22 mmol) en ácido acético (10 ml) en una solución agitada enérgicamente de 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (3,4 ml, 20 mmol) en 50 ml de ácido acético.

El 2-bromo-4, 5-dimetoxilbencenoetanamina precipitó tras 15 minutos. La mezcla se agitó durante otras dos horas, se filtró y se lavó con diclorometano 10 ml x 3 y éter de petróleo 10 ml x 3. El sólido resultante se suspendió en agua y el pH se llevó a 10 con una solución de KOH acuosa. La extracción con diclorometano seguida de la evaporación del disolvente dio 4,12 g (78 %) de 2-bromo-4, 5-dimetoxilbencenoetanamina. El producto en bruto se secó al vacío dinámico durante la noche y se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 11 - Preparación de 2-Bromo-4,5-dimetoxil-(2-ftalimidoetil)benceno

2-Bromo-4, 5-dimetoxil-(2-ftalimidoetil)benceno: 2-Bromo-4, 5-dimetoxilbencenoetanamina (3,5 g 13,2 mmol) se disolvió y se agitó en 50 ml de acetonitrilo seco. Se añadieron 2,14 ml (1,1 equiv.) de dicloruro de ftaloílo y 7 ml (3 equiv.) de base de Hünig. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se retiró el acetonitrilo y se suspendió el producto resultante en diclorometano y se lavó con agua básica (pH=11). El lavado acuoso se extrajo con diclorometano 3 x 15 ml. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna. Rendimiento calculado: 1,8 g (34 %).

Ejemplo 12 - Preparación de 3,4-dimetoxifeniltributilestaño

3,4-dimetoxifeniltributilestaño: Con protección con N_2, Se disolvieron 1,085 g (5 mmol) de 4-bromoveratrol y 289 mg (5 mol de %) $Pd(O)(PPh_3)_4$ en 15 ml de tolueno seco, la solución se transfirió a un tubo de almacenamiento equipado con un sello de Teflon Chemcap, y se añadieron 3,19 g (5 mmol) de hexabutilditina. El tubo se selló, se calentó y se mantuvo a 120 ºC durante 48 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con 15 ml de hexano. Se añadieron 15 ml de solución de KF acuosa saturada y la mezcla se agitó durante 30 minutos, seguido de filtración a través de celite. La capa orgánica se separó; se retiró el disolvente para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/diclorometano 98:2, aluminio básico), dando 1,69 g (rendimiento 79,1 %) de 3,4-dimetoxifeniltributilestaño puro.

Ejemplo 13 - Preparación de 3,4-dimetoxi-2-metilfeniltributilestaño

El 3,4-dimetoxi-2-metilfeniltributilestaño se sintetizó de una forma similar a la descrita en el procedimiento para la síntesis de 3,4-dimetoxifeniltributilestaño a partir del precursor de bromo correspondiente. (76,2%)

Ejemplo 14 - Preparación de 3,4-dimetoxi-2-(2-ftalimido)feniltributilestaño

El 3,4-dimetoxi-2-(2-ftalimido)feniltributilestaño se sintetizó de una forma similar a la descrita en el procedimiento para la síntesis de 3,4-dimetoxifeniltributilestaño a partir del precursor de bromo correspondiente. (20 %)

Ejemplo 15 - Hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio

Hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio: Con protección con N_2, se disolvieron 352 mg (1 mmol) de diacetato de *p*-metoxifenilyodonio en 1,5 ml de acetonitrilo seco. La solución se combinó con una solución de 190 mg (1 mmol) de ácido tosílico monohidrato en 1,5 ml de acetonitrilo seco. Después de la adición de 427 mg (1 mmol) DE 3,4-dimetoxifeniltributilestaño, La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con 3x5 ml de hexanos. La capa de agua se trató con 502 mg (3 mmol) de $NaPF_6$. La precipitación blanca se suspendió en diclorometano y la recristalización con éter dietílico / diclorometano proporcionó 370 mg (71,7 %) de hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio.

Ejemplo 16 - Preparación de hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxi-2-metilfenil-4'-metoxifenilyodonio

El hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxi-2-metilfenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de una forma similar a hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir de diacetato de *p*-metoxifenilyodonio y el correspondiente precursor de arilestaño. (75 %)

Ejemplo 17 - Preparación de hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxi-2-(2-ftalimidoetil)fenil-4'-metoxifenilyodonio

El hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxi-2-(2-ftalimidoetil)fenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de una forma similar a hexafluorofosfato de 3,4-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir de diacetato de p-metoxifenilyodonio y el correspondiente precursor de arilestaño. (55 %)

Ejemplo 18 - Preparación de fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio

Fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio: Con protección con N_2, Se disolvieron 97,2 mg (0,2 mmol) de hexafluorofosfato de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio y 17,7 mg (0,95 equiv.) de fluoruro de tetrametilamonio anhidro (TMAF) en 1 ml de acetonitrilo seco. El disolvente se retiró *al vacío* seguido de la adición de 5 ml de

benceno seco. El $TMAPF_6$ insoluble se retiró por filtración; el disolvente se retiró de nuevo *al vacío* para dar 30,3 mg (42 %) de fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio.

Ejemplo 19 - Preparación de fluoruro de fenil-4-metoxifenilyodonio

El fluoruro de fenil-4-metoxifenilyodonio se sintetizó de una manera similar al procedimiento descrito para el fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir del hexafluorofosfato correspondiente. (96 %)

Ejemplo 20 - Preparación de fluoruro de 3-cianofenil-4'-metoxifenilyodonio

El fluoruro de 3-cianofenil-4-metoxifenilyodonio se sintetizó de una manera similar al procedimiento descrito para el fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir del hexafluorofosfato correspondiente. (25 %)

Ejemplo 21 - Preparación de fluoruro de 3-(trifluorometil)fenil-4'-metoxifenilyodonio

El fluoruro de 3-(trifluorometil)fenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de una manera similar al procedimiento descrito para el fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir del hexafluorofosfato correspondiente. (56 %)

Ejemplo 22 - Preparación de fluoruro de 2,6-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio

El fluoruro de 2,6-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de una manera similar al procedimiento descrito para el fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir del hexafluorofosfato correspondiente. (15%)

Ejemplo 23 - Preparación de fluoruro de 3,4-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio

El fluoruro de 3,4-dimetoxifenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de una manera similar al procedimiento descrito para el fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir del hexafluorofosfato correspondiente. (90%)

Ejemplo 24 - Preparación de fluoruro de 3,4-dimetoxi-2-metilfenil-4'-metoxifenilyodonio

El fluoruro de 3,4-dimetoxi-2-metilfenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de una manera similar al procedimiento descrito para el fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir del hexafluorofosfato correspondiente. (80%)

Ejemplo 25 - Preparación de fluoruro 3,4-dimetoxi-2-(2-ftalimidoetil)fenil-4'-metoxifenilyodonio

El fluoruro de 3,4-dimetoxi-2-(2-ftalimidoetil)fenil-4'-metoxifenilyodonio se sintetizó de una manera similar al procedimiento descrito para el fluoruro de 2-metoxifenil-4'-metoxifenilyodonio a partir del hexafluorofosfato correspondiente. (45 %)

Ejemplo 26 - Preparación de fluoruro de bis(p-metoxifenil)yodonio

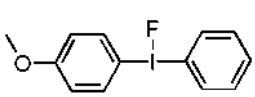
Fluoruro de bis(p-metoxifenil)yodonio: A una mezcla de 454 mg (1 mmol) de trifluoroacetato de bis(p-metoxifenil)yodonio y 262 mg (1 mmol) de TBAF anhidro se añadió 1 ml de tetrahidrofurano seco (THF). La solución se dejó en reposo durante 1 hora, el precipitado blanco se recogió y se lavó con 3 x 0,5 ml de THF. Rendimiento calculado: 288,7 mg (80,2 %)

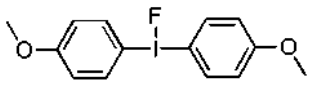
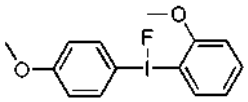
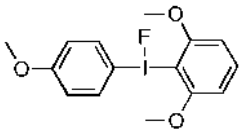
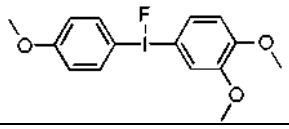
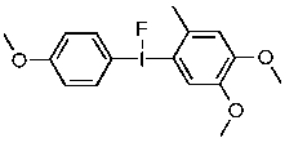
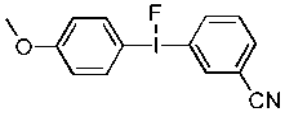
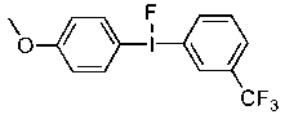
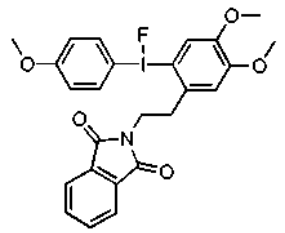
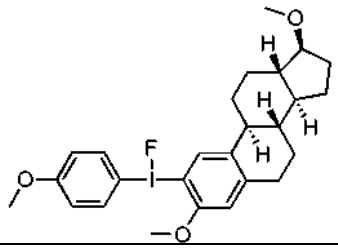
Ejemplo 27 - Descomposición de fluoruro de diarilyodonio

En una guantera, se añadieron 0,5 ml de d_6-benceno seco a 0,02 mmol del fluoruro de diarilyodonio, la solución / mezcla se transfirió a un tubo de RMN de J-Young. El tubo se calentó y se mantuvo a 140 ºC durante 5-15 minutos. La solución resultante se analizó mediante RMN y GC para la determinación del producto.

Los rendimientos observados de las descomposiciones térmicas de los fluoruros de diarilyodonio preparados anteriormente se describen en la Tabla 1.

Tabla 1.

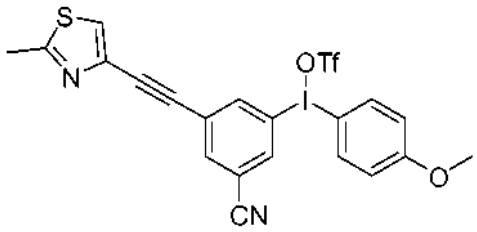
Entrada	Fluoruro de diarilyodonio	Rendimiento de aromáticos de flúor totales	Rendimiento de ArF	Condiciones
1		77 %/94 %	57 %/80 %	benceno, 140 °C, 15 min
		65 %/77 %	40 %/70 %	acetonitrilo 140 ºC, 15 min

2		99 %/94 %	86 %*(80 %)	benceno, 140 °C, 18min
		43 %/38 %	43 %/38 %	acetonitrilo 140 ºC, 18min
3		82 %/80 %	49 %/48 %	benceno, 140 °C, 15 min
		60 %/58 %	40 %/38 %	acetonitrilo 140 ºC, 15 min
4		47 %/44 %	19 %/17 %	benceno, 140 °C, 15 min
		34 %/32 %	7 %/8 %	acetonitrilo 140 ºC, 15 min
5		91 %/88 %	77 %/74 %	benceno, 140 °C, 15 min
		38 %/39 %	30 %/28 %	acetonitrilo 140 ºC, 15 min
6		90 %/92 %	78 %/82 %	benceno, 140 °C, 11 min
		81 %/78 %	49 %/48 %	acetonitrilo 140 ºC, 11 min
7		89 %/90 %	89 %/90 %	benceno, 140 °C, 5 min
		78 %/77 %	78 %/77 %	acetonitrilo 140 ºC, 5 min
8		95 %/92 %	85 %/84 %	benceno, 140 °C, 10 min
		67 %/76 %	68 %/76 %	acetonitrilo 140 ºC, 10 min
9		80 %	80 % (no fluoroanisol detectado)	benceno, 140 °C, 15 min
10		60 %	40%	benceno, 140 °C, 15 min
() determinado mediante GC * la química de benzina condujo a la formación de 3-fluoroanisol				

Ejemplos 28 - Impacto de sales adicionales en F-MTEB.

Se examinó el efecto de la sal presente en solución durante la descomposición del triflato de (3-ciano-5 - ((2-

metiltiazol-4-il) etinil) fenil) (4-metoxifenil)yodonio (Ar-MTEB-OTf) a 90 ºC en benceno y acetonitrilo. Cada disolvente se analizó en ausencia de sal, presencia de 1 equivalente de sal y presencia de 2 equivalentes de sal. La preparación de cada condición de reacción se resume a continuación. Se preparó una solución madre de TMAF de 3,3 mg/ ml en acetonitrilo desgasificado seco para la adición a cada tubo de reacción.



Ar-MTEB-OTf

Acetonitrilo sin sal

El precursor de triflato de yodonio (0,004 g, 6,6 µmol) se disolvió en 0,38 ml de acetonitrilo desgasificado seco en atmósfera de nitrógeno, con 18 µl de TMAF (6,6 µmol) de la soluciones madre. A continuación, Se añadieron 0,4 ml de benceno desgasificado al residuo y se pasó dos veces a través de un filtro de membrana de PTFE de 0,22 µm. La solución se sometió nuevamente a vacío para eliminar el disolvente y el residuo restante se disolvió en 0,4 ml de d_3-acetonitrilo desgasificado seco. La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite de silicio y se monitorizó a 90 ºC.

Acetonitrilo + 1 equiv. TMAOTf

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió precursor de triflato de yodonio (0,004 g, 6,6 µmol) en 0,38 ml de d_3-acetonitrilo desgasificado seco y combinó con 18 µl de solución madre de TMAF (6,6 µmol). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite de silicio y se monitorizó a 90 ºC.

Acetonitrilo + 2 equiv. TMAOTf

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió precursor de triflato de yodonio (0,004g, 6,6 µmol) en 0,38 ml de d_3-acetonitrilo desgasificado seco y se combinó con 18 µl de solución madre de TMAF (6,6 µmol), con una posterior adición de triflato de tetrametilamonio (0,0015 g, 6,6 µmol) a la mezcla de reacción. La solución se puso en un baño de aceite de silicio y se monitorizó a 90 ºC.

Benceno sin sal

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió precursor de triflato de yodonio (0,004 g, 6,6 µmol) en 0,38 ml de acetonitrilo desgasificado y se combinó con 18 µl de solución madre de TMAF (6,6 µmol). El acetonitrilo se retiró a vacío y el residuo restante se volvió a disolver en 0,4 ml de d_6-benceno desgasificado seco. La solución se pasó dos veces a través de un filtro de PTFE de 0,22 µm, se selló en una atmósfera de nitrógeno y se monitorizó en baño de aceite de silicio a 90 ºC.

Benceno + 1 equiv. TMAOTf

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió precursor de triflato de yodonio (0,004g, 6,6 µmol) en 0,38 ml de acetonitrilo desgasificado seco y se combinó con 18 µl de solución madre de TMAF (6,6 µmol). El acetonitrilo se retiró a vacío y el residuo restante se volvió a disolver en 0,4 ml de d_6-benceno desgasificado seco. La mezcla de reacción se selló en atmósfera de nitrógeno y se monitorizó en un baño de aceite de silicio a 90 °C.

Benceno + 2 equiv. TMAOTf

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió precursor de triflato de yodonio (0,004g, 6,6 µmol) en 0,38 ml de d_3-acetonitrilo desgasificado seco y se combinó con 18 µl de solución madre de TMAF (6,6 µmol), con una posterior adición de triflato de tetrametilamonio (0,0015 g, 6,6 µmol) a la mezcla de reacción. El acetonitrilo se retiró a vacío y el residuo restante se volvió a disolver en 0,4 ml de d_6-benceno. A continuación, la solución se puso en un baño de aceite de silicio y se monitorizó a 90 ºC.

Los resultados de estos experimentos se muestran en las Figuras 1 y 2. Está claro que la sal añadida tiene un gran impacto negativo en el rendimiento de la reacción en acetonitrilo, pero no un impacto tan significativo sobre los resultados de la reacción de descomposición realizada en el disolvente no polar de benceno. Este último resultado puede ser debido al hecho de que TMAOTf es solo escasamente soluble en benceno.

Ejemplo 29 - Fluoraciones de radiofluoración de MTEB en condiciones convencionales

Para cada reacción, el precursor de yodonio Ar-MTEB-OTf (2 mg) fue disolvente y 300 µl de acetonitrilo, DMF o DMSO.

Preparación de Kryptofix 222/K_2CO_3fuente de ^{18}F: Una mezcla de 50-100 µl de [^{18}O]H_2O con [^{18}F]fluoruro + 15 µl de K_2CO_3 1 M(ac.) + 800 µl C de H_3CN se calentó durante 3 minutos en un microondas a 20 W. La mezcla se trató con 800 µl de CH_3CN y se calentó de nuevo. El exceso de disolvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno seco a 80ºC.

Ciclo 1: Una solución de Ar-MTEB-OTf (2 mg) en 300 µl de DMF se añadió la fuente Kryptofix 222/K_2CO_3 K ^{18}F en seco y se calentó en un microondas (50 W, 1.5 min). No se observó MTEB radiomarcado detectable mediante radio-TLC. El calentamiento de microondas adicional durante 3 o 6 minutos no dio lugar a ^{18}F-MTEB.

Ciclo 2: Una solución de Ar-MTEB-OTf (2 mg) en 300 µl DMSO se añadió a la fuente de Kryptofix 222/K_2CO_3 K ^{18}F en seco y se calentó en un baño de aceite convencional a 120 ºC durante 15 minutos. No se observó MTEB radiomarcado detectable mediante radio-TLC. El calentamiento adicional durante 15 o 30 minutos no dio lugar a formación de ^{18}F-MTEB detectable.

Para los ciclos 3 y 4, se preparó una solución de [^{18}F]TBAF mediante la adición de TBAOH a la solución de [^{18}O]H_2O que contenía [^{18}F]fluoruro. El secado se realizó *al vacío.* El sólido resultante se trató con 800 µl de CH_3CN y se secó calentando hasta 80 ºC bajo una corriente de nitrógeno seco.

Ciclo 3: Una solución de Ar-MTEB-OTf (2 mg) en 300 µl de DMF se añadió a [^{18}F]TBAF y se calentó en el baño de aceite a 150 ºC durante 15 minutos, 30 minutos y una hora. No se observó MTEB radiomarcado detectable mediante radio-TLC.

Ciclo 6: Una solución de Ar-MTEB-OTf (2 mg) en 300 µl DMSO se añadió a[^{18}F]TBAF y se calentó en el baño de aceite a 120 ºC durante 15 minutos, 30 minutos y una hora. Se observó un rendimiento del 6,3 % de MTEB radiomarcado mediante radio-TLC.

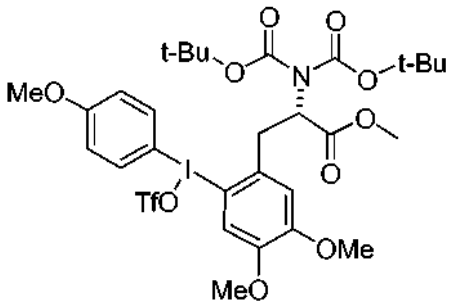
Ejemplo 30 - Preparación de ^{18}F-MTEB con eliminación de sal.

[^{18}F]TBAF se secó dos veces con MeCN a 90 ºC a presión reducida (-10 mmHg). Se disolvió Ar-MTEB-OTf (2 mg) en MeCN (300 µl) y se añadió al vial que contenía el [^{18}F]TBAF seco. La mezcla de reacción se agitó a 90 ºC y el MeCN se evaporó a presión reducida (-10 mm Hg). El residuo restante se redisolvió en 2 ml de benceno seco, se pasó a través de un filtro de jeringa de 0,22 mm y se calentó a 100 ºC durante 20 minutos (rendimiento radioquímico (RCY) = aproximadamente 70 %, determinado mediante radio-HPLC y radio-TLC)

Ejemplo 31 - Preparación de ^{18}F-MTEB con eliminación de sal.

[^{18}F]TBAF se secó dos veces con MeCN a 90 ºC a presión reducida (-10 mmHg). Se disolvió Ar-MTEB-OTf (2 mg) en MeCN (300 µl) y se añadió al vial que contenía el [^{18}F]TBAF seco. La mezcla de reacción se agitó a 90 ºC y el MeCN se evaporó a presión reducida (-10 mm Hg). El residuo restante se redisolvió en 2 ml de benceno seco, se pasó a través de un filtro de jeringa de 0,22 mm y se calentó a 130 ºC durante 20 minutos (rendimiento radioquímico (RCY) = aproximadamente 90 %, determinado mediante radio-HPLC y radio-TLC)

Ejemplo 32 - Preparación de [^{18}F]-6-Fluoro-L-DOPA.



Ar-LDOPA-OTf

Se disolvió Ar-LDOPA-OTf (2 mg) en 300 µl de acetonitrilo seco y se añadió a un vial que contenía el [^{18}F]TBAF

seco. La solución se calienta a 90 ºC y el disolvente se retira a presión reducida. Se añade tolueno seco (500 µl) al residuo y la solución se pasa a través de un filtro de membrana de PTFE de 0,22 µm y se calienta (en un vaso sellado) a 130 ºC durante 20 minutos. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se trata con 48 % de HBr (500 µl) y se calienta a 140 ºC durante 8 minutos para retirar los grupos protectores. La [^{18}F]-6-Fluoro-L-DOPA se purifica mediante cromatografía de fase inversa.

Ejemplo 33 - Procedimiento general para la preparación de aminoácidos de arilo fluorados y sus derivados.

Se disolvió el triflato de (4-metoxifenil)arilyodonio (2-3 mg) en 300 µl de acetonitrilo seco y se añadió a un vial que contenía [^{18}F]TBAF seco. La solución se calienta a 90 ºC y el disolvente se retira a presión reducida. Se añade tolueno seco (500 µl) al residuo y la solución se pasa a través de un filtro de membrana de PTFE de 0,22 µm y se calienta (en un vaso sellado) a 130 ºC durante 20 minutos. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se trata con 48 % de HBr (500 µl) y se calienta a 140 ºC durante 8 minutos para retirar los grupos protectores. El aminoácido de arilo fluorado-[^{18}F] o un derivado se purifica mediante cromatografía de fase inversa.

Ejemplo 34 - Preparación de 6-Fluoro-L-DOPA.

El precursor de Ar-LDOPA-OTf (20 mg) se disolvió en 0,7 ml de CD_3CN seco y se trató con un equivalente de TMAF. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en 0,7 ml de d_6-benceno, se colocó en un tubo de RMN equipado con una válvula de PTFE y se calentó a 140 ºC durante 20 minutos. Los espectros de RMN de ^{1}H y ^{19}F (FIG. 3 y 4) indicaron que el rendimiento de la reacción era del 85 % y que el rendimiento de 4-fluoroanisol era de aproximadamente 1 %.

Ejemplo 35 - Desprotección de 6-Fluoro-L-DOPA.

El disolvente se retiró de la mezcla de reacción que contenía 6-fluoro-L-DOPA en bruto (Ejemplo 34). El residuo se disolvió en 1 ml de HBr acuoso al 48 % y la solución se calentó hasta 140 ºC durante 10 minutos. La solución se neutralizó con bicarbonato sódico y el agua se evaporó. Los espectros de RMN de ^{1}H y ^{19}F (D_2O) fueron idénticos al patrón auténtico, como se confirmó mediante la adición de la 6-fluoro-L-DOPA obtenida independientemente al tubo de RMN.

REIVINDICACIONES

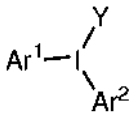
1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (3):

Ar^2-F 3

en la que:

Ar^2 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo;

comprendiendo el método hacer reaccionar en un disolvente polar un compuesto MF, en el que M es un contraión, y un compuesto de fórmula (2):



2

en la que:

Ar^1 es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo rico en electrones;
Y es un grupo saliente; y
Ar^2 es como se ha definido anteriormente;

eliminar el disolvente polar de la mezcla de reacción; y
calentar una solución que comprende la mezcla restante y un disolvente no polar.

2. El método de la reivindicación 1, en el que Ar^1-H se oxida más fácilmente que el benceno.

3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en el que Ar^1 está sustituido con al menos un sustituyente que tiene un valor de Hammett σ_p inferior a cero.

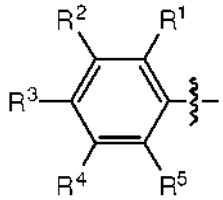
4. El método de la reivindicación 3, en el que el sustituyente se selecciona de entre:

alquilo (C_1-C_{10}), haloalquilo (C_1C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), -O-alquilo (C_1-C_{10}), -C(O)-O-alquilo (C_1-C_{10}), arilo y heteroarilo.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el F es un isótopo radioactivo del flúor.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar^1 y Ar^2 son iguales.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar^1 es:

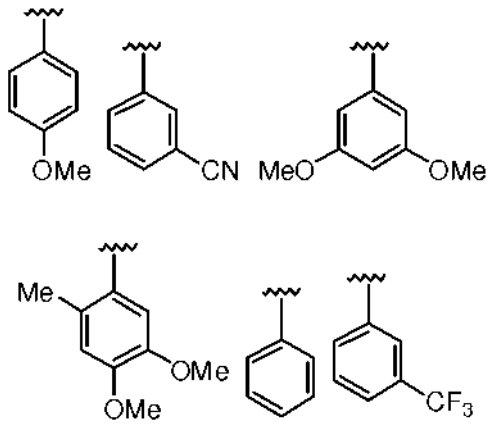


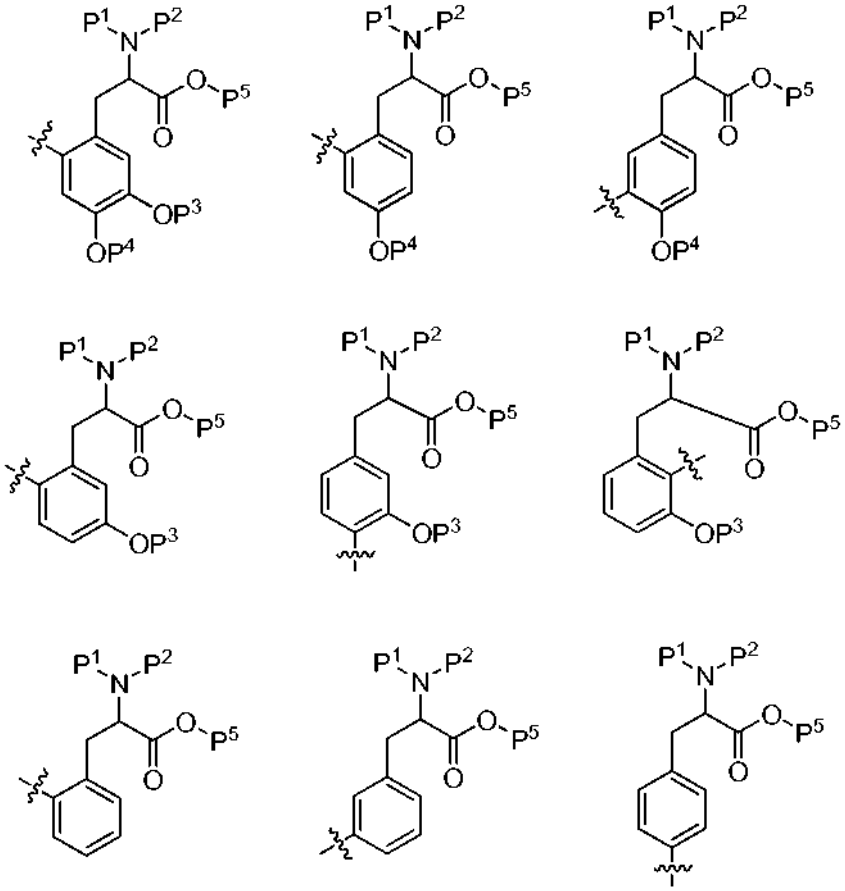
en la que:

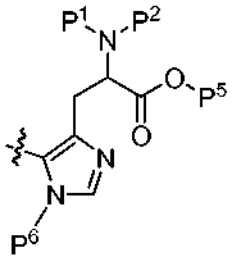
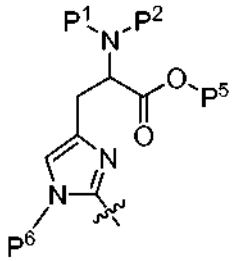
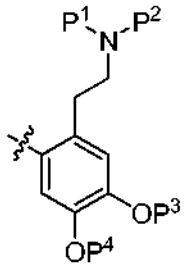
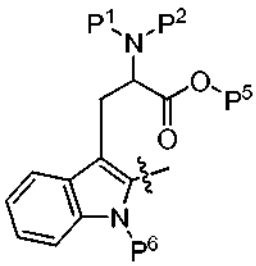
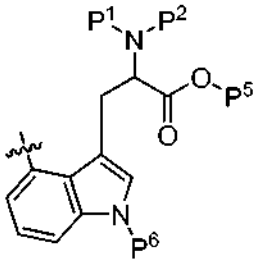
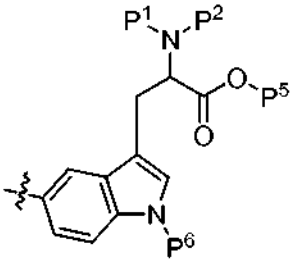
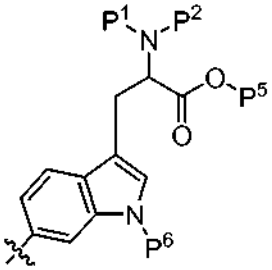
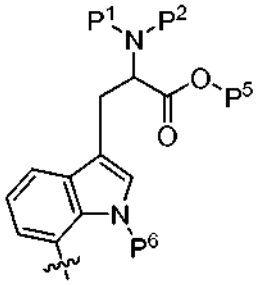
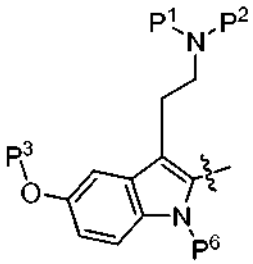
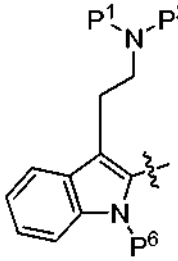
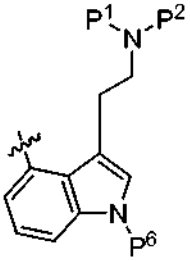
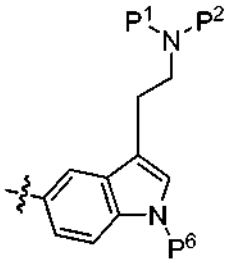
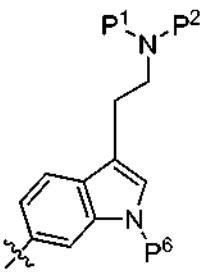
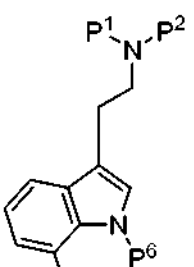
R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se eligen independientemente de entre: H, alquilo (C_1-C_{10}), haloalquilo (C_1C_{10}), alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{10}), -O-alquilo (C_1-C_{10}), -C(O)-O-alquilo (C_1-C_{10}), arilo y heteroarilo, o dos o más de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se juntan para formar un sistema de anillo de arilo o heteroarilo condensado.

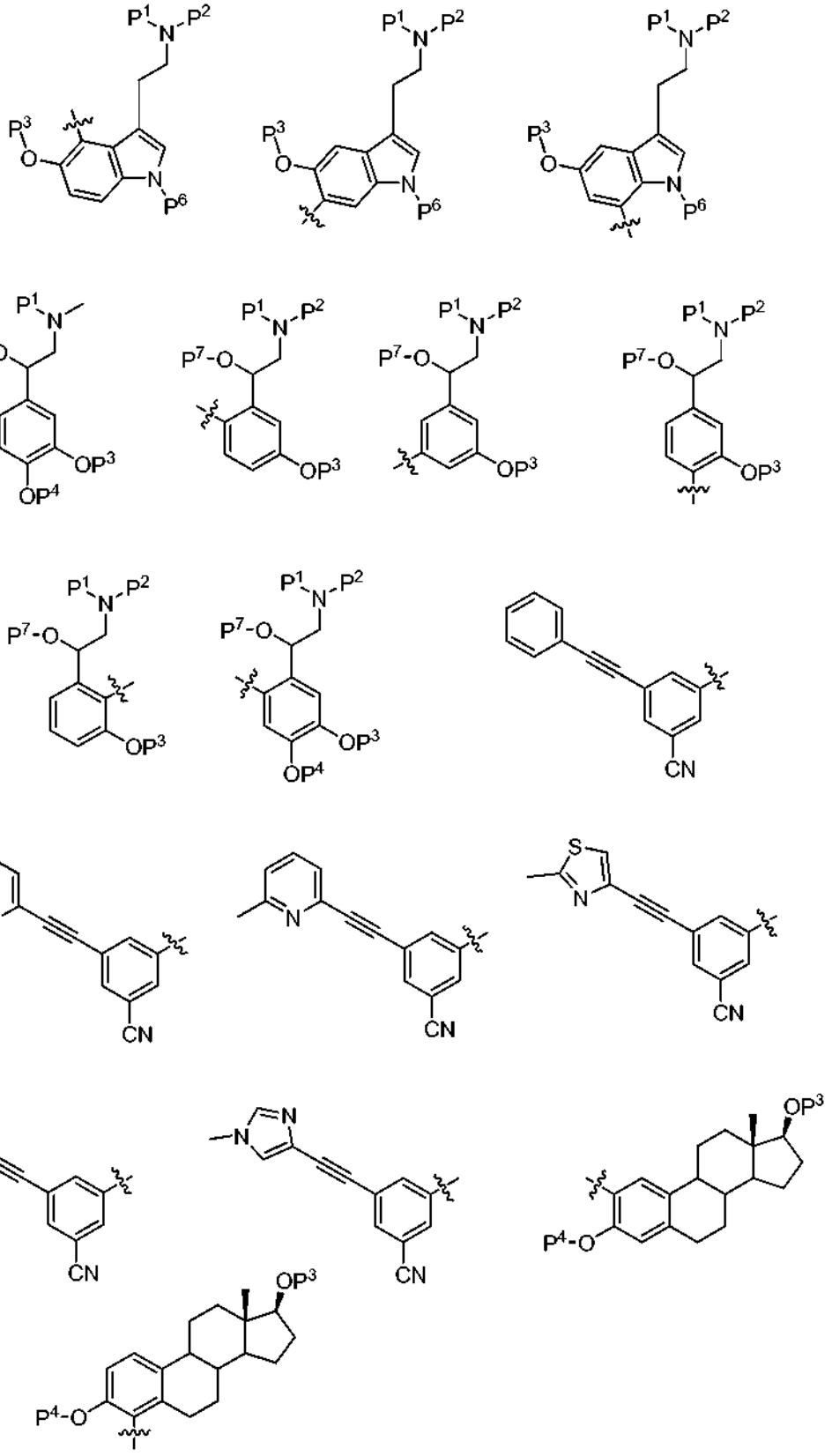
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar^2 se elige de entre un derivado de fenilalanina, un derivado de tirosina, un derivado de triptófano, un derivado de histidina y un derivado de estradiol.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar^2 se elige de entre:


OMe
CN
MeO
OMe
Me
OMe
OMe
CF3


P1
N
P2
O
P5
O
OP3
OP4



en las que:

cada uno de P^1, P^2 y P^6 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno;

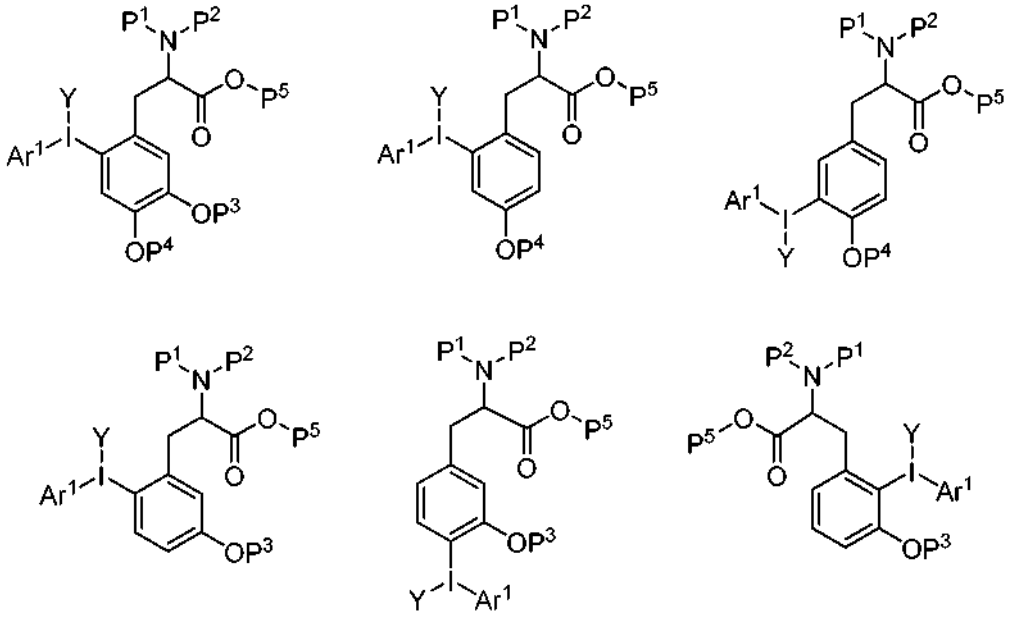
cada uno de P^3, P^4 y P^7 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y
P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la mezcla que comprende el disolvente no polar se filtra antes de calentar.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que disolvente polar se elige de entre: acetonitrilo, acetona, diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-difluorobenceno, benzotrifluoruro y mezclas de los mismos.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de Fórmula (2) se elige de entre:

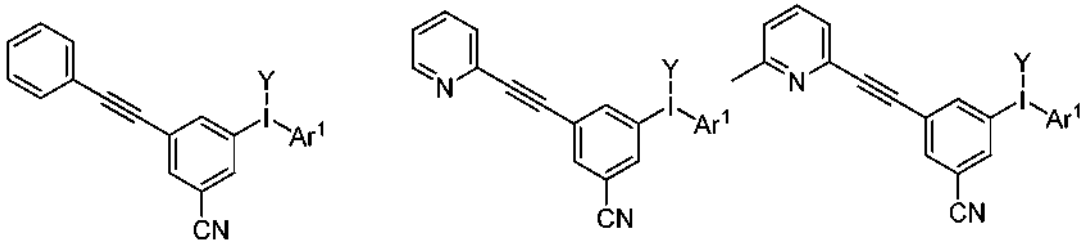
(A)

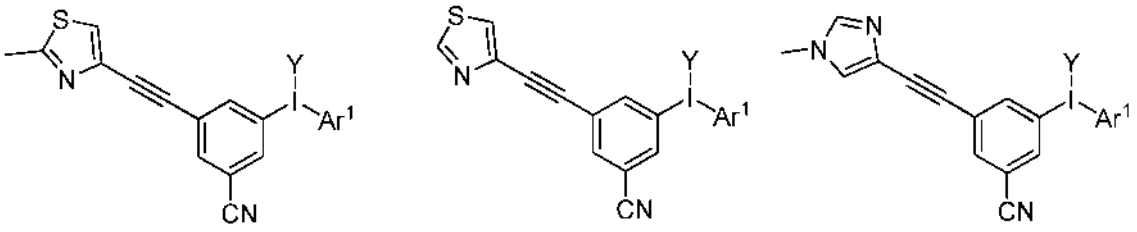


en las que:

cada uno de P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno;
cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y
P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico;

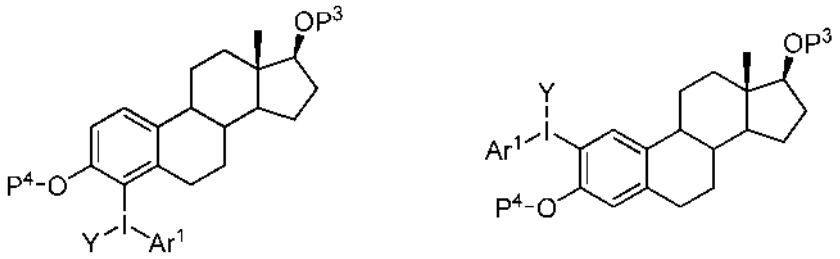
(B)





;

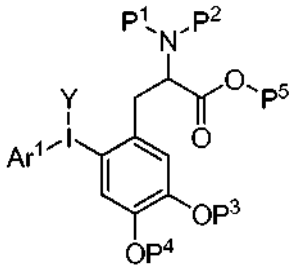
(C)



en las que:

cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol; o

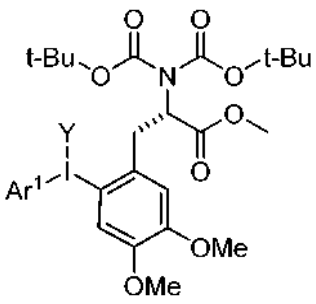
(D)



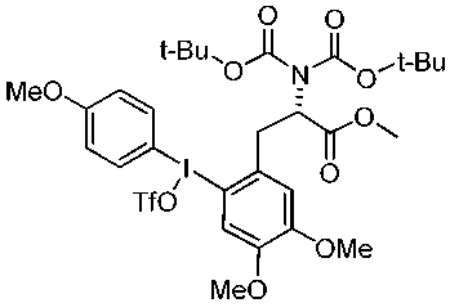
en la que:

cada uno de P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno;
cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y
P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico,

preferentemente:

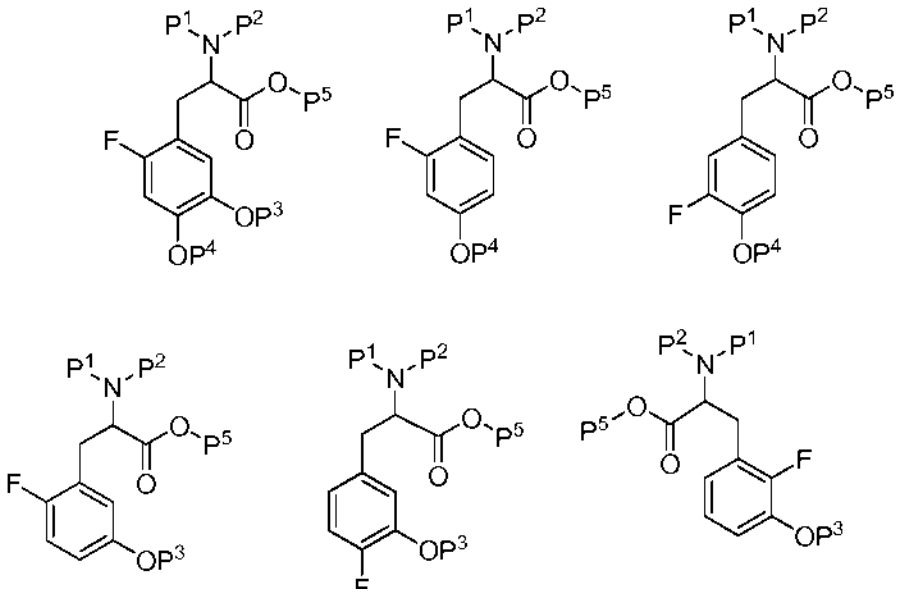


o



13. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de Fórmula (3) se elige de entre:

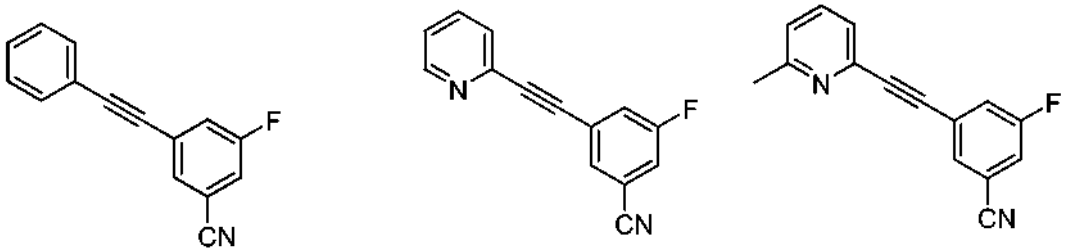
(A)

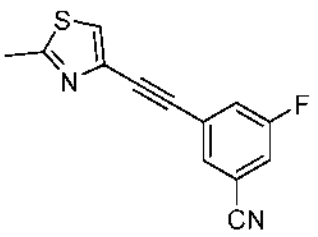
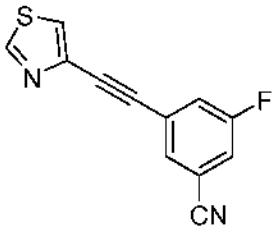
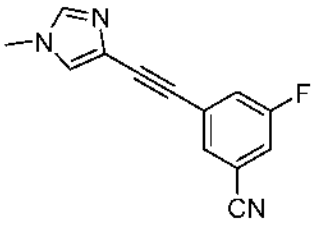


en las que:

cada uno de P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno;
cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y
P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico;

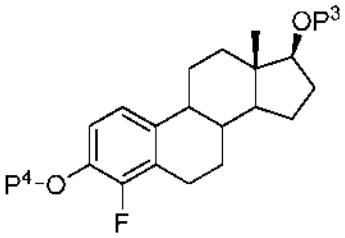
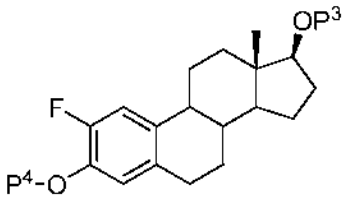
(B)



;

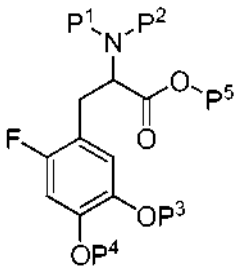
(C)

en las que:

cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol; o

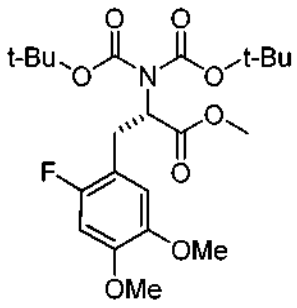
(D)



en la que:

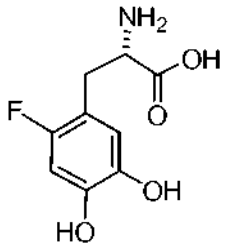
cada uno de P^1 y P^2 son independientemente un grupo protector de nitrógeno o P^1 y P^2 se juntan para formar un único grupo protector de nitrógeno;
cada uno de P^3 y P^4 son independientemente un grupo protector de alcohol o P^3 y P^4 se juntan para formar un único grupo protector de oxígeno; y
P^5 es un grupo protector de ácido carboxílico,

preferentemente:



,

o



14. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que disolvente no polar se elige de entre: benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno, etilbenceno, tetracloruro de carbono, hexano, ciclohexano, fluorobenceno, clorobenceno, nitrobenceno y mezclas de los mismos.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y se elige de entre triflato, mesilato, nonaflato, hexaflato, tosilato, nosilato, brosilato, sulfonato de perfluoroalquilo, tetrafenilborato, hexafluorofosfato, trifluoroacetato, tetrafluoroborato, perclorato, perfluoroalquilcarboxilato, cloruro, bromuro y yoduro.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que M se elige de entre: potasio, sodio, cesio, complejos de litio, sodio, potasio o cesio con criptandos o éteres corona, cationes amonio tetrasustituidos y cationes fosfonio.

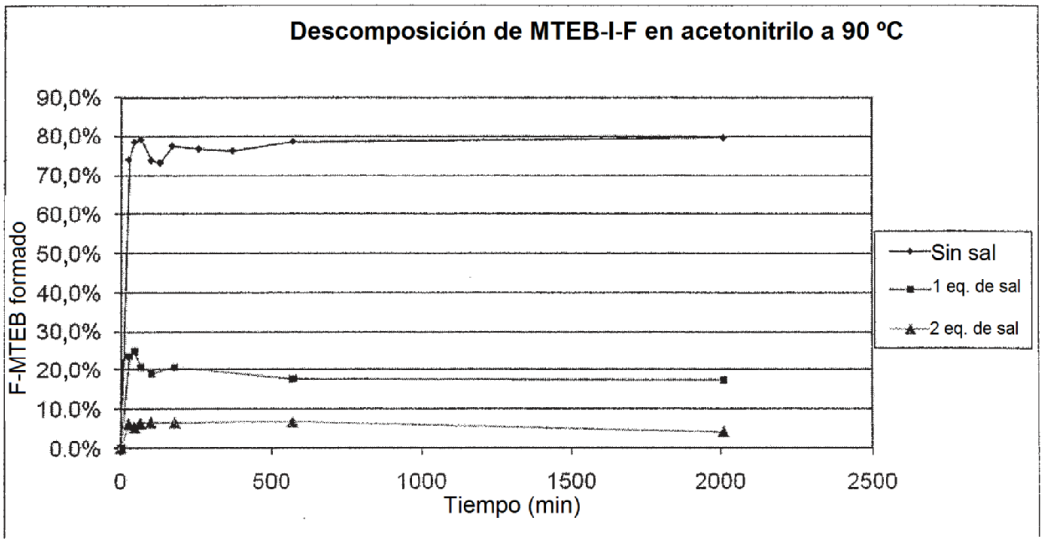

Descomposición de MTEB-I-F en acetonitrilo a 90 ºC
F-MTEB formado
90,0%
80,0%
70,0%
60,0%
50,0%
40,0%
30,0%
20,0%
10,0%
0,0%
0
500
1000
1500
2000
2500
Tiempo (min)
Sin sal
1 eq. de sal
2 eq. de sal

FIG. 1

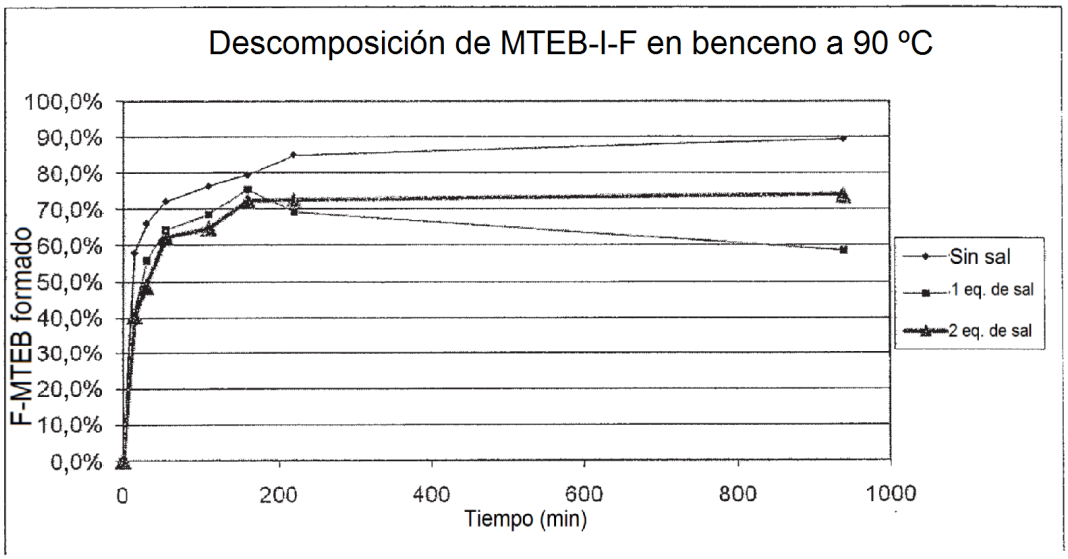

Descomposición de MTEB-I-F en benceno a 90 ºC
F-MTEB formado
100,0%
90,0%
80,0%
70,0%
60,0%
50,0%
40,0%
30,0%
20,0%
10,0%
0,0%
0
200
400
600
800
1000
Tiempo (min)
Sin sal
1 eq. de sal
2 eq. de sal

FIG. 2

RMN de protones 1D
antes de calentar

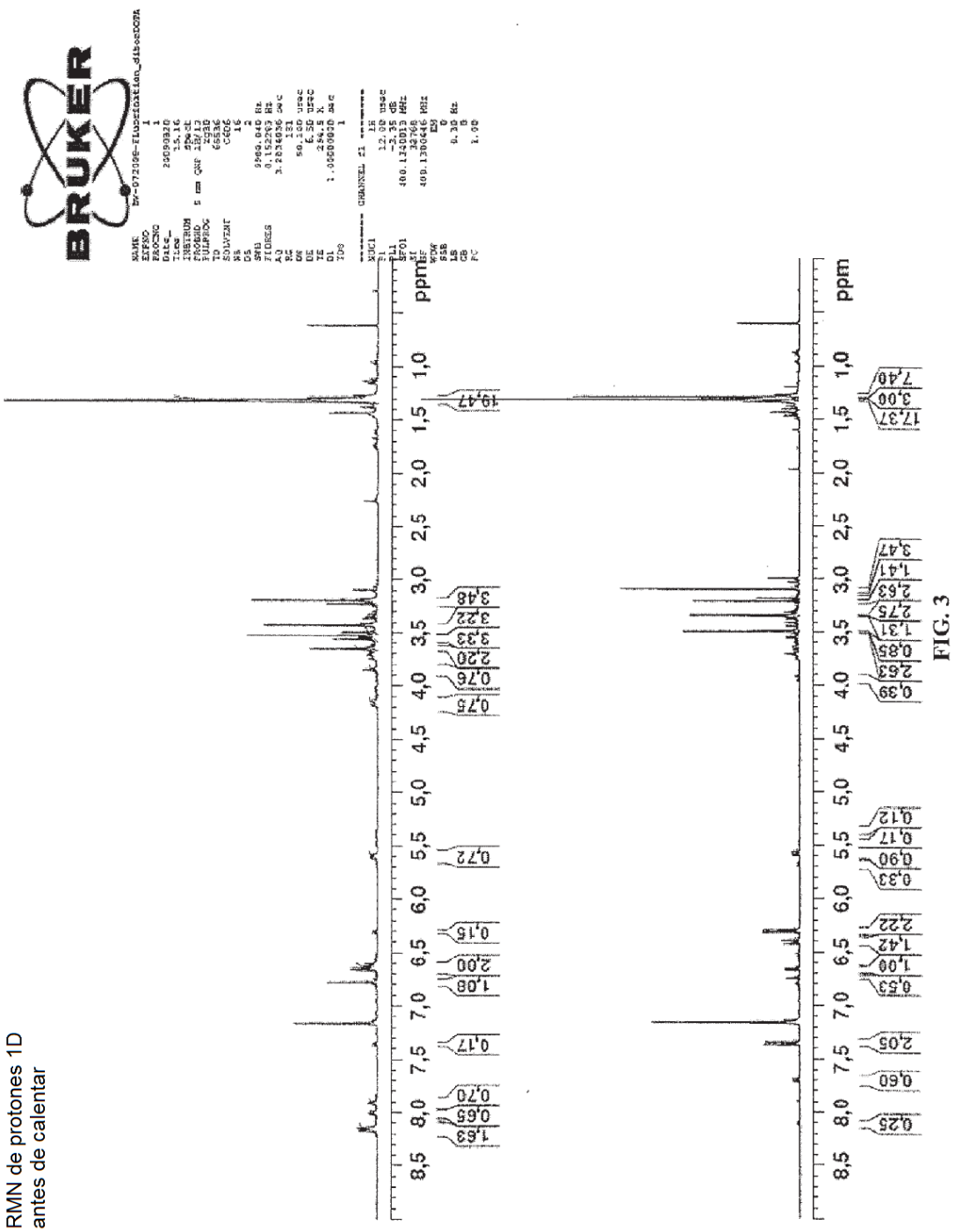


FIG. 3

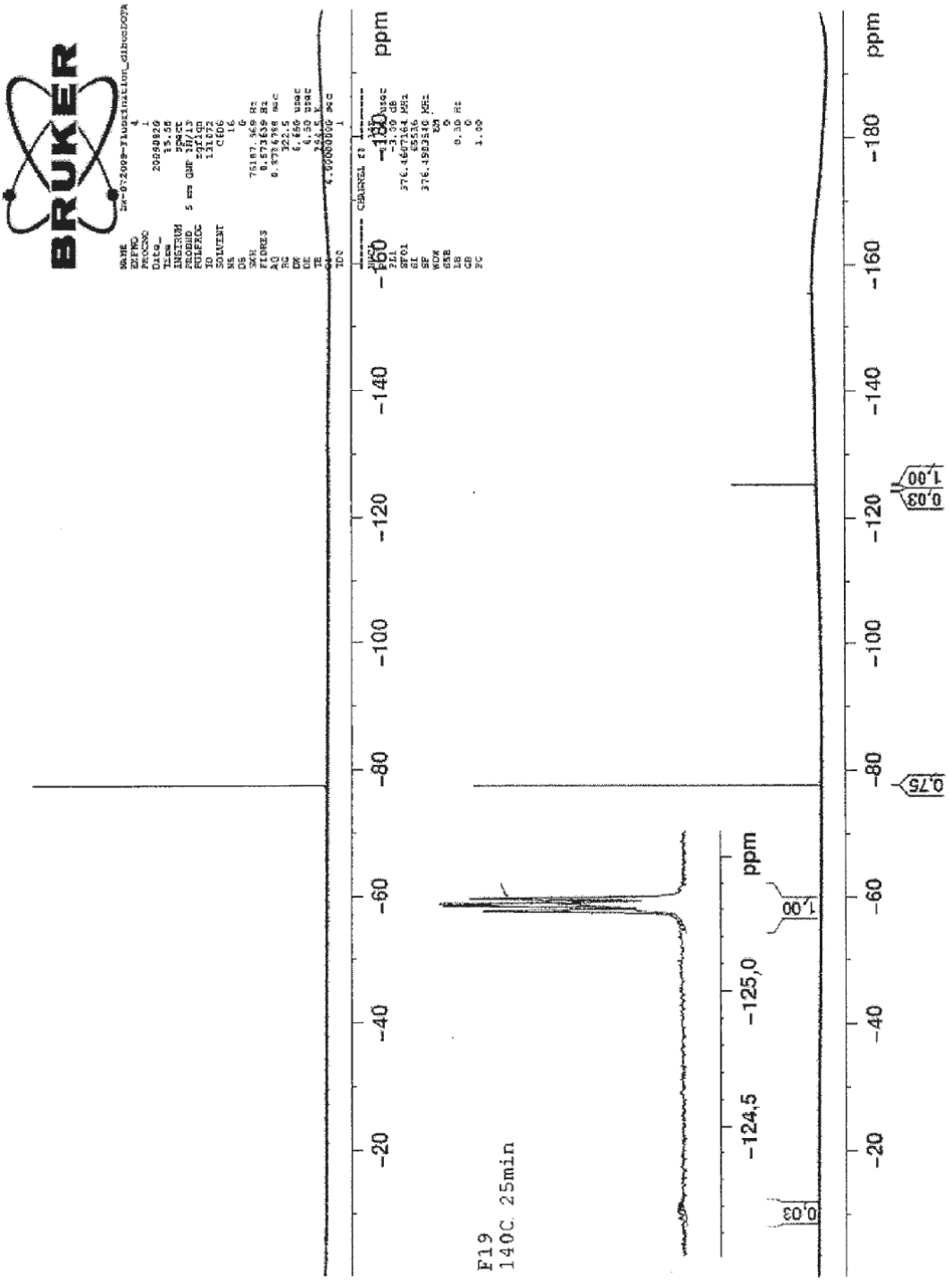


FIG. 4