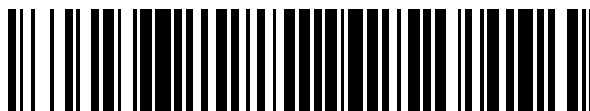


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 234**

51 Int. Cl.:

C07D 213/803 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2014** **PCT/US2014/065199**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015** **WO15073525**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2014** **E 14805449 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019** **EP 3068764**

54 Título: **Procedimiento de fluoración de compuestos**

30 Prioridad:

12.11.2013 US 201361902989 P

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

18.07.2019

73 Titular/es:

DOW AGROSCIENCES LLC (50.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, IN 46268, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
MICHIGAN (50.0%)

72 Inventor/es:

ALLEN, LAURA;
SANFORD, MELANIE;
LEE, SHIN HEE;
BLAND, DOUGLAS;
CHENG, YANG;
ROTH, GARY y
MUHUHI, JOSECK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 720 234 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fluoración de compuestos

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. con N° de Serie 61/902.989 presentada el 12 de noviembre de 2013.

Campo

Esta solicitud está relacionada en general con métodos para fluorar compuestos y con compuestos fluorados.

Antecedentes

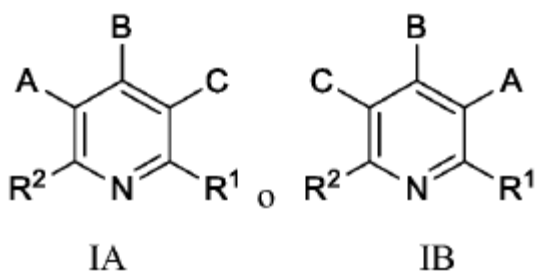
El uso de moléculas orgánicas fluoradas está en aumento en las industrias relacionadas con las ciencias de la vida. La presencia de un sustituyente fluorado puede tener efectos positivos sobre las propiedades biológicas de los compuestos. Por lo tanto, las técnicas sintéticas para fluorar compuestos constituyen un área de significativo interés.

La fluoración selectiva de sustratos arilo y heteroarilo es un problema de síntesis que constituye un reto. Por ejemplo, los ésteres de picolinato mono y di cloro sustituidos son difíciles de fluorar y requieren más fluoruros metálicos de alto costo (por ejemplo, fluoruro de cesio (CsF)) para generar rendimientos aceptables. En condiciones Halex (intercambio de halógeno), que emplean fluoruro de potasio, los rendimientos químicos a menudo son bastante bajos (<20%). Por ejemplo, en las condiciones Halex descritas por C. Bobbio *et al.* en *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1903-1910, tuvo lugar un desplazamiento cloro/flúor en la posición 4 del anillo piridínico, pero no en las posiciones 3 y/o 5. Además, las condiciones Halex usualmente requieren un catalizador de transferencia de fase, un disolvente con punto de ebullición alto, y altas temperaturas. Tales condiciones pueden impedir el uso de condiciones Halex en numerosos sistemas. Lo que se necesita son métodos nuevos para fluorar compuestos, especialmente una amplia variedad de compuestos fluorados y los métodos y compuestos divulgados en la presente satisfacen estas y otras necesidades.

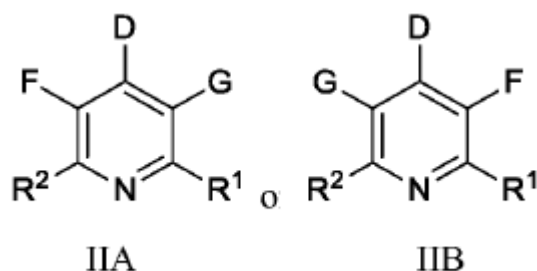
Compendio

La materia divulgada en la presente se relaciona con métodos para hacer composiciones y las composiciones en sí mismas. En particular, la materia divulgada en la presente se relaciona en general con métodos para fluorar compuestos y con compuestos fluorados. En la presente se divulgan métodos para preparar un sustrato fluorado que comprende combinar fluoruro de potasio, una o más sales de amonio cuaternario, y un sustrato sustituido con al menos un grupo cloro, bromo, sulfonilo o nitro como se define a continuación, para proporcionar el sustrato fluorado. En los métodos divulgados, el fluoruro de potasio, la sal de amonio cuaternario, y/o el sustrato se pueden combinar en presencia de un disolvente.

Los métodos divulgados son para fluorar sustratos heteroarilo que tienen la Fórmula IA o IB:



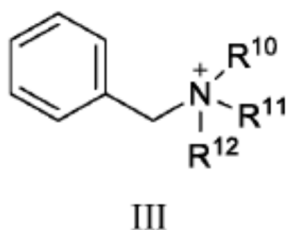
donde A es Cl, Br, SO₂R³, o NO₂; B es H, Cl, Br, SO₂R³, o NO₂; C es H, Cl, Br, SO₂R³, o NO₂; R¹ es H, CN, o CO₂R³, donde cada R³ es, independientemente de cualquier otro, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; y R² es H, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir. Tales sustratos son particularmente difíciles de fluorar. Uno de los productos obtenidos por los métodos divulgados con los sustratos que tienen la Fórmula IA o IB son compuestos que tienen la Fórmula IIA o IIB.



donde D es B, como se definió anteriormente, o F; y G es B, como se definió anteriormente, o F.

Los productos divulgados representados por la Fórmula IIA o IIB a menudo se obtienen con mayores rendimientos que el producto bifluorado o *para*-fluorado, lo que indica que el proceso de fluoración divulgado en la presente es relativamente selectivo.

Varias sales de amonio cuaternario se pueden usar en los métodos divulgados, tales como aquellas que comprenden un catión de amonio cuaternario con la fórmula $^+N(R^{20})(R^{21})(R^{22})(R^{23})$, donde R^{20} - R^{23} son, independientemente entre sí, alquilo C_1 - C_{40} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2 - C_{40} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2 - C_{40} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3 - C_8 sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo C_3 - C_8 sustituido o sin sustituir, o arilo sustituido o sin sustituir. En ciertos ejemplos divulgados en la presente, R^{20} - R^{23} pueden ser metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En aun otros ejemplos, la sal de amonio cuaternario puede comprender un catión trialquilbencilamonio con la Fórmula III:



donde R^{10} - R^{12} son, independientemente entre sí, alquilo C_1 - C_{40} sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C_3 - C_8 . En ciertos ejemplos, R^{10} puede ser alquilo C_{10} - C_{40} y R^{11} y R^{12} son alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir.

En otros aspectos, la materia divulgada en la presente se relaciona con métodos para preparar un sustrato heteroarilo fluorado que comprende mezclar fluoruro de potasio, una sal de amonio cuaternario, un disolvente y un sustrato heteroarilo con la Fórmula IA o IB donde A en la Fórmula IA o IB es Cl, Br, SO_2R^3 , o NO_2 ; B es H, Cl, Br, SO_2R^3 , o NO_2 ; C es H, Cl, Br, SO_2R^3 , o NO_2 ; R^1 es H, CN, o CO_2R^3 , donde cada R^3 es, independientemente de cualquier otro, alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} , alquinilo C_2 - C_{12} , heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; y R^2 es H, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Las ventajas adicionales de la materia divulgada se establecerán en parte en la descripción a continuación y en las Figuras, y en parte resultarán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de los aspectos descritos a continuación. Las ventajas descritas a continuación se realizarán y obtendrán mediante los elementos y las combinaciones especialmente señaladas en las reivindicaciones adjuntas. Se ha de entender que la descripción general precedente como la siguiente descripción detallada solo son ejemplares y explicativas y no restrictivas.

Breve descripción de las figuras

Las figuras adjuntas, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran diversos aspectos descriptos a continuación.

La **Figura 1** es un gráfico que muestra el rendimiento de la fluoración (porcentaje (%)) con sustratos modelo, 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**) o 5-cloro-6-fenilpicolinato de etilo (**DS-1**), con fluoruro de cesio (CsF) o fluoruro de potasio (KF).

La **Figura 2** es un gráfico que muestra el rendimiento de la fluoración (%) con 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**) usando KF en presencia de cloruro de tetrabutilamonio, en comparación con CsF.

La **Figura 3** es un gráfico que muestra el rendimiento de la fluoración (%) con 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**) usando KF en presencia de diferentes sales de tetrabutilamonio.

La **Figura 4** es un gráfico que muestra el rendimiento de la fluoración (%) con 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**) usando KF en presencia de diferentes cantidades de cloruro de tetrabutilamonio.

La **Figura 5** es un gráfico que muestra el rendimiento de la fluoración (%) con 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**) usando KF en presencia de diferentes sales de amonio cuaternario.

La **Figura 6** es un par de trazas de cromatografía líquida (LC) de la mezcla de reacción de la fluoración de 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**) usando KF y cloruro de tetrabutilamonio en varios disolventes tomadas a 4 h (Figura 6A) y 24 h (Figura 6B).

La **Figura 7** es un gráfico que muestra el rendimiento de la fluoración (%) con 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**) usando KF en presencia de cloruro de tetrabutilamonio en diferentes disolventes.

Descripción detallada

Los materiales, los compuestos, las composiciones, los artículos y los métodos descritos en la presente se pueden comprender más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de aspectos específicos de la materia divulgada y en los Ejemplos y las Figuras incluidas en la presente.

Antes de divulgar y describir los materiales, los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente, se ha de entender que los aspectos descritos a continuación no se limitan a los métodos sintéticos específicos ni reactivos específicos, dado que estos, naturalmente, varían. También se ha de entender que la terminología usada en la presente tiene solamente el propósito de describir aspectos particulares y no se considera una limitación.

Asimismo, en toda esta memoria descriptiva, se hace referencia a varias publicaciones. Por lo tanto, las divulgaciones de estas publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad a esta solicitud a fin de describir más acabadamente el estado de la técnica al que pertenece la materia divulgada. Las referencias divulgadas también se incorporan individual y específicamente por referencia a la presente en cuanto al material contenido en ellas sobre el cual se expone en la oración a la que remite la referencia.

Definiciones generales

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones a continuación, se hará referencia a un número de términos, que se definirán con los siguientes significados:

En toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva la palabra “comprender” y otras formas de la palabra, tal como “que comprende” y “comprende”, significa que incluye, entre otras cosas, y no se considera que excluye, por ejemplo, otros aditivos, componentes, enteros o pasos.

Tal como se usa en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “uno”, “el” y “la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “una composición” incluye mezclas de dos o más de tales composiciones, la referencia a “el compuesto” incluye mezclas de dos o más de tales compuestos, la referencia a “un agente” incluye una mezcla de dos o más de tales agentes, y similares.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o la circunstancia descrito a continuación puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o la circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

Definiciones químicas

Como se usa en la presente, se contempla que el término “sustituido” incluye todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, y aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ejemplares incluyen, por ejemplo, los descritos a continuación. Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o varios y el mismo o diferente para los compuestos orgánicos apropiados. A los fines de esta divulgación, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfaga las valencias de los heteroátomos. Esta divulgación no se considera limitada en modo alguno por los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. Además, las expresiones “sustitución” o “sustituido con” incluyen la condición implícita de que tal sustitución es acorde con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da por resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre transformaciones espontáneas tales como por transposición, ciclación, eliminación, etc.

“Z¹”, “Z²”, “Z³” y “Z⁴”, se usan en la presente como símbolos genéricos para representar varios sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, no se limitan a los divulgados en la presente, y cuando se los define como ciertos sustituyentes en un caso, pueden en otro caso, definirse como otros sustituyentes.

El término “alifático” como se usa en la presente se refiere a un grupo de hidrocarburos no aromáticos e incluye grupos alquilo, alqueno o alquino ramificados o sin ramificar.

El término “alquilo” como se usa en la presente es un grupo de hidrocarburos saturados, ramificados o sin ramificar,

de 1 a 24 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y similares. El grupo alquilo también puede estar sustituido o sin sustituir. El grupo alquilo puede estar sustituido con uno o varios grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido, o tiol, como se describe a continuación.

En toda la memoria descriptiva “alquilo” se usa generalmente para referirse a grupos alquilo sin sustituir como grupos alquilo sustituidos; no obstante, en la presente también se hace referencia a los grupos alquilo sustituidos mediante la identificación de sustituyente(s) específico(s) en el grupo alquilo. Por ejemplo, la expresión “alquilo halogenado” específicamente se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o varios haluros, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. El término “alcoxialquilo” se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o varios grupos alcoxi, como se describe a continuación. El término “alquilamino” específicamente se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o varios grupos amino, como se describe a continuación, y similares. Cuando se usa “alquilo” en un caso y en otro caso de usa un término específico tal como “alcohol alquílico”, esto no implica que el término “alquilo” no se refiera también a términos específicos tales como “alcohol alquílico” y similares.

Esta práctica también se emplea para otros grupos descriptos en la presente. Es decir, si bien el término “cicloalquilo” se refiere a restos cicloalquilo sustituidos o sin sustituir, los restos sustituidos pueden, además, estar específicamente identificados en la presente; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido en particular se puede denominar, por ejemplo, un “alquilcicloalquilo”. De igual forma, un alcoxi sustituido se puede denominar específicamente como, por ejemplo, un “alcoxi halogenado”, un alquenilo sustituido en particular puede ser, por ejemplo, un “alcohol alquénico”, y similares. Se reitera, la práctica de usar un término general, tal como “cicloalquilo”, y un término específico, tal como “alquilcicloalquilo”, no implica que el término general no incluya también al término específico.

El término “alcoxi” como se usa en la presente es un grupo alquilo unido a través de un enlace éter terminal, simple; es decir, un grupo “alcoxi” se puede definir como $-OZ^1$ donde Z^1 es alquilo como se definió anteriormente.

El término “alquenilo” como se usa en la presente es un grupo de hidrocarburos de entre 2 y 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Se considera que las estructuras asimétricas tales como $(Z^1 Z^2)C=C(Z^3 Z^4)$ incluyen tanto a los isómeros *E*- como *Z*-. Esto se puede presumir en las fórmulas estructurales en la presente donde un alqueno asimétrico está presente, o esto puede estar indicado explícitamente por el símbolo de enlace $C=C$. El grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos inclusive, entre otros, alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol, como se describe a continuación.

El término “alquinilo” como se usa en la presente es un grupo de hidrocarburos de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más grupos, inclusive, entre otros, alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol, como se describe a continuación.

El término “arilo” como se usa en la presente es un grupo que contiene cualquier grupo aromático basado en carbono que incluye, entre otros, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, fenoxibenceno, y similares. El término “heteroarilo” se define como un grupo que contiene un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, entre otros, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. La expresión “no heteroarilo”, que está incluida en el término “arilo”, define un grupo que contiene un grupo aromático que no contiene un heteroátomo. El arilo o el grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir. El arilo o el grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos inclusive, entre otros, alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol como se describe en la presente. El término “biarilo” es un tipo específico de grupo arilo y se incluye en la definición de arilo. Biarilo se refiere a dos grupos arilo que están unidos entre sí mediante una estructura de anillos fusionados, como en el naftaleno, o que están unidos mediante uno o más enlaces carbono-carbono, como en el bifenilo.

El término “cicloalquilo” como se usa en la presente es un anillo no aromático basado en carbono compuesto de al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. El término “heterocicloalquilo” es un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, entre otros, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol como se describe en la presente. En ciertos ejemplos específicos el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-8} .

El término “cicloalquenilo” como se usa en la presente es un anillo no aromático basado en carbono compuesto por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble, es decir, $C=C$. Los ejemplos de grupos

- cicloalquenilo incluyen, entre otros, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y similares. El término “heterocicloalquenilo” es un tipo de grupo cicloalquenilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término “cicloalquenilo”, donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, entre otros, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol como se describe en la presente.
- La expresión “grupo cíclico” se usa en la presente para referirse a grupos arilo, grupos no arilo (es decir, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y grupos heterocicloalquenilo), o ambos. Los grupos cíclicos tienen uno o más sistemas anulares que pueden estar sustituidos o sin sustituir. Un grupo cíclico puede contener uno o más grupos arilo, uno o más grupos no arilo, o uno o más grupos arilo y uno o más grupos no arilo.
- El término “aldehído” como se usa en la presente está representado por la fórmula —C(O)H . En toda esta memoria descriptiva “C(O)” o “CO” es una abreviatura de C=O , la que también se denomina en la presente como “carbonilo”.
- Los términos “amina” o “amino” como se usan en la presente están representados por la fórmula $\text{—NZ}^1\text{Z}^2$, donde cada uno de Z^1 y Z^2 puede ser un grupo sustituyente como se describe en la presente, tal como hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo descripto anteriormente. “Amido” es $\text{—C(O)NZ}^1\text{Z}^2$.
- La expresión “ácido carboxílico” como se usa en la presente está representada por la fórmula —C(O)OH . Un grupo “carboxilato” o “carboxilo” como se usa en la presente está representado por la fórmula —C(O)O .
- El término “éster” como se usa en la presente está representado por la fórmula —OC(O)Z^1 o —C(O)OZ^1 , donde Z^1 puede ser un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo descripto anteriormente.
- El término “éter” como se usa en la presente está representado por la fórmula Z^1OZ^2 , donde Z^1 y Z^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo descripto anteriormente.
- El término “cetona” como se usa en la presente está representado por la fórmula $\text{Z}^1\text{C(O)Z}^2$, donde Z^1 y Z^2 pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo descripto anteriormente.
- El término “haluro” o “halógeno” como se usa en la presente se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término correspondiente “halo”, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo como se usa en la presente se refiere al radical o al ión correspondiente.
- El término “hidroxilo” como se usa en la presente está representado por la fórmula —OH .
- El término “ciano” como se usa en la presente está representado por la fórmula —CN . Cianuro se usa para referirse al ión cianuro CN^- .
- El término “nitro” como se usa en la presente está representado por la fórmula —NO_2 .
- El término “sililo” como se usa en la presente está representado por la fórmula $\text{—SiZ}^1\text{Z}^2\text{Z}^3$, donde Z^1 , Z^2 y Z^3 pueden ser, independientemente, un grupo hidrógeno, alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo descripto anteriormente.
- El término “sulfonilo” se usa en la presente para referirse al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula $\text{—S(O)}_2\text{Z}^1$, donde Z^1 puede ser hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo descripto anteriormente.
- El término “sulfonilamino” o “sulfonamida” como se usa en la presente está representado por la fórmula $\text{—S(O)}_2\text{NH—}$.
- El término “tiol” como se usa en la presente está representado por la fórmula —SH .
- El término “tio” como se usa en la presente está representado por la fórmula —S— .
- “ R^1 ”, “ R^2 ”, “ R^3 ”, “ R^n ”, etc., donde n es algún entero, como se usa en la presente pueden, independientemente, poseer uno o más de los grupos enumerados anteriormente. Por ejemplo, si R^1 es un grupo alquilo de cadena recta, uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo puede opcionalmente estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amina, un grupo alquilo, un haluro, y similares. Según los grupos seleccionados, un primer grupo puede estar incorporado dentro de un segundo grupo, o alternativamente, el primer grupo puede ser colgante (es decir, estar unido) en el segundo grupo. Por ejemplo, con la frase “un grupo alquilo que comprende un grupo amino”, el grupo amino puede estar incorporado dentro de la cadena principal del grupo alquilo. Alternativamente, el grupo

amino puede estar unido con la cadena principal del grupo alquilo. La naturaleza del grupo o los grupos seleccionados determinará si el primer grupo está incorporado al segundo grupo o unido con éste.

- 5 A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos que se muestra solo como líneas continuas y no con cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, por ejemplo, cada enantiómero, diastereómero, y compuesto *meso*, y una mezcla de isómeros, tales como una mezcla racémica o escalémica.

Ahora se hará referencia en detalle a los aspectos específicos de los materiales, los compuestos, las composiciones, los artículos, y los métodos divulgados, cuyos ejemplos se ilustran en los Ejemplos y las Figuras adjuntas.

Métodos

- 10 En la presente se divulgan métodos para fluorar sustratos que usan sales de amonio cuaternario particulares juntamente con fluoruro de potasio (KF) para generar el producto de fluoración deseado con rendimientos a menudo similares o mejores que los de CsF control. Los métodos divulgados comprenden combinar KF, una o más sales de amonio cuaternario, y un sustrato como se definió anteriormente sustituido con al menos un grupo cloro, bromo, sulfonilo o nitro como se definió anteriormente, para proporcionar el sustrato fluorado.

- 15 En los métodos divulgados, el KF y el sustrato se pueden combinar, y luego añadir la sal de amonio cuaternario. Alternativamente, la sal de amonio cuaternario y el sustrato se pueden combinar, y luego añadir el KF. En otra alternativa, el KF, el sustrato y la sal de amonio cuaternario se pueden combinar simultáneamente. La combinación de estos materiales se puede llevar a cabo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el KF se puede añadir al sustrato o viceversa. Generalmente, la adición se puede acompañar con mezclado, remoción, batido u otra forma de agitación. Alternativamente, la sal de amonio cuaternario se puede añadir al sustrato o viceversa. Nuevamente, esta adición se puede acompañar con mezclado, remoción, batido u otra forma de agitación. En inclusive otro ejemplo, la sal de amonio cuaternario se puede añadir al KF, o viceversa, lo cual puede estar acompañado con mezclado, remoción, batido u otra forma de agitación.

- 25 Asimismo, la combinación de estos materiales se puede realizar a temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 30°C a aproximadamente 225°C, de aproximadamente 50°C a aproximadamente 200°C, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 225°C, de aproximadamente 150°C a aproximadamente 225°C, de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C, o de aproximadamente 75°C a aproximadamente 200°C. En ciertos ejemplos, los materiales se pueden combinar a temperatura ambiente.

- 30 Más aún, una vez combinada, la combinación obtenida de KF, sustrato, sal de amonio cuaternario y disolvente opcional, se puede calentar. La cantidad de calor se puede ajustar según el sustrato y el avance de la reacción, que se puede controlar con métodos conocidos en la técnica. En general, la combinación se puede calentar hasta de aproximadamente 50°C a aproximadamente 250°C, de aproximadamente 75°C a aproximadamente 225°C, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 200°C, de aproximadamente 125°C a aproximadamente 175°C, de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C, de aproximadamente 75°C a aproximadamente 125°C, de aproximadamente 150°C a aproximadamente 250°C, o de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C.

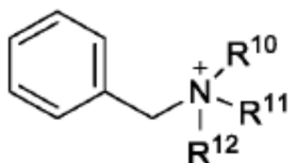
- La cantidad de KF puede variar según el sustrato en particular. En ciertos ejemplos, se pueden usar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 equivalentes de KF por equivalente del sustrato. Por ejemplo, se puede usar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 5 a

aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 9 a aproximadamente 10 equivalentes, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalente de KF por equivalente de sustrato.

10 Sales de amonio cuaternario

En los métodos divulgados, se pueden usar varias sales de amonio cuaternario. En ciertos ejemplos, la sal de amonio cuaternario puede comprender un catión de tetraalquilamonio con la Fórmula $^+N(R^{20})(R^{21})(R^{22})(R^{23})$, donde R^{20} – R^{23} son, independientemente entre sí, alquilo C_1 – C_{40} sustituido o sin sustituir, alqueno C_2 – C_{40} sustituido o sin sustituir, alquino C_2 – C_{40} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3 – C_8 sustituido o sin sustituir o cicloalqueno C_3 – C_8 sustituido o sin sustituir. En ejemplos específicos, cada R^{20} – R^{23} puede ser, independientemente entre sí, alquilo C_1 – C_6 sustituido o sin sustituir, o cicloalquilo C_3 – C_8 sustituido o sin sustituir. En otros ejemplos, cada R^{20} – R^{23} puede ser, independientemente entre sí, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, o 2-metilpentilo. En ejemplos específicos, el catión tetraalquilamonio puede ser un di-dodecil dimetil amonio, di-tetradecil dimetil amonio, dihexadecil dimetil amonio, cetil trimetil amonio, lauril trimetil amonio, miristil trimetil amonio, estearil trimetil amonio, araquidil trimetil amonio, cetil dimetiletil amonio, lauril dimetiletil amonio, miristil dimetiletil amonio, estearil dimetiletil amonio, o araquidil dimetiletil amonio, o mezclas de estos. En otros ejemplos, el catión tetraalquilamonio es tetrabutilamonio, tetrapropilamonio, tetraetilamonio, o tetrametilamonio.

En ejemplos adicionales, la sal de amonio cuaternario puede comprender un catión trialquilbencilamonio con la Fórmula III:



donde R^{10} – R^{12} son, independientemente entre sí, alquilo C_1 – C_{40} sustituido o sin sustituir, alqueno C_2 – C_{40} sustituido o sin sustituir, alquino C_2 – C_{40} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3 – C_8 sustituido o sin sustituir, cicloalqueno C_3 – C_8 sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C_3 – C_8 sustituido o sin sustituir. En otros ejemplos, cada R^{10} – R^{12} puede ser, independientemente entre sí, alquilo C_1 – C_{40} sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C_3 – C_8 sustituido o sin sustituir. En otros ejemplos, cada R^{10} – R^{12} puede ser, independientemente entre sí, alquilo C_1 – C_{18} sustituido o sin sustituir.

En aun otros ejemplos, los cationes trialquil bencilamonio de la Fórmula III pueden tener R^{10} como un grupo alquilo de cadena larga (es decir, C_{11} – C_{40}) y R^{11} y R^{12} como grupos alquilo de cadena corta (es decir, C_1 – C_{10}). Por ejemplo, R^{10} en la Fórmula III puede ser un grupo dodecilo (laurilo), tetradecilo (miristilo), hexadecilo (palmitilo o cetilo), octadecilo (estearilo), o eicosilo (araquidilo), y R^{11} y R^{12} pueden ser, independientemente entre sí, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, o decilo. En ejemplos específicos, el catión trialquil bencilamonio puede ser, cetil dimetil bencil amonio, lauril dimetil bencil amonio, miristil dimetil bencil amonio, estearil dimetil bencil amonio, araquidil dimetil bencil amonio, cetil metiletil bencil amonio, lauril metiletil bencil amonio, miristil metiletil bencil amonio, estearil metiletil bencil amonio, o araquidil metiletil bencil amonio.

La sal de amonio cuaternario puede tener varios aniones en combinación con el catión amonio. Por ejemplo, la sal de amonio cuaternario puede tener un anión seleccionado entre Cl^- , Br^- , y C_1 – $C_6CO_2^-$. Otros aniones adecuados incluyen, entre otros, OH^- , I^- , CN^- , SCN^- , OCN^- , CNO^- , N_3^- , CO_3^{2-} , HCO_3^- , HS^- , NO_2^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , PF_6^- , ClO^- , ClO_2^- , ClO_3^- , ClO_4^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, BF_4^- y $C_6H_5CO_2^-$. En ejemplos específicos, la sal de amonio cuaternario comprende uno o varios aniones C_1 – $C_6CO_2^-$ seleccionados entre formiato, acetato, propionato, butirato, hexanoato, maleato, fumarato, oxalato, lactato y piruvato. Los aniones sulfato, tales como tosilato, mesilato, trifluorometano sulfonato, trifluoroetano sulfonato, di-trifluorometanosulfonil amino también se pueden usar como aniones adecuados en la sal de imidazolio.

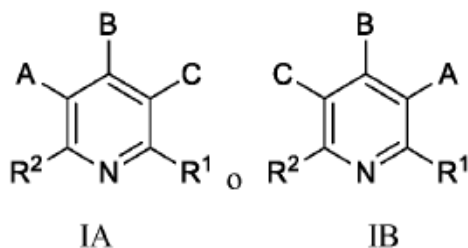
En ciertos ejemplos, la sal de amonio cuaternario es cloruro de tetrabutilamonio.

La cantidad de sal de amonio cuaternario puede variar según el sustrato en particular. En ciertos ejemplos, se pueden usar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 equivalentes de la sal de amonio cuaternario por equivalente del sustrato. Por ejemplo, se puede usar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente

0,5 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 equivalentes, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 equivalentes, de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 equivalentes, de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 equivalentes, de aproximadamente 9 a aproximadamente 10 equivalentes, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalente de la sal de amonio cuaternario por equivalente del sustrato.

Sustrato

Una ventaja de los métodos divulgados es que estos pueden ser eficaces para fluorar sustratos heteroarilo que tienen la Fórmula IA o IB:



donde

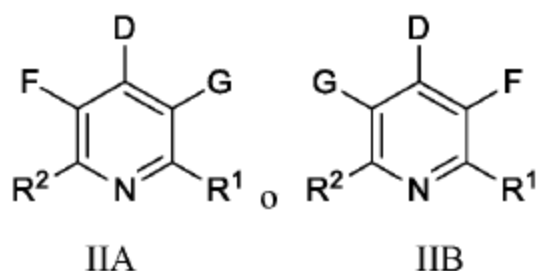
A es Cl, Br, SO_2R^3 o NO_2 ;

B es H, Cl, Br, SO_2R^3 o NO_2 ;

C es H, Cl, Br, SO_2R^3 o NO_2 ;

R^1 es H, CN o CO_2R^3 , donde cada R^3 es, independientemente de cualquier otro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; y

R^2 es H, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. El producto fluorado obtenido puede tener la Fórmula IIA o IIB



donde D es B, como se definió anteriormente, o F; y G es B, como se definió anteriormente, o F.

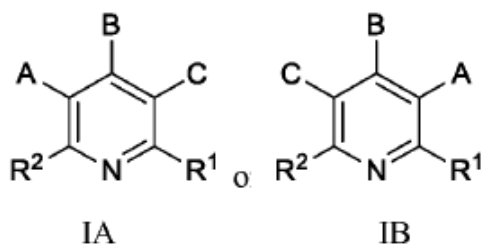
Los métodos divulgados pueden ser selectivos en cuanto a que el producto competidor, un producto bifluorado o *para*-fluorado, está presente en una cantidad menor que la cantidad del producto de la Fórmula IIA o IIB. Por ejemplo, la cantidad de producto bifluorado o *para*-fluorado es menor que la cantidad del producto de la Fórmula IIA o IIB cuando D es B y G es B, como se definió anteriormente.

Disolventes

En los métodos divulgados también se pueden usar disolventes. Los disolventes se pueden añadir al sustrato, al KF, a la sal de amonio cuaternario, o a cualquier combinación de estos. Los disolventes adecuados pueden ser disolventes polares apróticos. En ciertos ejemplos, el disolvente puede ser uno o más entre dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), tetrahidrofurano (THF), sulfolano, y sus análogos deuterados. En ejemplos particulares, el disolvente puede ser acetonitrilo o un análogo deuterado de este. En otros ejemplos, el disolvente puede ser dimetilsulfóxido (DMSO) o un análogo deuterado de este. En los métodos divulgados en la presente se puede usar cualquiera de estos disolventes solo o en combinación con otros disolventes.

Si se emplea en los métodos divulgados, la cantidad de disolvente puede variar según el sustrato particular. En ciertos ejemplos, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes del disolvente se pueden usar por equivalente del sustrato. Por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4,5 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 equivalentes, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 equivalentes, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 equivalentes, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 equivalentes, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 equivalentes, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4,5 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 equivalentes, de aproximadamente 3 a aproximadamente 3,5 equivalentes, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,0 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 equivalentes, de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 equivalentes o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5 equivalentes del disolvente se pueden usar por equivalente del sustrato.

En ejemplos específicos de los métodos divulgados, un sustrato heteroarilo fluorado se puede preparar mediante los pasos que comprenden mezclar KF, una o más sales de tetraalquilamonio, un disolvente, y un sustrato que tiene la Fórmula IA o IB:



donde

A es Cl, Br, SO_2R^3 o NO_2 ;

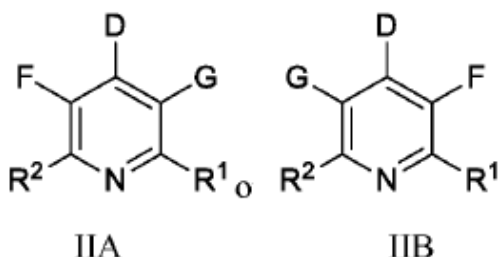
B es H, Cl, Br, SO_2R^3 o NO_2 ;

C es H, Cl, Br, SO_2R^3 o NO_2 ;

R^1 es H, CN o CO_2R^3 , donde cada R^3 es, independientemente de cualquier otro, alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2 - C_{12} , alquino C_2 - C_{12} , heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; y

R^2 es H, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Una sal de tetraalquilamonio con un catión tetraalquilamonio con la fórmula $^+N(R^{20})(R^{21})(R^{22})(R^{23})$, donde R^{20} - R^{23} son, independientemente entre sí, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo, o 2-metilpentilo; y se puede usar en el método un anión seleccionado entre Cl^- , Br^- , C_1 - $C_6CO_2^-$, OH^- , I^- , CN^- , SCN^- , OCN^- , CNO^- , N_3^- , CO_3^{2-} , HCO_3^- , HS^- , NO_2^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , ClO^- , ClO_2^- , ClO_3^- , ClO_4^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$ y $C_6H_5CO_2^-$.

El producto fluorado obtenido puede tener la Fórmula IIA o IIB



donde D es B, como se definió anteriormente, o F; y G es B, como se definió anteriormente, o F.

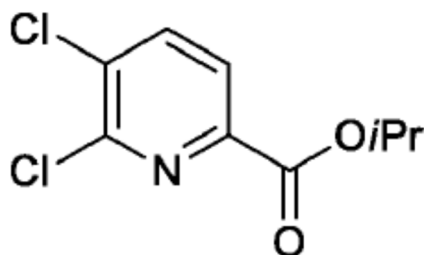
Ejemplos

A continuación se establecen los siguientes ejemplos para ilustrar los métodos, las composiciones y los resultados de acuerdo con la materia divulgada. Estos ejemplos no están destinados a incluir todos los aspectos de la materia divulgada en la presente, sino que más bien ilustran métodos, composiciones y resultados representativos. Estos ejemplos no están destinados a excluir equivalentes y variaciones de la presente invención, que resultan evidentes para un experto en la técnica.

Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero es posible que se registren algunos errores y desvíos. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está expresada en °C o es temperatura ambiente, y la presión es atmosférica o cercana a esta. Existen numerosas variaciones y combinaciones de condiciones de reacción, por ejemplo, concentraciones de componentes, temperaturas, presiones y otros rangos y condiciones de reacción que se pueden usar para optimizar la pureza del producto y el rendimiento obtenido del proceso descrito. Solo se requerirá experimentación razonable de rutina para optimizar dichas condiciones de proceso.

Todos los materiales/disolventes de reacción se pesaron en una caja de guantes en atmósfera de nitrógeno (N_2) a menos que se indique lo contrario. Todos los sustratos/disolventes se secaron antes de su uso. Los rendimientos se determinaron mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear (NMR) usando trifluorotolueno (10 microlitros por reacción ($\mu L/rxn$)) como estándar interno. Los rendimientos para DS-1/DS-2 se determinaron mediante cromatografía gaseosa (GC) usando 2-fenilpiridina como un estándar interno (20 $\mu L/rxn$) y una curva de calibración. Los espectros NMR se obtuvieron en un espectrómetro Varian 500 (470,56 MHz para ^{19}F) o Varian MR400 (376 MHz para ^{19}F). La cromatografía gaseosa se llevó a cabo en un instrumento Shimadzu 17A usando una columna Restek Rtx-5 (Crossbond 5% difenil- 95% dimetil polisiloxano; 15 metros (m), 0,25 milímetros (mm) ID, 0,25 micrón (μm) df (espesor de película)).

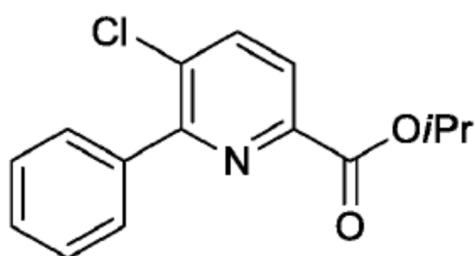
5,6-Dicloropicolinato de isopropilo



Un matraz de base redonda de cuatro bocas de 500 mililitros (ml) se equipó con un controlador con termocupla J-KEM, un agitador mecánico, un condensador que venteeaba a un separador vapor-líquido y luego a un depurador de hidróxido de sodio (NaOH) 12% y un tapón. Se agregó al recipiente ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4 ; 27,0 gramos (g), 0,28 moles (mol) y sulfolano (28,9 g). Esta mezcla se calentó a 130°C y luego se añadió la triclorometil-piridina sólida (70,2 g, 0,26 mol) en porciones durante aproximadamente 1 hora (h). Se observó una vigorosa desgasificación

hacia la trampa cáustica. Después de que la adición se completó, la mezcla se agitó a 130°C durante 2 h y luego se la dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante toda la noche obteniéndose un caramelo espeso. La mezcla se calentó a 70°C, y se tomó una muestra para análisis mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) que indicó una conversión muy limpia al correspondiente ácido carboxílico. Se agregó cuidadosamente al recipiente a 70°C alcohol isopropílico (IPA; 83,2 g, 1,39 mol) en porciones durante aproximadamente 45 minutos (min). Inicialmente se produjo una desgasificación vigorosa hacia la trampa cáustica NaOH. Después de completar la adición, la solución de color marrón claro se agitó a 70°C durante 1 h. Se agregó la solución a 70°C a hielo triturado (361 g) agitando el matraz en círculos. Al final de la adición había muy poco hielo en la suspensión. La suspensión se enfrió en el refrigerador durante 1 h, y se recolectó el sólido mediante filtración. La torta se lavó con IPA/agua (31 g/31 g) y luego agua (65 g). El material se dejó secar en una campana hasta un peso constante proporcionando el producto como un sólido beige claro (55 g, aproximadamente 89%): la pureza de HPLC fue 98,5%; EIMS(70eV) m/z 235, 233 (M^+ , 1%, 2%), 220, 218, 194, 192, 176, 174, 149, 147 (100%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,98, 7,91 (ABq, J = 8,0 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 1,41(d, J = 4,0 Hz, 6H).

5-Cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (DS-2)



En un matraz de base redonda de 3 bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico de hélice se cargó fluoruro de potasio dihidrato ($KF \cdot 2H_2O$; 18,1 g, 192,6 milimoles (mmol), agua corriente (70 mL), y acetonitrilo (280 mL). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. A esta mezcla bifásica se añadió ácido fenilborónico (9,39 g, 77,1 mmol), y luego isopropil 5,6-dicloropicolinato (15,0 g, 64,2 mmol). La suspensión resultante se roció con gas N_2 durante 15 min y luego se añadió dicloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio(II) (1,13 g, 1,61 mmol). La suspensión de color amarillo brillante se roció con N_2 durante otros 15 min, y luego la mezcla se calentó a 65°C. Después de agitar la mezcla durante 6 h, la reacción se consideró completa mediante análisis HPLC. Se retiró el manto calefactor y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato etílico (150 mL) y agua (50 mL). Se separaron las capas, y a la capa orgánica se le añadió gel de sílice (gel de sílice EMD 60; 48 g). El disolvente luego se eliminó mediante evaporador rotatorio. El producto se purificó mediante cromatografía CombiFlash usando hexanos/acetato etílico como disolventes de elución (condiciones de gradiente: hexanos/acetato etílico 95/5 a 80/20 en 15 minutos) para obtener un aceite espeso (15,63 g, 88%) después de la evaporación del disolvente de cromatografía. Se añadió una especie cristalina, y el producto se aisló como un sólido cristalino ceroso de color blanco-crema (15,03 g, 85%) que era >99% puro según se estimó mediante HPLC. Una pequeña cantidad del aceite espeso del experimento anterior se raspó y se enfrió en un tubo de ensayo formando finalmente un sólido blanco. Este sólido se añadió a una solución del aceite (4 g) disuelta en IPA (15 mL). Después de raspar para inducir la cristalización, la mezcla espesa se enfrió durante 1 h en un refrigerador, se filtró, y se lavó con IPA frío (3 mL) para dar un sólido blanco (3,30 g). El sólido se secó al aire en una campana durante toda la noche para dar un sólido blanco (3,16 g): mp 43-45°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 – 7,77 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 3H), 5,31 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 163,9, 156,6, 146,7, 138,7, 137,4, 133,4, 129,6, 129,1, 128,0, 124,0, 69,7, 21,8; EIMS (70 eV) m/z Calculado para $C_{15}H_{14}ClNO_3$: (M^+) 275,7. Hallado: 275 (M^+), 216 [$M^+ - O_iPr$], 189 [$M^+ - CO_2iPr$].

Ejemplo comparativo 1: Fluoración de 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo con CsF



La reacción se llevó a cabo en una caja de guantes. A un recipiente de vidrio equipado con una barra agitadora se le añadió 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**; 1,103 g, 4 mmol), fluoruro de cesio (CsF; 1,215 g, 8 mmol) y dimetil sulfóxido (DMSO, grado anhidro; 8,5 g). La mezcla se calentó a 120°C en un bloque calefactor durante 19 h. Se tomó una muestra y se analizó mediante GC lo que indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Las sales se eliminaron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de DMSO. La

mezcla se vertió en un embudo separador con agua y se extrajo con acetato etílico. La fase orgánica luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4). El disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio. El producto bruto concentrado se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, MP SiliTech 32-63D) con una mezcla de acetato etílico/hexanos (1/5) como eluyente para dar el producto deseado como un líquido amarillo pálido (0,86 g, 81%, ~100% pureza GC, 98% pureza LC): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 10,4, 8,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 3H), 5,32 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 163,78 (s), 160,42 (s), 157,77 (s), 146,28 (d, J = 11,7 Hz), 144,49 (d, J = 4,8 Hz), 134,58 (d, J = 5,6 Hz), 129,66 (s), 129,08 (s), 129,03 (s), 128,49 (s), 125,32 (d, J = 5,5 Hz), 124,55 (d, J = 21,4 Hz), 69,58 (s), 21,90 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -117,82 (s); EIMS (70eV) m/z 259 (8,3%), 174 (12,5%), 173 (100%), 172 (35,4%), 145 (9,4%). El rendimiento en el recipiente fue 83% (GC) según se determinó usando isopropil 5-fluoro-6-fenilpicolinato purificado como un estándar y dipropil ftalato como una referencia.

Ejemplo comparativo 2: Fluoración de 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo con KF



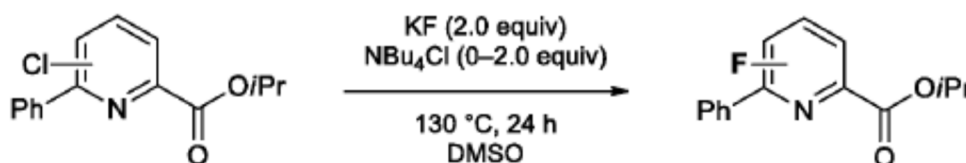
La reacción se llevó a cabo en una caja de guantes. En un recipiente de vidrio equipado con una barra agitadora se añadió 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**; 0,551 g, 2 mmol), 18-corona-6 (0,106 g, 0,4 mmol), KF (0,232 g, 4 mol) y DMSO (grado anhidro, 4 g). Se preparó la fluoración sin 18-corona-6 en la misma escala en paralelo. Se calentaron las muestras a 120°C en un bloque calefactor durante 23 h. Se tomó una muestra y se analizó mediante LC y/o GC. La LC mostró que la reacción con 18-corona-6 no estaba completa con 9% de producto (5-fluoro-6-fenilpicolinato de isopropilo) y 91% de material de partida (5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo). La GC mostró que la reacción sin 18-corona-6 no estaba completa con 5% de producto (5-fluoro-6-fenilpicolinato de isopropilo) y 91% de material de partida (5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo).

Ejemplos Comparativos 3 y 4: Fluoración de 5-cloro-6-fenilpicolinato de etilo

Se realizaron reacciones análogas a las de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 excepto porque el sustrato 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**) se reemplazó con 5-cloro-6-fenilpicolinato de etilo (**DS-1**). Los resultados de los ejemplos comparativos 1-4 se muestran en la **Figura 1**.

Se observó una reactividad aumentada de **DS-2** con respecto a **DS-1**. Las reacciones con CsF (2 equivalentes (equiv)) produjeron un 80% de rendimiento de la piridina fluorada deseada, mientras que KF (2 equiv) no superó el 10% de rendimiento (**Figura 1**).

Ejemplo 5: Fluoración usando cloruro de tetrabutilamonio y KF



Con las fluoraciones base confirmadas para CsF y KF, se demostró la fluoración eficiente de **DS-2** usando una combinación de KF y cloruro de tetrabutilamonio (NBu_4Cl). Específicamente, se pesaron **DS-2** (50 mg), y todos los otros sólidos (fluoruros metálicos/sales de amonio cuaternario/aditivos) en un vial de 4 mL equipado con una micro barra de agitación.

Se añadió DMSO (0,5 mL), y el vial se selló con un tapón a rosca revestido con Teflon. El vial de reacción se retiró de la caja de secado con N_2 y se colocó en un agitador con placa calefactora IKA® con sonda de temperatura, equipado con un bloque calefactor de aluminio. La reacción se calentó/agitó a la temperatura especificada (generalmente 130°C o 150°C) durante un período determinado (generalmente 24 h). Después de que se completara la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (DCM), y se añadió el o los estándares internos. Se determinaron los rendimientos mediante espectroscopia ^{19}F NMR y GC.

Se halló que este método es comparable con el método que emplea fluoruro de cesio, que es significativamente más caro que el fluoruro de potasio. Se lograron altos rendimientos a 130°C con cantidades estequiométricas (2,0 equiv, rendimiento 86%) como así también sub-estequiométricas (0,5 equiv, rendimiento 71%) de NBu_4Cl (**Figura 2**).

Ejemplo 6: Fluoración usando varias sales de tetrabutilamonio y KF

En un procedimiento similar al Ejemplo 5, se escrutaron diferentes sales de tetrabutilamonio (2,0 equiv) con KF (2,0 equiv) para determinar si igualaban o excedían la reactividad de **DS-2** con CsF. El cloruro de tetrabutilamonio (NBu₄Cl) proporcionó los mejores resultados en relación con todas las sales de tetrabutilamonio escrutadas (**Figura 3**).

5 Ejemplo 7: Fluoración usando varios equivalente de cloruro de tetrabutilamonio y KF

Se evaluaron a continuación los equivalentes de NBu₄Cl. Como se muestra en la **Figura 2**, el rendimiento de la piridina fluorada deseada disminuyó a medida que se disminuían los equivalentes de NBu₄Cl. No obstante, se halló que se podía lograr un rendimiento superior a 50% con solo 0,5 equiv de NBu₄Cl junto con KF (2,0 equiv) en DMSO a 130°C (**Figura 4**).

10 Ejemplo 8: Fluoración usando varias sales de tetrametilamonio y KF

Se realizaron procedimientos análogos a los del Ejemplo 6 excepto porque se usaron sales de tetrametilamonio. Se halló nuevamente que la sal de cloruro era superior cuando se examinaron sales de tetrametilamonio para la fluoración de **DS-2**. Observando al NMe₄X (X = F, Cl, Br, I), el cloruro de tetrametilamonio (NMe₄Cl) mostró la mayor actividad; no obstante, este solo produjo un rendimiento del 54% con una carga de 2,0 equiv. Los otros contra-aniones de halógeno no pudieron proporcionar fluoración con rendimientos superiores a 20% (**Figura 5**).

Ejemplo 9: Fluoración usando varios disolventes

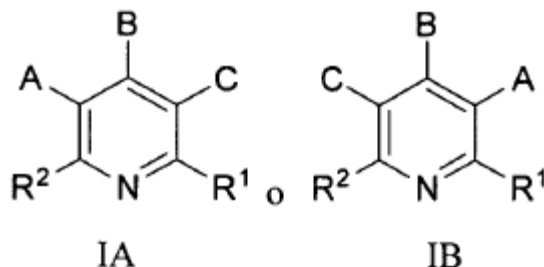
Se realizaron procedimientos similares a los del Ejemplo 5 excepto porque se usaron diferentes disolventes en lugar de DMSO. Por ejemplo, en un vial de vidrio de 30 mL con tapa a rosca y una barra de agitación magnética se cargó 5-cloro-6-fenilpicolinato de isopropilo (**DS-2**; ~280 mg, 1,02 mmol), KF (~118 mg, 2,03 mmol), y cloruro de tetrabutilamonio seco (~564 mg, 2,03 mmol) seguido de DMF (~3,3 g, 45,15 mmol). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante un período. Luego de aproximadamente 4 horas, los análisis LC de la mezcla de reacción indicaron 72,5% (área relativa) de **DS-2** de partida y 26,8% (área relativa) del 5-fluoro-6-fenilpicolinato de isopropilo deseado (ver **Figura 6A**). Después de 24 h, los análisis LC de la mezcla de reacción indicaron 20,4% (área relativa) de **DS-2** de partida y 74,9% (área relativa) del 5-fluoro-6-fenilpicolinato de isopropilo deseado (ver **Figura 6B**). La mezcla de reacción se filtró a través de un disco de filtro, y la torta se lavó con acetonitrilo nuevo para obtener una solución de color amarillo claro (5,4 g). Los análisis LC (usando ftalato de dipropilo como el estándar interno) de la mezcla indicaron un 78% de rendimiento en el recipiente de isopropil 5-fluoro-6-fenilpicolinato.

Por lo tanto, se halló que otros disolventes polares apróticos tales como dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMAc) fueron bastante eficientes en afectar la fluoración deseada con cloruro de tetrabutilamonio/KF (2,0 equiv cada uno) a 130°C. Tanto DMF como DMAc proporcionaron la conversión completa de **DS-2** en el producto fluorado deseado dentro de las 24 h (**Figura 7**).

En todas las otras sales de amonio cuaternario evaluadas, aquellas con anión cloruro superaron a todas las otras. Además, tres sales, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, y cloruro de bis(trifenilfosforanilidieno), proporcionaron rendimiento >75% con 2,0 equiv y 130°C. Los escrutinios con 0,1 equiv de las sales no produjeron rendimientos >25% a 130°C en ningún caso. Cuando se aumentó la temperatura, los rendimientos aumentaron a cargas bajas (~40% con carga de sal 0,1 equiv); no obstante, se observaron rendimientos reducidos para el total de las tres sales con cargas entre 1,0-2,0 equiv.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un sustrato fluorado que comprende: combinar fluoruro de potasio, una o más sales de amonio cuaternario, y un sustrato que tiene la Fórmula IA o IB:



5 donde

A es Cl, Br, SO_2R^3 , o NO_2 ;

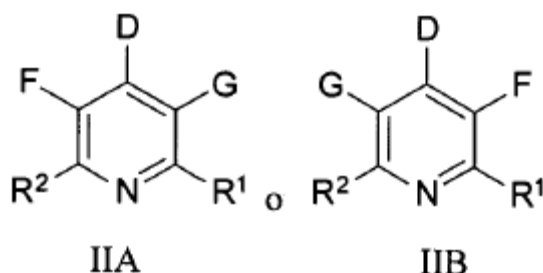
B es H, Cl, Br, SO_2R^3 , o NO_2 ;

C es H, Cl, Br, SO_2R^3 , o NO_2 ;

10 R^1 es H, CN, o CO_2R^3 , donde cada R^3 es, independiente de cualquier otro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, heterocicloalquilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo; y

R^2 es H, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir.

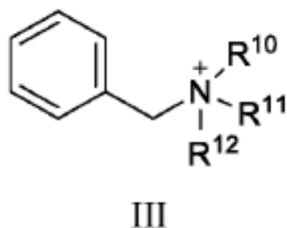
y donde el producto fluorado tiene la Fórmula IIA o IIB.



donde D es B o F; y G es B o F.

15 2. El método de la reivindicación 1, donde la sal de amonio cuaternario comprende un catión de tetraalquilamonio con la Fórmula $^+\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{21})(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$, donde $\text{R}^{20}\text{-R}^{23}$ son, independientemente entre sí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{40}$ sustituido o sin sustituir, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{40}$ sustituido o sin sustituir, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{40}$ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o sin sustituir o cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o sin sustituir y donde preferentemente cada $\text{R}^{20}\text{-R}^{23}$ es, independientemente entre sí, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-etilbutilo o 2-metilpentilo.

20 3. El método de la reivindicación 1, donde la sal de amonio cuaternario comprende un catión trialquilbencilamonio con la Fórmula III:



25 donde cada $\text{R}^{10}\text{-R}^{12}$ es, independientemente entre sí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{40}$ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, donde preferentemente R^{10} es alquilo $\text{C}_{10}\text{-C}_{40}$ y R^{11} y R^{12} son, independientemente entre sí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sal de amonio cuaternario comprende un anión seleccionado entre Cl^- , Br^- y $\text{C}_1\text{-C}_6\text{CO}_2^-$.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, donde la sal de amonio cuaternario comprende un anión seleccionado entre OH^- , I^- , CN^- , SCN^- , OCN^- , CNO^- , N_3^- , CO_3^{2-} , HCO_3^- , HS^- , NO_2^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , PF_6^- , ClO^- , ClO_2^- , ClO_3^- , ClO_4^- , CF_3CO_2^- , CF_3SO_3^- , BF_4^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el fluoruro de potasio y el sustrato se combinan, seguido de la adición de la sal de amonio cuaternario o donde la sal de amonio cuaternario y el sustrato se combinan seguido de la adición de fluoruro de potasio.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende la adición de un disolvente.
8. El método de la reivindicación 7, donde el disolvente comprende uno o más entre dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, sulfolano o análogos deuterados de estos.
9. El método de la reivindicación 7, donde el disolvente comprende acetonitrilo o un análogo deuterado de este y/o dimetilsulfóxido o un análogo deuterado de este.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende calentar la combinación de fluoruro de potasio, la sal de amonio cuaternario, y el sustrato hasta una temperatura entre 75 y 200°C.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se usan entre 0,5 y 10 equivalentes de la sal de amonio cuaternario del sustrato y/o entre 0,5 y 10 equivalentes de fluoruro de potasio por equivalente del sustrato.
12. El método de la reivindicación 1, donde un producto bifluorado o *para*-fluorado está presente en una cantidad menor que la cantidad de la Fórmula IIA o IIB.
13. El método de la reivindicación 1 que comprende: mezclar fluoruro de potasio, una o más sales de tetraalquilamonio, un disolvente, y el sustrato con la Fórmula IA o IB.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sal de tetraalquilamonio es cloruro de tetrabutilamonio.

Figura 1

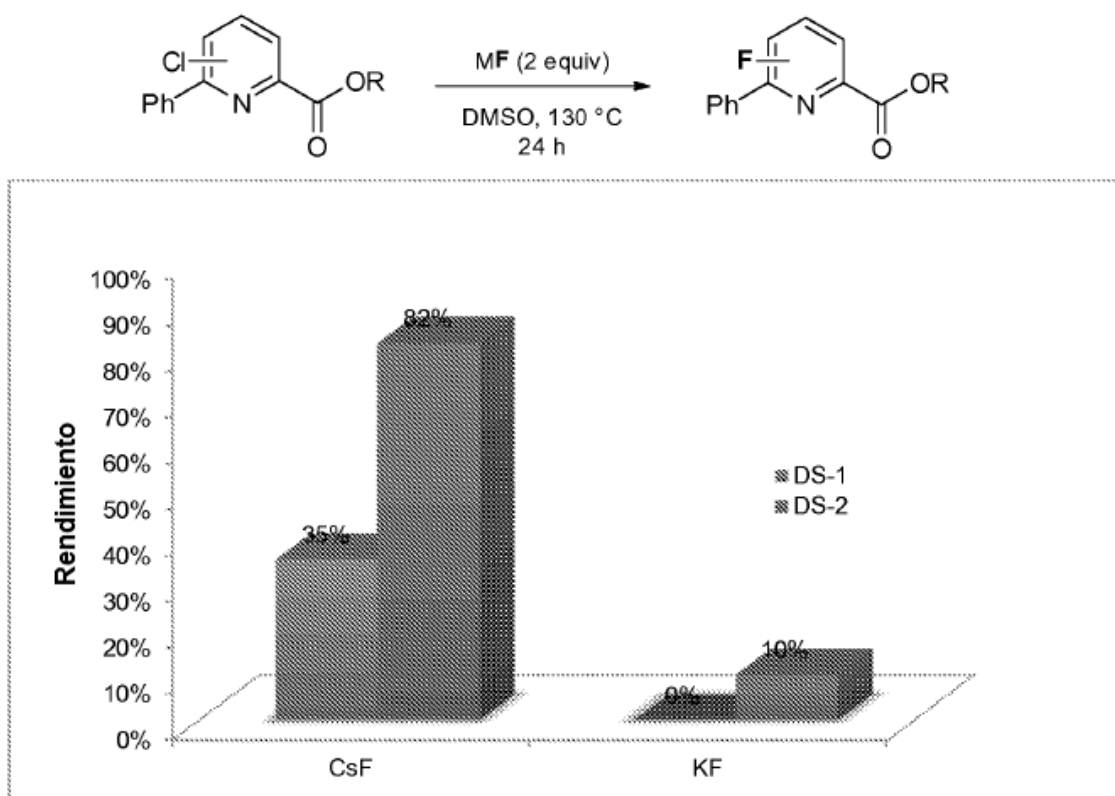


Figura 2

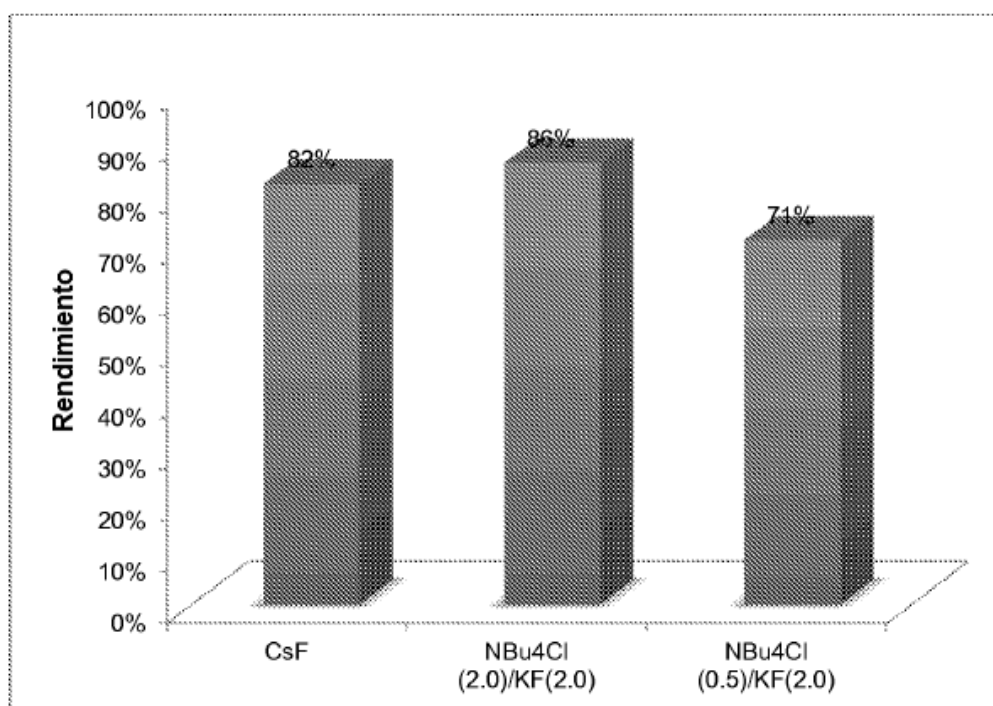
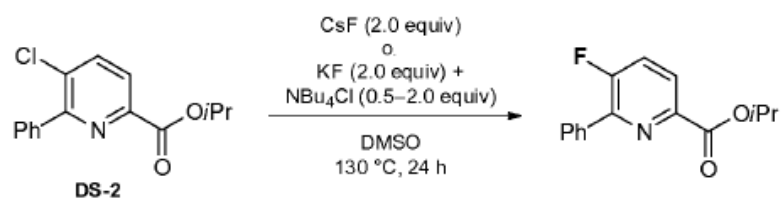


Figura 3

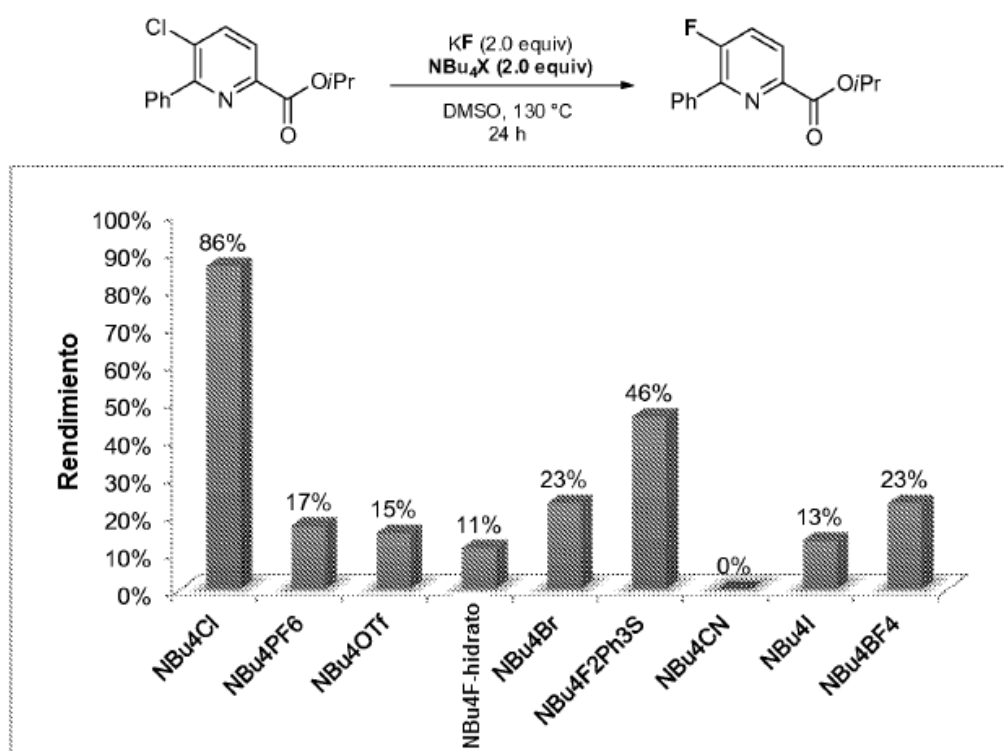


Figura 4

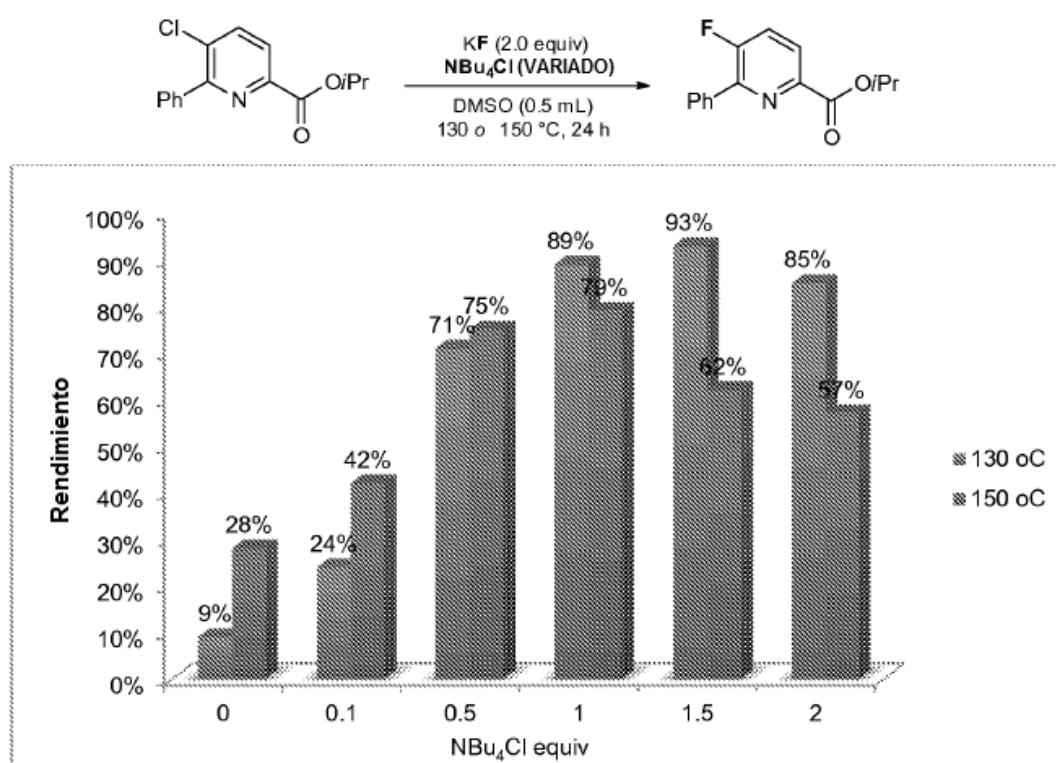


Figura 5

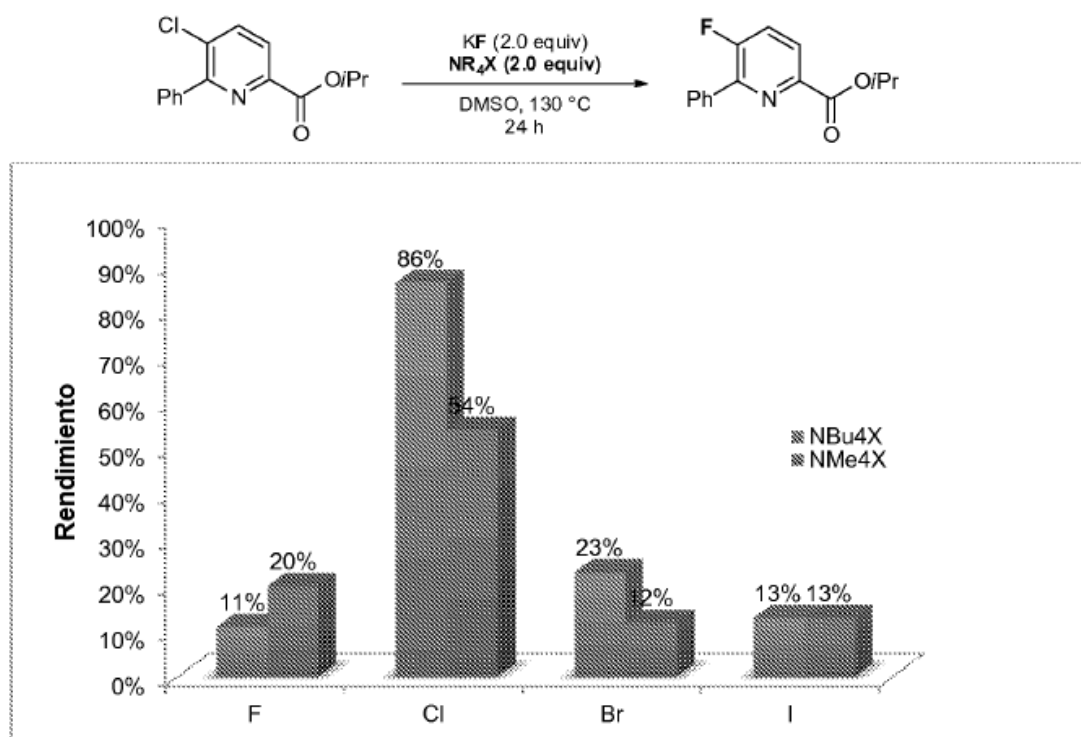
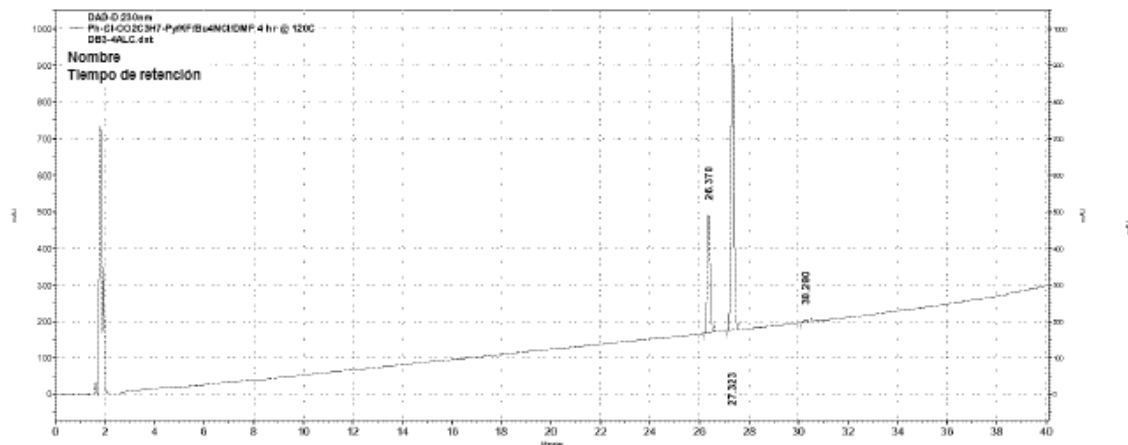


Figura 6A

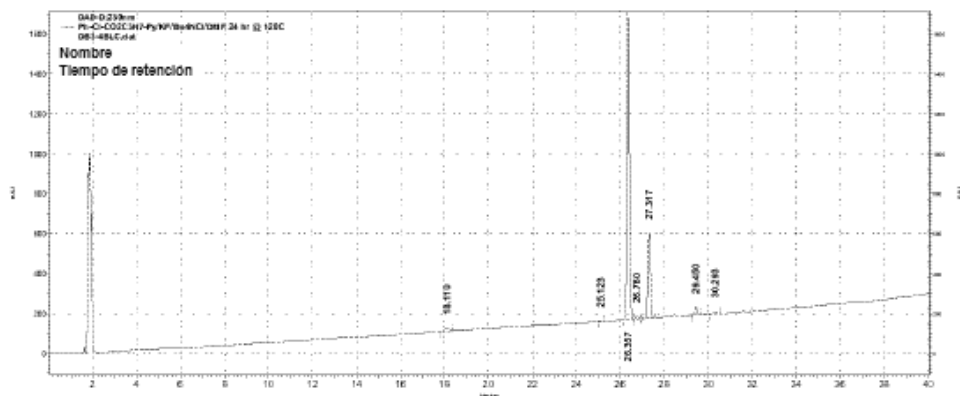
Ph-Cl-CO₂C₃H₇-Py/KF Bu₄NCI/DMF 120 C, 4hr

DAD-D:230nm

Resultados

Tiempo de retención	Área	Área %	Altura	Altura %
26.370	2480994	26.78	322576	27.20
27.323	6717994	72.51	856713	72.23
30.290	66196	0.71	6853	0.58

Figura 6B

Ph-Cl-CO₂C₃H₇-Py/KF Bu₄NCI/DMF 120 C, 24hr

DAD-D:230nm

Resultados

Tiempo de retención	Área	Área %	Altura	Altura %
18.110	216493	1.33	15420	0.75
25.123	25204	0.16	3330	0.16
26.357	12171584	74.92	1537385	75.20
26.760	95006	0.58	11703	0.57
27.317	3319651	20.43	426686	20.87
29.450	301220	1.85	38612	1.89
30.293	116369	0.72	11246	0.55

Figura 7

