

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 724**

51 Int. Cl.:

C07D 213/78 (2006.01)

C07D 213/803 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2013 PCT/US2013/051629**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14018506**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2013 E 13750414 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2877452**

54 Título: **Fluoruros de fluoropicolinoilo y procedimientos para su preparación**

30 Prioridad:

24.07.2012 US 201261675229 P

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

13.11.2017

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268, US**

72 Inventor/es:

**RENGA, JAMES, M.;
CHENG, YANG;
MUHUHI, JOSECK, M.;
PODHOREZ, DAVID, E.;
ROTH, GARY, A.;
WEST, SCOTT, P.;
WHITEKER, GREGORY, T. y
ZHU, YUANMING**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 641 724 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fluoruros de fluoropicolinoilo y procedimientos para su preparación

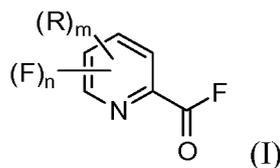
5 Se proporcionan aquí fluoruros de fluoropicolinoilo y procedimientos para su preparación. En algunas realizaciones, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de fluoruros de 5-fluoro-6-aryl-picolinoilo a partir de cloruros de cloropicolinoilo

Antecedentes

10 La conversión de varios ácidos que incluyen ácido picolínico en un éster correspondiente vía el fluoruro de ácido correspondiente usando TFFH como agente de fluoración se ha descrito en Synthesis 2014, no. 15, páginas 2485-2492. La patente de EE.UU. 6.297.197 B1 describe, entre otros, ciertos compuestos de 6-(alcoxi o ariloxi)-4-amino-3-cloro-5-fluoropicolinato y su uso como herbicidas. Las patentes de EE.UU. 6.784.137 B2 y 7.314.849 B2 describen, entre otros, ciertos compuestos de 6-(aryl)-4-amino-3-cloro-5-fluoropicolinato y su uso como herbicidas. La patente de EE.UU. 7.432.227 B2 describe, entre otros, ciertos compuestos de 6-(alquil)-4-amino-3-cloro-5-fluoropicolinato y su uso como herbicidas. Cada una de estas patentes describe la fabricación de materiales de partida de 4-amino-3-cloro-5-fluoropicolinato por fluoración de las correspondientes 5-piridinas sin sustituir con bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano. Sería ventajoso proporcionar métodos más directos y eficientes para la preparación de 4-amino-5-fluoro-3-halo-6-(sustituido)picolinatos y compuestos relacionados, por ejemplo, por el uso de reactivos y/o intermedios químicos que proporcionan tiempo y rentabilidad mejorados.

Sumario de la descripción

20 Se proporcionan aquí fluoruros de fluoropicolinoilo y procedimientos para su preparación. En una realización, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I:



en la que

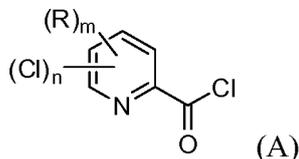
25 R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alquenilo; alquinilo; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1, 2, 3 o 4;

en la que la suma de m y n es menor o igual a 4;

30 que comprende la fluoración de un compuesto de Fórmula A:



en la que R, m y n son como se define previamente;

con una fuente de ion fluoruro para producir el compuesto de la Fórmula I.

Los fluoruros de fluoropicolinoilo proporcionados aquí se pueden preparar a partir de cloruros de cloropicolinoilo tal como se muestra en el Esquema 1 a continuación.

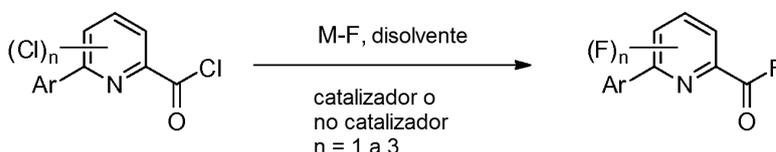
Esquema 1



5 En el Esquema 1, "M-F" representa una sal de fluoruro metálico, que incluye pero no está limitada a, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio o fluoruro de cesio. En ciertas realizaciones, el disolvente es sulfolano o acetonitrilo.

En otras realizaciones, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de fluoruros de fluoro-6-aril-picolinoilo a partir de cloruros de ácido de cloro-6-aril-picolinoilo como se muestra en el Esquema 2 a continuación.

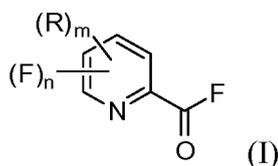
Esquema 2



10 En el Esquema 2, "M-F" representa una sal de fluoruro metálico, que incluye pero no está limitada a, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio o fluoruro de cesio. En ciertas realizaciones, el disolvente es sulfolano o acetonitrilo. "Ar" representa un grupo arilo.

Descripción detallada

Se proporcionan aquí fluoruros de fluoropicolinoilo y procedimientos para su preparación. En una realización, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I:



15 en la que

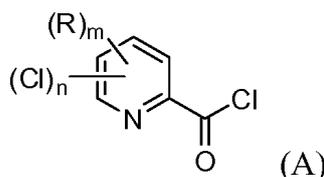
R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alquenilo; alquinilo; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

20 m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1, 2, 3 o 4;

en la que la suma de m y n es menor o igual a 4;

que comprende la fluoración de un compuesto de Fórmula A:



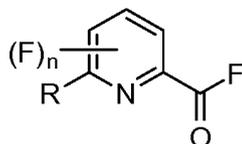
25 en la que R, m y n son como se define previamente;

con una fuente de ion fluoruro para producir el compuesto de la Fórmula I.

En algunas realizaciones, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I, en el que m es 0. En otras realizaciones, m es 1.

5 En algunas realizaciones, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en el que n es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 2 o 3. En otras realizaciones, n es 2. En otras realizaciones, n es 3.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es:



en la que R es arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄; y

10 n es 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es:



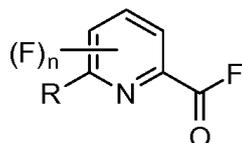
en la que R es fenilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄.

15 En algunas realizaciones, el procedimiento incluye un catalizador seleccionado de un éter corona, un haluro de fosfonio, un poliéter, una sal de fosfazenio y un haluro de amonio tetra-sustituido. En ciertas realizaciones, el catalizador es un éter corona. En una realización, el éter corona es 18-corona-6.

20 En algunas realizaciones, la fuente de ion fluoruro es un fluoruro metálico. En algunas realizaciones, el fluoruro metálico se selecciona de fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y fluoruro de cesio. En una realización, el fluoruro metálico es fluoruro de potasio.

En algunas realizaciones, el procedimiento incluye un disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona de un alquinitrilo o una alquilsulfona. En ciertas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo o sulfolano.

En una realización, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula:

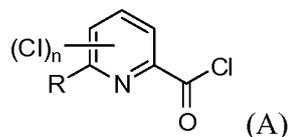


25 en la que

R es fenilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄; y

n es 1 o 2;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula A:



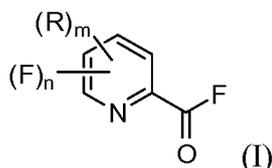
30 en la que R es fenilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄; y

n es 1 o 2;

con fluoruro de potasio en presencia de un éter corona y un disolvente.

En una realización, el disolvente es acetonitrilo o sulfolano.

También se proporciona aquí un compuesto de la Fórmula I:



5

en la que

R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

10 m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1, 2, 3 o 4;

en la que la suma de m y n está entre 1 y 4.

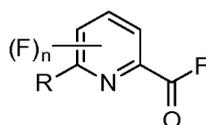
En una realización, m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula:



15

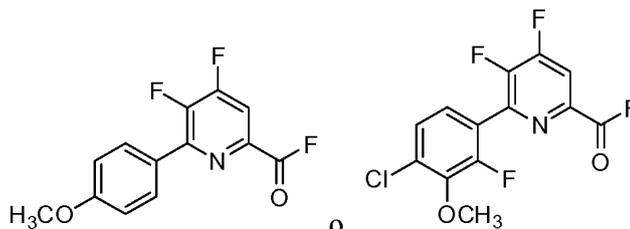
En otra realización, el compuesto es de la fórmula:



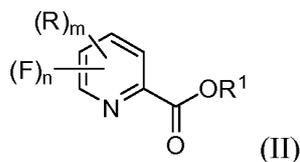
en la que R es arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄; y

20 n es 1, 2 o 3. En una realización, n es 1 o 2.

En otra realización, el compuesto es de la fórmula:



En otra realización, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula II:



en la que

5 R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

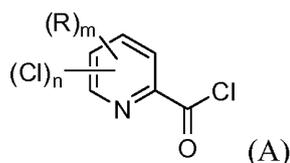
R¹ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

10 m es 0, 1, 2 o 3; y

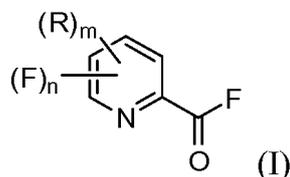
n es 1, 2, 3 o 4;

en la que la suma de m y n está entre 1 y 4;

que comprende (a) fluorar un compuesto de Fórmula A:



15 con una fuente de ion fluoruro para producir un compuesto de la Fórmula I:



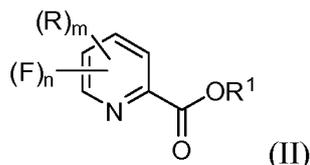
en la que R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

20 m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1, 2, 3 o 4;

que comprende además (b) hacer reaccionar un compuesto para la Fórmula I con una fuente de R¹OH para producir un compuesto de Fórmula II.

En otra realización, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula II:



25

en la que

R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

30 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; arilalquilo de C₇-C₁₁

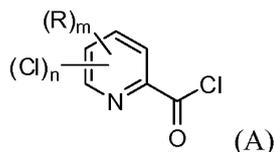
substituido o sin substituir; y arilo substituido con de 0 a 5 substituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

m es 0, 1, 2 o 3; y

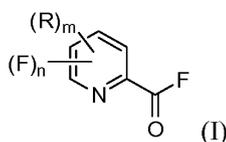
n es 1, 2, 3 o 4;

5 en la que la suma de m y n está entre 1 y 4;

que comprende (a) fluorar un compuesto de Fórmula A:



con una fuente de ion fluoruro para producir un compuesto de la Fórmula I:



10 en la que R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo substituido con de 0 a 5 substituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1, 2, 3 o 4;

15 que comprende además (b) hacer reaccionar un compuesto para la Fórmula I con una fuente de R¹OH para producir un compuesto de Fórmula II.

En algunas realizaciones, la reacción de la etapa (b) comprende además una base. En algunas realizaciones, la base es una base de trialquilamina, por ejemplo, trietilamina.

20 Los fluoruros de fluoropicolinoilo proporcionados aquí se pueden preparar a partir de cloruros de cloropicolinoilo como se muestra en el Esquema 1 a continuación.

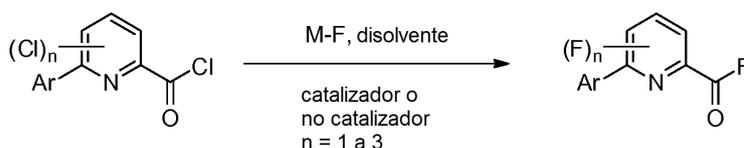
Esquema 1



en el Esquema 1, "M-F" representa una sal de fluoruro metálico, que incluye pero no está limitada a, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio o fluoruro de cesio. En ciertas realizaciones, el disolvente es sulfolano o acetonitrilo.

25 En otras realizaciones, se proporciona aquí un procedimiento para la preparación de fluoruros de fluoro-6-aril-picolinoilo a partir de cloruros de ácido de cloro-6-aril-picolinoilo como se muestra en el Esquema 2 a continuación. "Ar" representa un grupo arilo.

Esquema 2



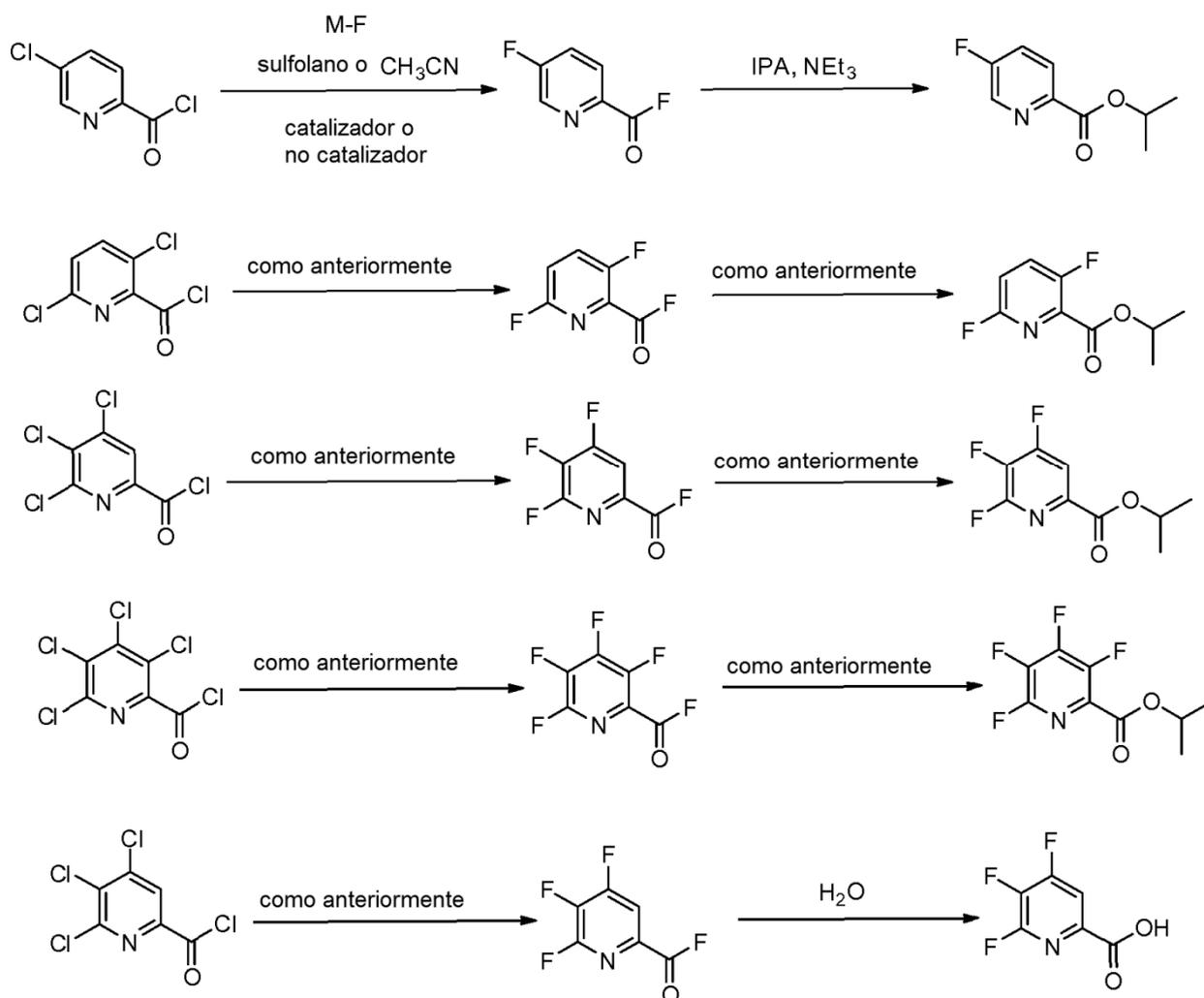
En el Esquema 2, "M-F" representa una sal de fluoruro metálico, que incluye pero no está limitada a, fluoruro de

sodio, fluoruro de potasio o fluoruro de cesio. En ciertas realizaciones, el disolvente es sulfolano o acetonitrilo. "Ar" representa un grupo arilo.

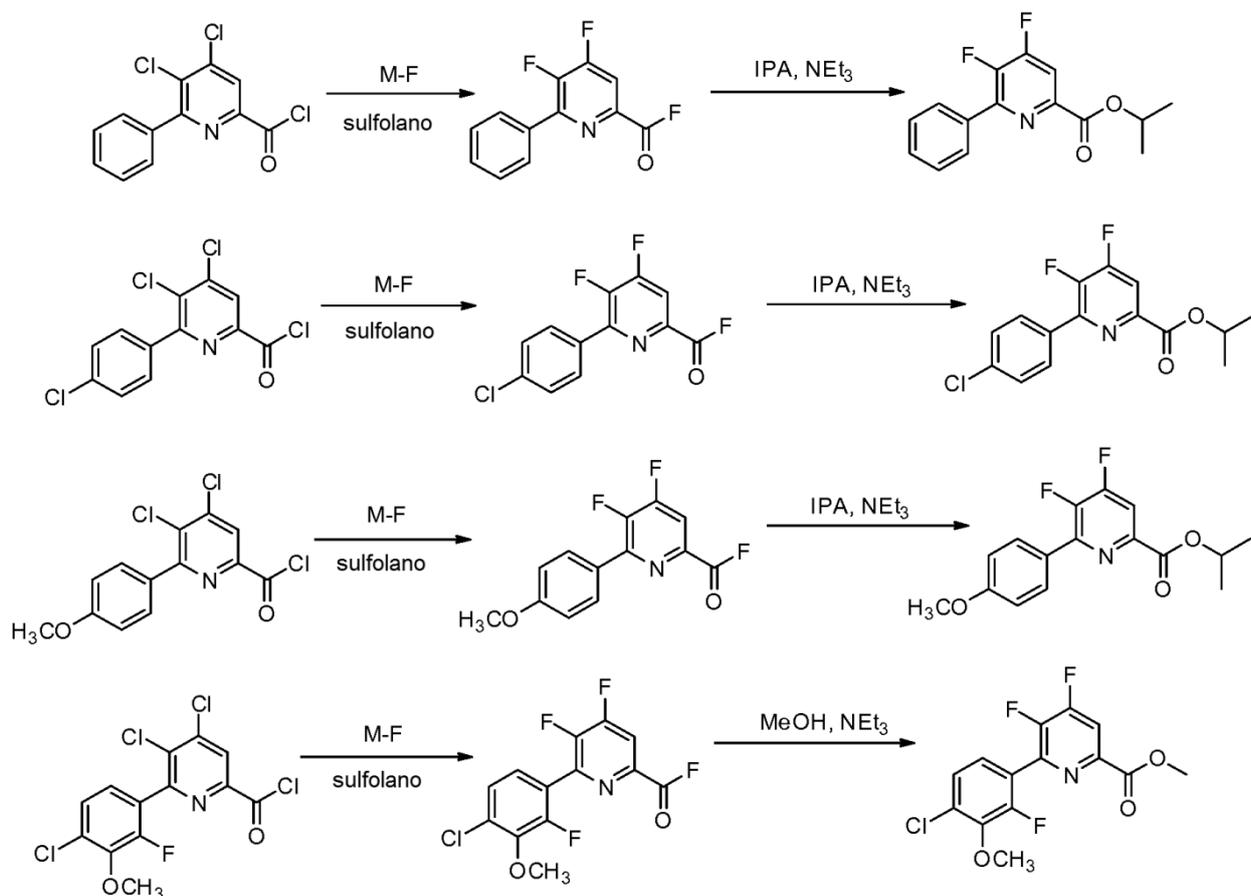
Los fluoruros de fluoropicolinoilo proporcionados aquí se pueden usar como intermedios en la preparación de ácidos y ésteres de picolinato, que a su vez se pueden usar como intermedios en la preparación de 4-amino-5-fluoro-3-halo-6-arilpicolinatos tales como ácido 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico.

Los Esquemas 3 y 4 son ejemplos no limitantes de los procedimientos proporcionados aquí. Los derivados de ácido carboxílico o éster de los fluoruros de picolinoilo proporcionados aquí se pueden preparar según los Esquemas 3 y 4 como productos deseados, o para caracterizar adicionalmente los fluoruros de picolinoilo, ya que en algunos casos, los fluoruros de picolinoilo no son estables para ciertos métodos convencionales de purificación. En la mayoría de los casos, los fluoruros de picolinoilo se caracterizaron por análisis de GC/MS y ^{19}F RMN sin purificación. El fluoruro de 4,5,6-trifluoropicolinoilo se aisló por destilación y se caracterizó por técnicas de GC/MS y RMN. Los ésteres y ácidos carboxílicos proporcionados a continuación se purificaron y caracterizaron por técnicas de GC/MS y RMN.

Esquema 3

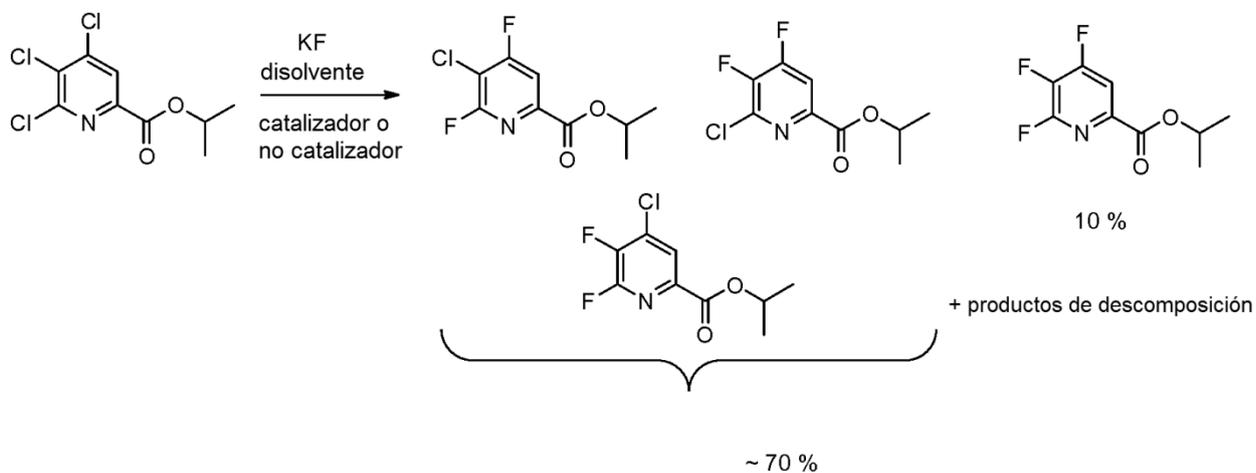


Esquema 4

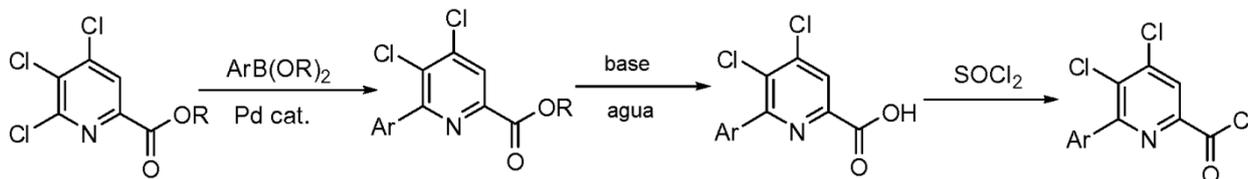


Los Esquemas 3 y 4 proporcionan acceso directo a fluoruros de di-, tri- y tetra-fluoropicolinato con buenos rendimientos. Los métodos anteriores, como se ilustra en el Esquema 5, dieron como resultado mezclas complejas de productos no deseados. De este modo, los procedimientos proporcionados aquí representan un procedimiento mejorado para el acceso a di-, tri- y tetra-fluoropicolinatos.

Esquema 5



Los materiales de partida de cloruro de mono-, di-, tri, y tetra-cloropicolinoilo y/o cloruro de 6-aryl-picolinoilo proporcionados aquí son compuestos conocidos, y/o se pueden preparar a partir de cloropicolinatos conocidos usando técnicas de rutina conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 6.784.137 B2. Los ésteres superiores, incluyendo ésteres de arilalquilo de C₇-C₁₁ substituidos o sin substituir, se pueden preparar por reacciones de esterificación o transesterificación directas usando técnicas que son bien conocidas en la técnica. Un esquema ejemplar para la preparación de un cloruro de 6-aryl-picolinoilo se muestra a continuación:



Las fuentes de ion fluoruro que se pueden usar en los procedimientos proporcionados aquí incluyen fluoruros de metal alcalino ("M-F"), que incluyen fluoruro de sodio (NaF), fluoruro de potasio (KF) y fluoruro de cesio (CsF). Se pueden usar también sales de fluoruro tales como fluoruro de tetrabutilamonio (n-Bu₄NF).

En algunas realizaciones, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o medio de reacción tal como acetonitrilo, sulfolano, alquilonitrilos, poliéteres o alquilsulfonas, incluyendo sus mezclas. En ciertas realizaciones, el disolvente usado es un alquilonitrilo o una alquilsulfona. En ciertas realizaciones, el disolvente usado es acetonitrilo o sulfolano.

Se pueden usar también catalizadores tales como éteres corona o agentes de transferencia de fase que se sabe que aumentan la velocidad de intercambio de fluoruro. En algunas realizaciones, el catalizador es un éter corona, un haluro de fosfonio, un poliéter, una sal de fosfazenio, o un haluro de amonio tetra-substituido. En ciertas realizaciones, el catalizador es un éter corona, por ejemplo, 18-corona-6.

La temperatura a la que se efectúa la reacción no es crítica. En ciertas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 50°C a alrededor de 200°C, y en algunas realizaciones, de alrededor de 80°C a alrededor de 140°C. Dependiendo de que disolvente se emplee en una reacción particular, la temperatura óptima variará. En general, cuanto más baja sea la temperatura más lenta será la reacción. Se efectúan reacciones ejemplares en presencia de agitación vigorosa suficiente para mantener una mezcla dispersa esencialmente uniformemente de los reactantes.

Al efectuar la reacción, ni la velocidad ni el orden de adición de los reactantes son críticos. En algunas realizaciones, el disolvente y el fluoruro de metal alcalino y, opcionalmente, el catalizador, se mezclan antes de que el cloruro de picolinoilo se añada a la mezcla de reacción. En ciertas realizaciones, la reacción requiere de alrededor de 2 a alrededor de 100 horas y se efectúa a presión atmosférica ambiente. En algunas realizaciones, la reacción se efectúa a una presión de hasta e incluyendo 500 psi (3.447 kPa).

Aunque la cantidad exacta de reactantes no es crítica, en algunas realizaciones se proporciona una cantidad de fluoruro de metal alcalino que suministrará por lo menos alrededor de una cantidad equimolar de átomos de flúor en base al número de átomos de cloro a intercambiar en el material de partida, es decir, por lo menos una cantidad equimolar de fluoruro de metal alcalino.

Los productos obtenidos por cualquiera de los procedimientos proporcionados aquí se pueden recuperar por medios convencionales, tales como evaporación o extracción, y se pueden purificar por procedimientos estándar, tales como destilación, recristalización o cromatografía.

Definiciones:

Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo", tal como se usan aquí, incluyen dentro de su alcance cadena lineal y cadena ramificada, e incluyen restos que tienen de uno a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, "alquilo", "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo" contienen cada uno de uno a seis átomos de carbono o, alternativamente, de uno a cuatro átomos de carbono. En ciertas realizaciones, "alquenilo" y "alquinilo" cada uno contienen de dos a seis átomos de carbono o, alternativamente, de dos a cuatro átomos de carbono.

A menos que se indique específicamente lo contrario, cada uno de "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio" y "alquilsulfonilo" pueden estar sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes seleccionados pero no limitados a, halógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, acilo de C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi o arilo, con tal de que los substituyentes sean estéricamente compatibles y se cumplan las reglas de enlace químico y energía de deformación. Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se desea que incluyan uno o más enlaces insaturados.

El término "arilo", tal como se usa aquí, se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6-14 miembros, por ejemplo, fenilo o naftilo. El grupo arilo puede estar sin substituir o substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ halogenado, alcoxi

C₁-C₆ halogenado, alquiltio de C₁-C₆, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, o en la que dos sustituyentes adyacentes se toman conjuntamente como -O(CH₂)_nO- en la que n = 1 o 2.

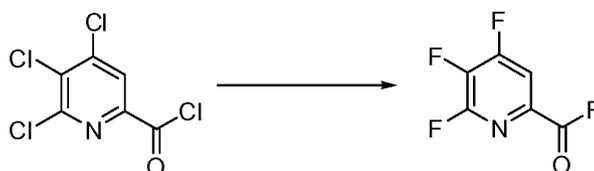
5 El término "arilalquilo", tal como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con fenilo que tiene un total de 7 a 11 de átomos de carbono, tal como bencilo (-CH₂C₆H₅), 2-metilnaillo (-CH₂C₁₀H₇) y 1- o 2-fenetilo (-CH₂CH₂C₆H₅ o -CH(CH₃)C₆H₅). El grupo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆ halogenado, alquiltio de C₁-C₆, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, o en el que dos sustituyentes adyacentes se toman conjuntamente como -O(CH₂)_nO- en la que n=1 o 2, con tal de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y satisfagan las reglas de enlace químico y energía de deformación.

10 Los grupos 6-arilo proporcionados aquí pueden estar sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄. En ciertas realizaciones, el patrón de sustitución se selecciona de fenilo 4-sustituido, fenilo 2,4-disustituido, fenilo 2,3,4-trisustituido, fenilo 2,4,5-trisustituido, y fenilo 2,3,4,6-tetrasustituido.

15 A menos que se especifique lo contrario, el término "halógeno", así como términos derivados tales como "halo", se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos

Ejemplo 1: fluoruro de 4,5,6-trifluoropicolinoilo



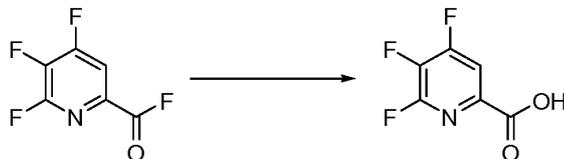
20 Un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 1 litro, se purgó con N₂ y se equipó con un condensador/burbujeador de N₂, agitador mecánico y un tapón. Al reactor se añadió CsF anhidro (172 g, 1,13 mol), acetonitrilo seco (400 ml), 18-corona-6 (6,0 g, 0,023 mol) y el cloruro de 4,5,6-tricloropicolinoilo (55 g, 0,23 mol). La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo allí durante 20 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y las sales se filtraron a presión en N₂. La torta de sal se lavó con acetonitrilo seco (100 ml) para dar un líquido ámbar (372 g). Un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado con N₂, de tres bocas, con termopozo se equipó con dos taponés, una barra de agitación magnética y una columna de destilación Vigreux con camisa de vacío (15 cm x 1 cm) con un colector de fracciones conectado a un burbujeador de N₂. Al recipiente se añadieron 140 g de la disolución de acetonitrilo desde arriba. El recipiente de destilación se calentó a 82-85°C mientras se recogía un destilado (acetonitrilo) incoloro transparente en cabeza a 80-83°C. Cuando la temperatura de la caldera de destilación empezó a subir y la temperatura de la cabeza comenzó a bajar se terminó la destilación y se dejó enfriar a temperatura ambiente en N₂.

25 El residuo de la caldera de destilación se transfirió rápidamente a un matraz de fondo redondo de 25 ml de dos cuellos y purgado con N₂. El matraz se equipó con un termómetro, barra de agitación magnética y la misma disposición de destilación descrita anteriormente. Este sistema de destilación se podría ventilar a vacío o N₂. Se estableció un vacío (ca. 9.333 Pa (70 mm de Hg)) y se inició a continuación el calentamiento del recipiente de destilación. El producto se recogió en forma de un líquido incoloro transparente (6,7 g, p.eb. 55-60°C a 7.333-7.999 Pa (55-60 mm de Hg)). El análisis del porcentaje del área de GC mostró que el material era de 99,1% de pureza: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ 8,08 (ddd, J = 8,4, 4,4, 0,4 Hz); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 157,71 (dt, J = 269,0, 6,5 Hz), 152,96 (dd, J = 246,1, 13,4 Hz), 152,49 (d, J = 348,6 Hz), 138,69 (ddd, J = 275,3, 30,2, 12,9 Hz), 135,44 (dddd, J = 74,6, 15,1, 7,8 Hz), 117,00 (dt, J = 18,2, 4,2 Hz); MS (GC, impacto de electrones de 70 eV) 179 (M⁺, 100%), 160 (8%), 151 (100%), 132 (80%), 82 (63%).

40 En otro experimento como el descrito anteriormente, después de la filtración y el lavado de la torta de sal, se obtuvieron 366 g de disolución de color ámbar. El análisis del porcentaje del área de GC indicó que la mezcla era 86,4% de fluoruro de 4,5,6-trifluoropicolinoilo y 13,6% de 18-Corona-6. Se desarrolló un método de análisis de GC con estándar interno usando ftalato de dimetilo como estándar interno y el material preparado anteriormente como componente puro. El ensayo de GC de la disolución ámbar indicó que era 9,8% en peso de producto que se correlacionaba con un rendimiento del 89%.

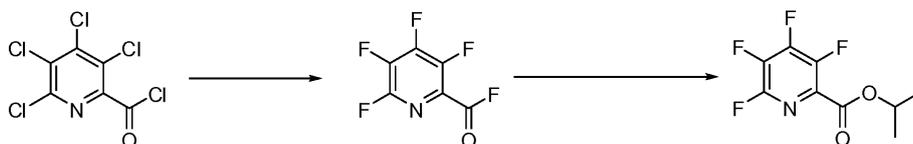
45

Ejemplo 2: ácido 4,5,6-trifluoropicolínico



Se dejó reposar el fluoruro de 4,5,6-trifluoropicolinoilo (300 mg) en aire durante seis días proporcionando el ácido carboxílico (250 mg) en forma de un sólido blanco: p.f. 81-82°C; ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,07 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz); ^{13}C RMN (101 MHz, acetona- d_6) δ 163,4 (d, J = 3,2 Hz), 158,6 (ddd, J = 263,8, 9,0, 5,8 Hz), 152,9 (ddd, J = 237,2, 12,1, 4,7 Hz), 142,2 (m), 138,2 (ddd, J = 267,2, 31,4, 13,5 Hz), 115,2 (dd, J = 17,6, 5,2 Hz); MS (GC, EI 70 eV) 177 (M^+ , 1%), 160 (5%), 133 (100%), 132 (40%), 106 (40%), 82 (30%).

Ejemplo 3: 3,4,5,6-tetrafluoropicolinato de isopropilo



La reacción se llevó a cabo en una caja con guantes en atmósfera de nitrógeno. A un frasco de vidrio equipado con una barra de agitación se añadió cloruro de 3,4,5,6-tetracloropicolinoilo (1,117 g, 4 mmol), 18-corona-6 (0,106 g, 0,4 mmol), KF (1,859 g, 32 mmol), y sulfolano (pre-secado, 15 g). La mezcla se calentó a 130°C en un bloque de calentamiento durante 21 horas. Se tomó una muestra y se analizó por GC, GC/MS y ^{19}F RMN. La GC mostró que esta reacción era completa. Los resultados de GC/MS eran consistentes con la fórmula química del fluoruro de 3,4,5,6-tetrafluoropicolinoilo: EIMS 70 eV (GC) m/z = 197 (M^+ , 91%), 169 (100%), 150 (51%), 100 (100%). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN) δ 26,57 (d, J = 38,1 Hz), -81,71 (dd, J = 44,1, 24,4 Hz), de -133,00 a -134,26 (m), de -136,54 a -136,69 (m), de -145,62 a -145,77 (m).

Se añadieron gota a gota 2-propanol anhidro (0,361 g, 6 mmol) y tri-etilamina anhidra (0,405 g, 4 mmol) a temperatura ambiente al fluoruro de 3,4,5,6-tetrafluoropicolinoilo proporcionado anteriormente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en un embudo de separación con agua y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó a continuación con agua y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio. El producto en bruto concentrado se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice) con una mezcla de acetato de etilo/hexanos (1/10) como eluyente para dar 0,454 g (48% de rendimiento, 96% de pureza por GC, 93% de pureza por LC) del producto deseado en forma de un líquido amarillo pálido. Los resultados de GC/MS eran consistentes con la fórmula química del 3,4,5,6-tetrafluoropicolinato de isopropilo: EIMS 70 eV (GC) m/z = 196 (31%), 178 (100%), 150 (45%), 100 (26%), 43 (34%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ de 159,81 a 159,74 (m), de 149,22 a 148,78 (m), de 148,04 a 147,86 (m), de 146,49 a 146,10 (m), de 145,65 a 145,47 (m), 138,53 (dd, J = 34,3, 11,2 Hz), 135,79 (dd, J = 34,4, 11,2 Hz), de 129,02 a 128,74 (m), 70,97 (s), 21,60 (s). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ de -80,31 a -80,49 (m), de -136,04 a -136,18 (m), de -137,10 a -137,25 (m), de -149,81 a -149,95 (m).

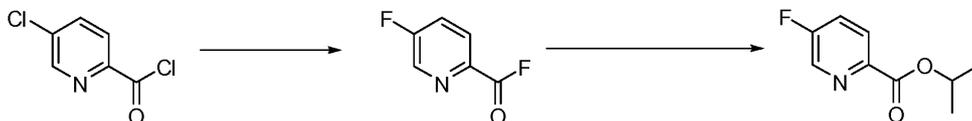
Alternativamente, la reacción anterior se realizó en acetonitrilo en lugar de sulfolano. Un reactor Parr de 100 ml (construcción de Hastelloy C) se limpió, se secó y se sometió a ensayo de fugas en nitrógeno. Al recipiente se le añadió cloruro de 3,4,5,6-tetracloropicolinoilo (5,587 g, 20 mmol), 18-corona-6 (0,529 g, 2 mmol), KF (10,458 g, 180 mmol) y acetonitrilo anhidro (45 g). Todo el sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 135°C durante 20 horas, y a continuación se dejó enfriar hasta por debajo de 45°C. El sistema se ventiló lentamente. Se tomó una muestra y se analizó por CG, GC/MS y ^{19}F RMN. La GC mostró que esta reacción era completa. Los resultados de GC/MS eran consistentes con la fórmula química de fluoruro de 3,4,5,6-tetrafluoropicolinoilo: EIMS 70 eV (GC) m/z = 197 (M^+ , 86%), 169 (98%), 150 (51%), 100 (100%). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN) δ 26,34 (d, J = 38,3 Hz), -81,98 (dd, J = 44,2, 23,6 Hz), de -134,35 a -134,57 (m), de -136,94 a -137,09 (m), de -146,02 a -146,17 (m).

Se añadieron gota a gota 2-propanol anhidro (1,803 g, 30 mmol) y tri-etilamina anhidra (2,024 g, 20 mmol) a 5-10°C a la disolución de fluoruro de 3,4,5,6-tetrafluoropicolinoilo proporcionada anteriormente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se descargó del recipiente y las sales se separaron por filtración y se lavaron con un poco de acetonitrilo. El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio. La mezcla en bruto se redisolvió en éter etílico. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio. El producto en bruto concentrado se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/hexanos (4/50) como eluyente para dar 3,77 g (79% de rendimiento, 99% de pureza por GC, 97% de pureza por LC) del producto deseado en forma un líquido amarillo pálido. Los resultados de GC/MS eran consistentes con la fórmula química de 3,4,5,6-tetrafluoropicolinato de isopropilo: EIMS 70 eV (GC) m/z = 196 (32%), 178 (100%), 150 (49%), 100 (33%), 43 (75%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ de 159,82 a 159,74 (m), de 149,22 a 148,85 (m), 146,07 (m),

de 145,63 a 145,47 (m), 138,54 (dd, J = 34,3, 11,2 Hz), 135,79 (dd, J = 34,3, 11,4 Hz), de 129,03 a 128,74 (m), 70,98 (s), 21,61 (s). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ de -80,26 a -80,44 (m), de -135,99 a -136,13 (m), de -137,07 a -137,22 (m), de -149,77 a -149,91 (m).

Ejemplo 4: 5-fluoropicolinato de isopropilo

5



10

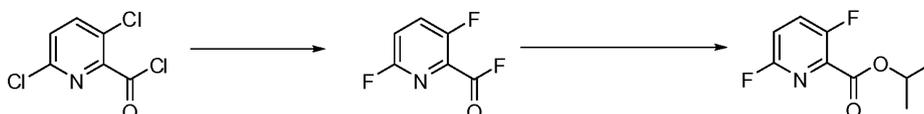
La reacción se llevó a cabo en una caja con guantes en atmósfera de nitrógeno. A un frasco de vidrio equipado con una barra de agitación se añadió cloruro de 5-cloropicolinoilo (0,704 g, 4 mmol), 18-corona-6 (0,106 g, 0,4 mmol), KF (0,744 g, 12,8 mmol) y sulfolano (pre-secado, 8 g). La mezcla se calentó a 130°C en un bloque de calentamiento durante 19 horas. Se tomó una muestra y se analizó por GC. Los resultados mostraron que la reacción no era completa, por lo tanto se añadió KF adicional (0,232 g, 4 mmol) y la mezcla se calentó a 130°C durante 22 horas adicionales. Una muestra se analizó por GC, GC/MS y ^{19}F RMN. La GC mostró que esta reacción era completa. Los resultados de GC/MS eran consistentes con la fórmula química de fluoruro de 5-fluoropicolinoilo: EIMS 70 eV (GC) m/z = 143 (M^+ , 100%), 115 (55%), 96 (90%), 76 (46%). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN) δ 16,01 (s), -117,57 (s).

15

Se añadió gota a gota 2-propanol anhidro (0,361 g, 6 mmol) y tri-etilamina anhidra (0,405 g, 4 mmol) a temperatura ambiente al fluoruro de 5-fluoropicolinoilo proporcionado anteriormente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en un embudo de decantación con agua y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó a continuación con agua y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio. El producto en bruto concentrado se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice) con una mezcla de acetato de etilo/hexanos (1/10) como eluyente para dar 0,17 g (23% de rendimiento, 96% de pureza por LC) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino. Los resultados de GC/MS eran consistentes con la fórmula del 5-fluoropicolinato de isopropilo: EIMS 70 eV (GC) m/z = 142 (43%), 124 (100%), 97 (97%), 96 (93%), 43 (59% %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,7, 7,9, 2,9 Hz, 1H), 5,34 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 163,63 (s), 162,32 (s), 159,71 (d, J = 5,4 Hz), 123,31 (d, J = 18,5 Hz), 69,71 (s), 21,81 (s). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -120,51.

20

25 Ejemplo 5: 3,6-difluoropicolinato de isopropilo



30

La reacción se llevó a cabo en una caja con guantes en atmósfera de nitrógeno. A un frasco de vidrio equipado con una barra de agitación, se añadió cloruro de 3,6-dicloropicolinoilo (0,842 g, 4 mmol), 18-corona-6 (0,106 g, 0,4 mmol), KF (1,394 g, 24 mmol) y sulfolano (pre-secado, 9 g). La mezcla se calentó a 130°C en un bloque de calentamiento durante 22 horas. Se tomó una muestra y se analizó por GC. Los resultados mostraron que la reacción no era completa, por lo tanto se añadió KF adicional (0,348 g, 6 mmol) y la mezcla se calentó a 130°C durante 22 horas adicionales. Se analizó una muestra por GC, GC/MS y ^{19}F RMN. La GC mostró que esta reacción era completa. Los resultados de GC/MS eran consistentes con la fórmula química de fluoruro de 3,6-difluoropicolinoilo: EIMS 70 eV (GC) m/z = 161 (M^+ , 73%), 133 (100%), 114 (44%), 64 (60%). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN) δ 26,30 (d, J = 36,4 Hz), -70,56 (d, J = 25,9 Hz), -119,36 (dd, J = 36,4, 26,0 Hz).

35

40

Se añadió gota a gota 2-propanol anhidro (0,361 g, 6 mmol) y tri-etilamina anhidra (0,405 g, 4 mmol) a temperatura ambiente al fluoruro de 3,6-difluoropicolinoilo proporcionado anteriormente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se vertió en un embudo de separación con agua y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó a continuación con agua y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio. El producto en bruto concentrado se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice) con una mezcla de acetato de etilo/hexanos (1/10) como eluyente para dar 0,39 g (48% de rendimiento, 99% de pureza por GC, 98% de pureza por LC) del producto deseado en forma de un líquido amarillo pálido. Los resultados de GC/MS eran consistentes con la fórmula química del 3,6-difluoropicolinato de isopropilo: EIMS 70 eV (GC) m/z = 160 (41%), 142 (100% %), 115 (43%), 114 (66%), 64 (31%), 43 (51%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ de 7,69 a 7,63 (m, 1H), de 7,16 a 7,12 (m), 5,33 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 161,41 (d, J = 6,3 Hz), 158,80 (d, J = 1,2 Hz), 158,26 (d, J = 4,3 Hz), 156,41 (d, J = 1,2 Hz), 155,62 (d, J = 4,4 Hz), 134,05 (t, J = 13,5 Hz) = 23,9, 8,3 Hz), 114,86 (dd, J = 41,7, 5,9 Hz), 70,34 (s), 21,71 (s). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -69,40 (d, J = 26,9 Hz), -122,76 (d, J = 27,4 Hz).

45

Ejemplo 6: 4,5-difluoro-6-(4-clorofenil)picolinato de isopropilo



A una disolución de cloruro de 4,5-dicloro-6-(4-clorofenil)picolinoilo (2,0 g, 6,23 mmol) en sulfolano (40 ml, secada sobre tamices moleculares de 4 Å, 100 ppm de H₂O) se añadió fluoruro de potasio (2,2 g, 37,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 24 h. La mezcla de reacción se analizó por GC-MS y ¹⁹F RMN (Datos para fluoruro de 6-(4-clorofenil)-4,5-difluoropicolinoilo, GC-MS: m/z = 271, 223; ¹⁹F RMN (376 MHz, tolueno-d₈) δ 17,05 (s), -123,81 (d, J = 19,1 Hz), -140,17 (d, J = 19,1 Hz). La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió trietilamina (1,1 ml, 7,8 mmol) e isopropanol (0,7 ml, 9,4 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla de reacción se extrajo con metil-(terc-butil)-éter (MTBE, 2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml) y disolución acuosa saturada de NaCl (50 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El producto de aceite en bruto se purificó por cromatografía flash de gel de sílice (gradiente hexano/acetato de etilo, 100% hexano → 20% hexano/acetato de etilo) para proporcionar 0,93 g (48% de rendimiento) de 6-(4-clorofenil)-4,5-difluoropicolinato de isopropilo en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04-7,39 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 5,31 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 162,72 (d, J = 3,5 Hz), 158,12 (d, J = 12,6 Hz), 155,49 (d, J = 12,4 Hz), 149,41 (d, J = 11,0), 147,16 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz), 146,73 (d, J = 10,9 Hz), 136,51 (d, J = 0,9 Hz), 130,34 (d, J = 6,6 Hz), 128,93 (s), 113,80 (d, J = 16,1 Hz), 70,25 (s), 21,85 (s). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -124,73 (dd, J = 17,7, 9,5 Hz), 144,38 (dd, J = 17,7, 5,4 Hz). LRMS. Calculado C₁₆H₁₅F₂NO₃: 307,10. Encontrado: m/z = 307 (M⁺), 221, 206, p.f. 73-74°C.

Ejemplo 7: 4,5-difluoro-6-fenilpicolinato de isopropilo



A una disolución de cloruro de 4,5-dicloro-6-fenilpicolinoilo (1,76 g, 6,14 mmol) en sulfolano (40 ml, secado sobre tamices moleculares de 4 Å, ~100 ppm de H₂O) se añadió fluoruro de potasio (2,14 g, 36,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 24 h. La mezcla de reacción se analizó por GC-MS y ¹⁹F RMN (datos para fluoruro de 4,5-difluoro-6-fenilpicolinoilo, GC-MS: m/z = 237, 189; ¹⁹F RMN (376 MHz, tolueno-d₈) δ 17,03 (s), -124,14 (d, J = 19,1 Hz), -140,76 (d, J = 19,1 Hz). La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió trietilamina (1,1 ml, 7,7 mmol) e isopropanol (0,7 ml, 9,2 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla de reacción se extrajo con metil-(terc-butil)-éter (MTBE, 2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml) y NaCl saturado (50 ml) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El producto de aceite en bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 100% de hexano → 20% de hexano/acetato de etilo) para proporcionar 1,2 g (70% de rendimiento) de 4,5-difluoro-6-fenil-picolinato de isopropilo en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07-7,99 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 7,56-7,42 (m, 3H), 5,31 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 162,89 (d, J = 3,4 Hz), 156,74 (dd, J = 264,2, 12,5 Hz), 148,07 (dd, J = 268,9, 10,8 Hz), 146,99 (dd, J = 309,2, 10,8 Hz), 145,45 (s), 134,12 (m, 1H), 129,05 (d, J = 5,9 Hz), 128,64 (s), 113,56 (d, J = 16,0 Hz), 70,14 (s), 21,86 (s). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -125,22 (dd, J = 17,7, 9,5 Hz), -144,74 (dd, J = 17,7, 5,4 Hz). LRMS. Calculado C₁₅H₁₃F₂NO₂: 277,09. Encontrado: m/z = 277 (M⁺), 218, 191.

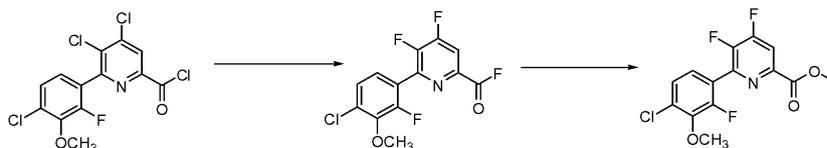
Ejemplo 8: 4,5-difluoro-6-(4-metoxifenil)picolinato de isopropilo



A una disolución de cloruro de 4,5-dicloro-6-(4-metoxifenil)-picolinoilo (2,5 g, 7,9 mmol) en sulfolano (40 ml, secado sobre tamices moleculares de 4 Å, 100 ppm de agua) se añadió fluoruro de potasio (2,75 g, 47,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 24 h. Se añadió fluoruro de potasio adicional (1,4 g, 24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se analizó por GC-MS y ¹⁹F RMN (datos para fluoruro de 4,5-difluoro-6-(4-metoxifenil)-picolinoilo, GC-MS: m/z = 267, 224, 176; ¹⁹F RMN (376 MHz, tolueno) δ delta 16,94 (s), -124,65 (d, J = 19,1 Hz), -141,23 (d, J = 19,1 Hz). La reacción se dejó enfriar a

temperatura ambiente y se añadió trietilamina (1,4 ml, 9,9 mmol) e isopropanol (0,9 ml, 11,9 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (125 ml) y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla de reacción se extrajo con metil-(terc-butil)-éter (MTBE, 2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 75 ml) y NaCl saturado (75 ml) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El producto de aceite en bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (gradiente hexano/acetato de etilo, 100% hexano → 20% hexano/acetato de etilo) para proporcionar 0,60 g (rendimiento del 25%) de 4,5-difluoro-6-(4-metoxifenil)-picolinato de isopropilo en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08-8,01 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 5,30 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 162,93 (s), 161,22 (s), 156,68 (dd, J = 263,5, 12,7 Hz), 147,70 (dd, J = 267,9, 10,9 Hz), 146,61 (dd, J = 286,4, 10,5 Hz), 145,18 (s), 130,53 (d, J = 6,6 Hz), 126,43, 114,02 (s), 112,77 (d, J = 16,1 Hz), 69,99 (s), 55,32 (s), 21,82 (s). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -125,81 (d, J = 17,7 Hz), -145,30 (d, J = Hz), LRMS. Calculado para C₁₆H₁₅F₂NO₃: 307,10. Encontrado: m/z = 307 (M⁺), 221, 206.

Ejemplo 9: 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,5-difluoro-2-piridinacarboxilato de metilo



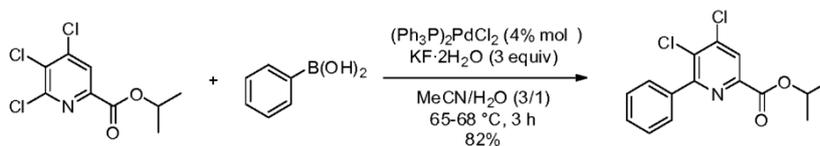
Una mezcla de 1,74 g (30 mmol, 6 eq) de KF (secado a 115°C con purga con N₂ durante la noche), 1,85 g (5 mmol) de cloruro de 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,5-dicloro-2-piridinacarboxilato y 10 ml de sulfolano (secado usando tamices moleculares de 4 Å) se calentó a 130°C durante 10 h y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. El análisis del área de LC indicaba reacción incompleta (63% de producto, 15% de intermedios monofluorados). La mezcla se calentó a 130°C durante otras 7 h, cuando el análisis del área de LC indicaba un 74% de producto y un 4% de intermedios monofluorados. Después de enfriar a 50°C, se añadieron 0,24 ml (6 mmol) de MeOH, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla ámbar se añadieron 10 ml de H₂O gota a gota durante 20 min. Inicialmente, se formaron sólidos gomosos que finalmente se disiparon para dejar una mezcla espesa gris parduzca. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de tipo barro se filtró (lentamente), se lavó con 4 ml de sulfolano/H₂O 1:1 y 2x con 4 ml de H₂O para dar 5,44 g de un polvo marrón. El sólido se secó para dar 1,54 g de un polvo marrón. El análisis de LC con estándar interno indicaba una pureza de 78,4% en peso, con un rendimiento de 73,0%.

Purificación de 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,5-difluoro-2-piridinacarboxilato de metilo

El material de un experimento anterior (1,8 g, 67% de área por LC) se calentó y se disolvió en 15 ml de tolueno. Esta disolución se sometió a cromatografía flash sobre silicio (500 g, malla 70-230) eluyendo con tolueno. Después de que han pasado 10 l de tolueno a través de la columna, se observó producto y se recogió durante los 2 l siguientes de eluyente. Las fracciones de tolueno que contienen el producto se concentraron a vacío para dar 647 mg de un sólido blanco, 94% de área de pureza por análisis de LC. Este sólido se disolvió en 3 ml de acetonitrilo, se enfrió en un refrigerador, se filtró y lavó con 0,5 ml de acetonitrilo frío para dar 529 mg de un sólido blanco, p.f. 134-134°C, 97% de área de pureza por análisis de LC. EIMS m/e (intensidad relativa) 331 (1Cl, 50), 273 (1Cl, 100), 238 (46), 237 (28), 222 (14), 194 (48); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (dd, J = 9,6 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (d, J = 1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, 1H desacoplado, CDCl₃) δ -123,64 (d, J = 20 Hz), -128,51 (d, J = 31 Hz), -139,59 (dd, J = 31, 20 Hz); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -123,64 (dd, J = 19,9 Hz), -128,51 (dd, J = 31,6 Hz), -139,59 (ddd, J = 31, 19, 6 Hz).

Preparación de intermedios: cloruros de 6-aryl-cloropicolinilo

Ejemplo 10: 4,5-dicloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (intermedio no reivindicado aquí)



En un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 125 ml, se cargó fluoruro de potásico dihidrato (4,52 g, 38,0 mmol), ácido fenilborónico (4,88 g, 40 mmol), éster 4,5,6-tricloropicolinato de isopropilo (4,28 g, 16,0 mmol), MeCN (60 ml) y H₂O (20 ml). La suspensión resultante se burbujó con N₂ durante 15 minutos, a continuación se añadió cloruro de bis-trifenilfosfino-paladio (II) (0,45 g, 0,64 mmol). La suspensión amarilla resultante se burbujó entonces durante 15 minutos y a continuación se calentó a 65-68°C. Después de 1 h de agitación se tomó una alícuota (1-2 ml) y se diluyó con MeCN (2 ml). La alícuota se analizó por HPLC monitorizando el consumo del material de partida éster 4,5,6-tricloropicolinato de isopropilo. Después de 3 h, se estimó que la reacción era completa. La manta calefactora se retiró y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeCN/EtOAc/H₂O (150 ml, 2/2/1).

Las capas se separaron a continuación usando un embudo de separación y a la capa orgánica se añadió gel de sílice \approx 22 g. El disolvente se retiró a vacío y el sólido se purificó por CombiFlash usando 220 g de columna. La concentración de las alícuotas dio un sólido blanco que pesaba 4,07 g (82%), p.f. = 94-96°C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H, piridina H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 5,31 (h, J = 6,4 Hz, 1H) J = 6,4 Hz, 6 H); ^{13}C RMN (100,6 MHz, CDCl_3) δ 163,1, 158,6, 146,5, 144,3, 137,5, 132,1, 129,6, 129,4, 128,0, 125,0, 70,2, 21,8; LRMS Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 309,03. Encontrado: 309 (M^+), 223 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{iPr}$), 188, 152, 125.

Ejemplo 11: ácido 4,5-dicloro-6-fenilpicolínico (producto intermedio no reivindicado aquí)



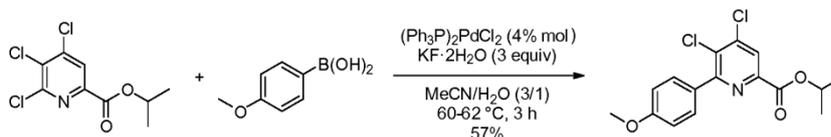
A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 125 ml, equipado con un condensador, entrada de nitrógeno, agitación en cabeza, termómetro y manta de calentamiento se cargaron 4,5 g de dicloro-6-fenil-picolinato de isopropilo (7,0 g, 22,5 mmol) y alcohol isopropílico (65 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se añadió hidróxido de potasio (85%, 5,1 g, 77,4 mmol) y agua (5 ml). Precipitaron sólidos en la mezcla y se hizo difícil de agitar. La mezcla se diluyó con agua (250 ml) para disolver la mayor parte de los sólidos y se dejó agitar a temperatura ambiente. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción para conseguir un pH de \approx 2 y precipitaron sólidos en la mezcla. Los sólidos se aislaron por filtración a vacío y se lavaron con agua (2 x 100 ml), a continuación se dejaron secar en una campana extractora. Se aislaron 5,8 g (96% de rendimiento) de ácido 4,5-dicloro-6-fenil-picolínico en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 2H), 7,59-7,45 (m, 3H), 5,98 (s ancho, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 162,97, 157,76, 146,26, 144,00, 136,51, 133,84, 130,02, 129,26, 128,38, 124,16, p.f. 159-160°C.

Ejemplo 12: cloruro de 4,5-dicloro-6-fenilpicolinoilo (intermedio no reivindicado aquí)



A una mezcla de ácido 4,5-dicloro-6-fenilpicolínico (3,00 g, 11,2 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,22 ml, 16,8 mmol) y dimetilformamida (0,04 ml, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. El análisis por HPLC de una alícuota tratada con metanol y dimetilaminopiridina indicaba la conversión completa del material de partida. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Se añadió tolueno (40 ml) para disolver el sólido y se concentró a presión reducida y a continuación este proceso se realizó una segunda vez. Se aisló cloruro de 4,5-dicloro-6-fenilpicolinoilo en forma de un sólido blanco (2,84 g, 89% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 168,80, 158,88, 146,42, 145,21, 136,79, 134,40, 129,98, 129,61, 128,31, 124,74, LRMS Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}$: 284,95. Encontrado: m/z = 285 (M^+), 250 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$), 222, 187, 152, p.f. 106-111°C.

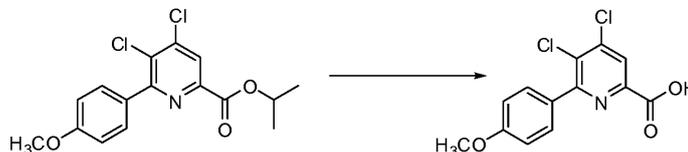
Ejemplo 13: 4,5-dicloro-6-(4-metoxifenil)picolinato de isopropilo (intermedio no reivindicado aquí)



En un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 125 ml, se cargó fluoruro de potasio dihidrato (5,65 g, 60,0 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (3,42 g, 22,5 mmol), éster 4,5,6-tricloropicolinato de isopropilo (4,00 g, 15,0 mmol), MeCN (72 ml) y H_2O (24 ml). La suspensión resultante se burbujeó con N_2 durante 15 minutos, a continuación se añadió cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio(II) (0,42 g, 0,60 mmol). La suspensión amarilla resultante se burbujeó con N_2 a continuación durante 15 min, a continuación se calentó a 60-62°C. Después de 1 h de agitación se tomó una alícuota (1-2 ml) y se diluyó con MeCN (2 ml). La alícuota se analizó por HPLC monitorizando el consumo de éster 4,5,6-tricloropicolinato de isopropilo. Después de 3 h, se estimó que la reacción era completa. La manta calefactora se retiró y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeCN/PhMe/ H_2O (100 ml, 4/3/3). A continuación se separaron las capas y se añadió a la capa orgánica gel de sílice \approx 22 g. El disolvente se retiró a vacío y el sólido se purificó por CombiFlash para dar un sólido blanco que pesaba 2,90 g (57%), p.f. = 113-116°C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H, piridina H), 7,74 (dt, J = 9,2, 2,8 Hz, 2 H), 6,99 (dt, J = 8,8, 2,8 Hz, 2H), 5,30 (h, J = 6,0 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H); ^{13}C RMN (100,6 MHz, CDCl_3) δ 163,2, 160,6, 158,1, 146,4, 144,2, 131,7,

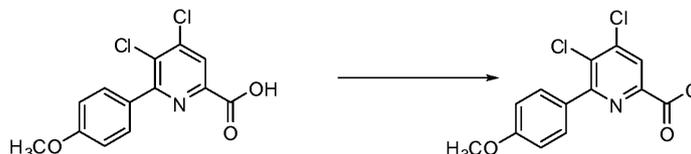
131,2, 129,9, 124,4, 113,4, 70,1, 55,3, 21,8; LRMS Calculado. para $C_{16}H_{15}Cl_2NO_3$: 339,04. Encontrado: 339 (M^+), 253 ($M^+ - O_iPr$), 218, 203, 182.

Ejemplo 14: ácido 4,5-dicloro-6-(4-metoxifenil)picolínico (intermedio no reivindicado aquí)



5 A una mezcla de 4,5-dicloro-6-(4-metoxifenil)picolinato de isopropilo (5,25 g, 15,4 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y agua (10 ml) se le añadió hidróxido de potasio (1,26 g, 22,4 mmol). Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Después de 1 hora de agitación, los sólidos precipitaron en la mezcla. Se añadió HCl (aq) (2N, 25 ml) a la mezcla de reacción para formar una mezcla bifásica transparente. La mezcla se añadió a agua (75 ml) en un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y NaCl (50 ml) saturada y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 4,57 g (99% de rendimiento) de ácido 4,5-dicloro-6-(4-metoxifenil)picolínico en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 2H), 3,89 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162,78, 161,05, 157,26, 146,30, 143,76, 133,54, 130,98, 128,72, 123,45, 113,77, 55,48; p.f. = 164-181°C.

Ejemplo 15: cloruro de 4,5-dicloro-6-(4-metoxifenil)picolinoilo (intermedio no reivindicado aquí)



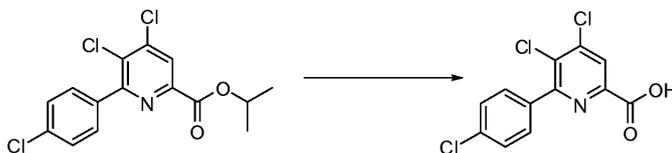
15 A una mezcla de ácido 4,5-dicloro-6-(4-metoxifenil)-picolínico (4,50 g, 15,1 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,65 ml, 22,6 mmol) y dimetilformamida (0,06 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 h. El análisis por HPLC de una alícuota tratada con metanol y dimetilaminopiridina indicaba la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. Se añadió tolueno (40 ml) para disolver el sólido y se concentró a presión reducida y a continuación este proceso se realizó una segunda vez. Se aisló cloruro de 4,5-dicloro-6-(4-metoxifenil)-picolinoilo en forma de un sólido amarillo (4,64 g, 97% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168,91, 161,06, 158,35, 146,26, 145,13, 133,92, 131,35, 129,16, 124,13, 113,70. LRMS. Calculado para $C_{13}H_8Cl_3NO_2$: 314,96. Encontrado: m/z = 253 ($M^+ - COCl$), 218.

Ejemplo 16: 4,5-dicloro-6-(4-clorofenil)picolinato de isopropilo (intermedio no reivindicado aquí)



30 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 125 ml, se cargó fluoruro de potasio dihidrato (4,52 g, 38,0 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (5,00 g, 32,0 mmol), éster 4,5,6-tricloropicolinato de isopropilo (4,28 g, 16,0 mmol), MeCN (70 ml) y H_2O (23 ml). La suspensión resultante se burbujeó con N_2 durante 15 minutos, a continuación se añadió cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio(II) (0,45 g, 0,64 mmol). La suspensión amarilla resultante se burbujeó a continuación durante 15 min y después se calentó a 65-68°C. Después de 1 h de agitación se tomó una alícuota (1-2 ml) y se diluyó con MeCN (2 ml). La alícuota se analizó por HPLC monitorizando el consumo de éster 4,5,6-tricloropicolinato de isopropilo. Después de 3 h, se estimó que la reacción era completa. La manta calefactora se retiró y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeCN/PhMe/ H_2O (80 ml, 2/3/2). Las capas se separaron a continuación y se añadió a la capa orgánica gel de sílice \approx 22,5 g. El disolvente se retiró a vacío y el sólido se purificó por CombiFlash para proporcionar después de la concentración del disolvente un sólido blanco que pesaba 3,44 g (62%), p.f. = 133-135°C; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H, piridina H), 7,69 (dt, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 5,31 (h, J = 6,0 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H, CH₃); ^{13}C RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 162,9, 157,4, 146,6, 144,5, 135,8, 135,7, 132,0, 131,0, 128,3, 125,2, 70,3, 21,8; LRMS Calculado para $C_{15}H_{12}Cl_3NO_2$: 342,99. Encontrado: 343 (M^+), 257 [$(M^+ - CO_2iPr)$], 222, 186, 151.

Ejemplo 17: ácido 4,5-dicloro-6-(4-clorofenil)picolínico (intermedio no reivindicado aquí)



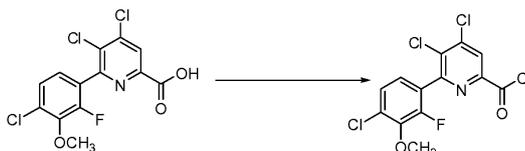
A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 125 ml, equipado con un condensador, entrada de nitrógeno, agitación de cabeza, termómetro y manta calefactora se cargó 4,5-dicloro-6-(4-clorofenil)picolinato de isopropilo (7,6 g, 22,1 mmol) y alcohol isopropilo (70 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se añadió hidróxido de potasio (85%, 5,1 g, 77,4 mmol) y agua (5 ml). Los sólidos precipitaron en la mezcla y se hizo difícil de agitar. La mezcla se diluyó con agua (250 ml) para disolver la mayor parte de los sólidos y se dejó agitar a temperatura ambiente. Se añadió HCl concentrado (12 N, 5,6 ml) gota a gota a la mezcla de reacción para conseguir un pH de ~ 2 y se precipitaron sólidos en la mezcla. Los sólidos se aislaron por filtración a vacío, se lavó con agua (2 x 100 ml) y después se secó para dar 7,3 g (rendimiento 108% en peso) de ácido 4,5-dicloro-6-(4-clorofenil)picolínico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, THF/D₂O) δ 8,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 10,3, 3,5 Hz, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, THF/D₂O) δ 167,70, 156,03, 152,40, 143,60, 136,49, 134,76, 131,22, 129,24, 128,04, 124,71, p.f. 229°C.

Ejemplo 18: cloruro de 4,5-dicloro-6-(4-clorofenil)picolinoilo (intermedio no reivindicado aquí)



A una mezcla de ácido 4,5-dicloro-6-(4-clorofenil)picolínico (3,00 g, 9,9 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,08 ml, 14,9 mmol) y dimetilformamida (0,04 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2,5 h. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción tratada con metanol y dimetilaminopiridina indicó que quedaba material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió cloruro de tionilo adicional (0,5 ml, 6,9 mmol) y dimetilformamida (0,04 ml, 0,5 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas adicionales. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Se añadió tolueno (40 ml) para disolver el sólido y se concentró a presión reducida y a continuación este proceso se realizó una segunda vez. Se aisló cloruro de 4,5-dicloro-6-(4-clorofenil)picolinoilo en forma de un sólido blanco (3,05 g, 96% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 168,66, 157,63, 146,48, 145,44, 136,35, 135,10, 134,28, 131,04, 128,63, 124,90. LRMS: Calculado para C₁₂H₅Cl₄NO, 320,91. Encontrado: m/z = 257 (M⁺-COCl), 222, 207, 186, 151.

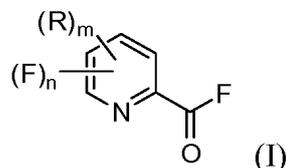
Ejemplo 19: cloruro de 4,5-dicloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinoilo (intermedio no reivindicado aquí)



Una mezcla de 33,5 g (95 mmoles) de ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-4,5-dicloro-2-piridincarboxílico, 10,2 ml (140 mmol) de cloruro de tionilo, 0,1 ml de N, N-dimetilformamida (DMF) y 200 ml de tolueno se calentó a 75°C durante 5 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante la conversión del cloruro de ácido en su éster metílico (una gota de mezcla de reacción añadida a 5 gotas de una disolución de metanol al 10% en peso que contenía 4-(dimetilamino) piridina, calentando brevemente a reflujo, dilución con acetonitrilo e inyección). El análisis por LC indicó 8% de área de ácido carboxílico restante y 3% de área de un producto no identificado que le sigue de cerca. Se añadieron otros 5 ml de cloruro de tionilo y 0,1 ml de DMF, y se continuó el calentamiento durante 2 h adicionales. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se filtró para retirar una pequeña cantidad de un material insoluble. El filtrado se concentró a vacío y se añadió tolueno dos veces y se reconcentró a vacío para retirar el cloruro de tionilo residual. El sólido blanco obtenido (38,6 g) se secó en un horno a vacío a 40°C para dar 33,3 g de un sólido blanco, p.f. 134-136°C. El análisis de LC con estándar interno (conversión a su éster metílico como se describe anteriormente) indicaba 98,1% en peso. EIMS m/e (intensidad relativa) 369 (4Cl, 80), 332 (3Cl, 38), 304 (3Cl, 82), 269 (2Cl, 100), 254 (2Cl, 30), 226 (2Cl, 73), 191 (30), 156 (46); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,7 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, 1H desacoplado, CDCl₃) δ 126,83.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I:



en la que

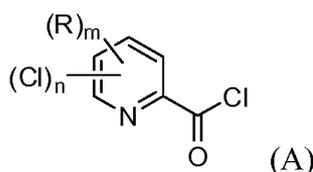
5 R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1, 2, 3 o 4;

10 en la que la suma de m y n es menor o igual a 4;

que comprende fluorar un compuesto de Fórmula A:



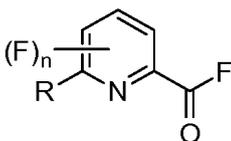
en la que R, m y n son como se define previamente;

con una fuente de ion fluoruro para producir el compuesto de la Fórmula I.

15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que m es 0.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que n es 2 o 3.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es:



20 en la que R es arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄; y

n es 1, 2 o 3, preferentemente en el que n es 2, y más preferentemente en el que el compuesto de Fórmula I es:



en la que R es fenilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄.

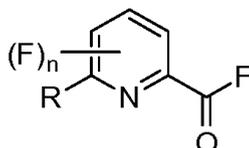
25 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la fluoración de un compuesto de Fórmula A se realiza en presencia de un catalizador, en el que el catalizador se selecciona del grupo que consiste en un éter corona, un haluro de fosfonio, un poliéter, una sal de fosfazenio, y un haluro de amonio tetra-sustituido, y preferentemente es un éter corona, más preferentemente 18-corona-6.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la fuente de ión fluoruro es un

fluoruro metálico, preferentemente un fluoruro metálico se selecciona del grupo que consiste en fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y fluoruro de cesio, más preferentemente fluoruro de potasio.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que incluye un disolvente, en el que el disolvente es un alquitrilo o una alquilsulfona, preferentemente acetonitrilo o sulfolano.

5 8. El procedimiento de la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula:

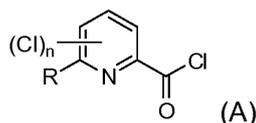


en la que

R es fenilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄; y

10 n es 1 o 2;

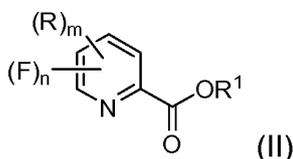
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula A:



en la que R y n son como se define anteriormente;

15 con fluoruro potásico en presencia de un éter corona y un disolvente, en el que el disolvente preferentemente es acetonitrilo o sulfolano.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula II:



en la que

20 R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

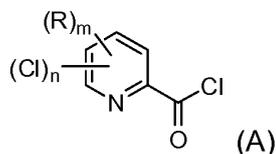
R¹ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; arilalquilo de C₇-C₁₁ sustituido o sin sustituir; y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

25 m es 0, 1, 2 o 3; y

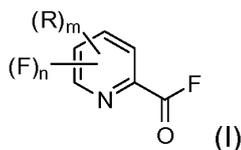
n es 1, 2, 3 o 4;

en la que la suma de m y n está entre 1 y 4;

que comprende (a) fluorar un compuesto de Fórmula A:



30 con una fuente de ion fluoruro para producir un compuesto de la Fórmula I:



en la que R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

5 m es 0, 1, 2 o 3; y

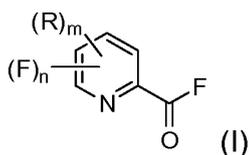
n es 1, 2, 3 o 4;

que comprende además (b) hacer reaccionar el compuesto para la Fórmula I con una fuente de R¹OH para producir un compuesto de Fórmula II.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

11. El procedimiento de la reivindicación 9 o 10, en el que la etapa (b) se realiza en presencia de una base.

12. Un compuesto de la Fórmula I:



15 en la que

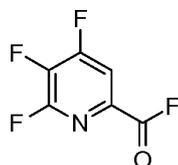
R se selecciona del grupo que consiste en halo; alquilo; cicloalquilo; alqueno; alquino; alcoxi y arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄;

m es 0, 1, 2 o 3; y

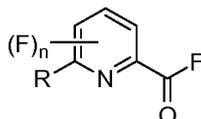
20 n es 1, 2, 3 o 4;

en la que la suma de m y n está entre 1 y 4.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4, en el que preferentemente el compuesto es de la fórmula:



25 14. El compuesto de la reivindicación 12 de la fórmula:



en la que R es arilo sustituido con de 0 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ y haloalcoxi de C₁-C₄; y

n es 1, 2 o 3.

30 15. El compuesto de la reivindicación 12, en el que n es 1 o 2, en el que preferentemente el compuesto es de la fórmula:

