

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 123**

51 Int. Cl.:

**C07C 17/12** (2006.01)

**C07C 25/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2015 PCT/EP2015/073217**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16058895**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2015 E 15787482 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3207009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de bencenos halo-sustituídos**

30 Prioridad:

**14.10.2014 EP 14188740**

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

**16.02.2021**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**

**Rosentalstrasse 67**

**4058 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**SMITS, HELMARS;**

**KNOCHEL, PAUL;**

**KLATT, THOMAS y**

**BECKER, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

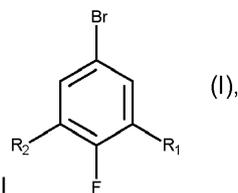
**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 806 123 T3

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

## DESCRIPCIÓN

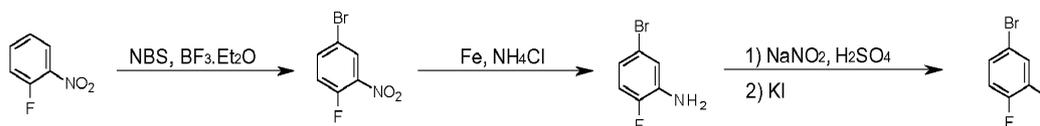
Procedimiento para la preparación de bencenos halo-sustituídos



5 La presente invención se refiere a la preparación de halobencenos de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es halógeno o hidrógeno.

10 Derivados de benceno halogenados de fórmula general I son compuestos intermedios útiles para la preparación de compuestos biológicamente activos tanto en la industria farmacéutica como en la agroquímica tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2009/126668 y WO 2012/173689.

15 La síntesis conocida de halobencenos de una fórmula general I implica muchas etapas de reacción y la introducción de grupos funcionales que permiten sustituciones aromáticas electrofílicas en las posiciones de anillo deseadas, seguido de la separación de esos grupos tal como se describe, por ejemplo, en Prakash, G. K. S.; Mathew, T.; Hoole, D.; Esteves, P. M.; Wang, Q.; Rasul, G.; Olah, G. A. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 15770; documentos WO 2003/099824 y GB 2191484 para 4-bromo-1-fluoro-2-yodo-benceno (Esquema 1).



20 Por lo tanto, sería ventajoso tener disponible una ruta más eficiente y económica para estos compuestos intermedios. 1-bromo-4-fluoro-benceno sería un material de partida ideal para producir compuestos de una fórmula general I por halogenación selectiva adyacente al átomo de flúor. Sin embargo, la clásica halogenación electrofílica aromática de 1-bromo-4-fluoro-benceno transcurre con una regioselectividad muy baja, produciendo así mezclas difíciles de separar de regioisómeros y especies sobrecloradas.

25 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I en menos etapas de reacción y con una alta regioselectividad.

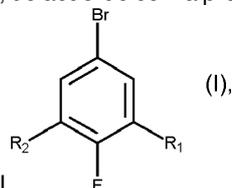
30 Una alternativa potencial a la halogenación electrofílica sería una desprotonación selectiva adyacente al átomo de flúor, seguida del tratamiento del anión formado con un agente halogenante electrofílico adecuado. Desprotonaciones de este tipo, que habitualmente requieren bases de litio fuertes, tales como n-butillitio, diisopropilamida de litio y tetrametilpiperida de litio son bien conocidas en la bibliografía (por ejemplo, documento US20100041721). Sin embargo, para un compuesto de una fórmula general I, en donde R<sub>2</sub> es cloro, a pesar de numerosos ensayos, la regioselectividad de la desprotonación entre la posición adyacente al flúor y la posición entre el cloro y el bromo son invariablemente pobres (véase la parte experimental). Un método selectivo para la halogenación adicional de bencenos poli halogenados por desprotonación con bases de amida de magnesio se ha descrito en Unsinn, A.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. Adv. Synth. Catal. 2013, 355, 1553.

40 Utilizando TMPMgCl • LiCl (cloruro de tetrametilpiperidilmagnesio) como base de amida de magnesio se puede lograr una alta selectividad para la desprotonación. Sin embargo, una desventaja importante es el uso de una base derivada de una amina compleja y costosa, lo que aumenta considerablemente la complejidad y los costos de síntesis a gran escala. También se ha informado del uso de iPr<sub>2</sub>NMgCl • LiCl y Cihexil<sub>2</sub>NMgCl • LiCl más baratos y más accesibles para una desprotonación selectiva de sistemas aromáticos. Sin embargo, la desventaja principal es la baja solubilidad de esas bases que requiere una dilución desfavorablemente alta de los medios de reacción. Además, para lograr una alta conversión, se debe utilizar un exceso importante de una base.

50 Sorprendentemente, se encontró que la adición de un co-disolvente aprótico altamente polar (permitividad relativa superior a 25), tal como HMPA (hexametilfosforamida), DMPU (1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona) o N,N-tetrametiletildiamina (TMEDA) a la mezcla de reacción permite realizar la reacción no solo mucho más concentrada, sino también con una regioselectividad y un rendimiento global significativamente incrementados. La presente invención permite la desprotonación altamente selectiva adyacente a un átomo de flúor con una base más simple y más fácilmente disponible, al tiempo que conserva todas las ventajas de una base más compleja descrita anteriormente, como una concentración más alta, sin la necesidad de un exceso significativo de la base, tiempos de reacción cortos y conversión completa en el producto deseado. Adicionalmente, se descubrió que es ventajoso realizar

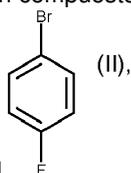
el procedimiento en condiciones de flujo continuo, lo cual reduce aún más los tiempos de reacción y el exceso de reactivos.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto

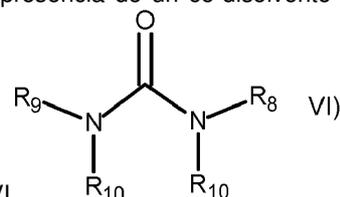


5 de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno o R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es halógeno; que comprende

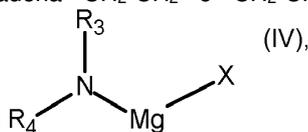
a) para la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno, hacer reaccionar



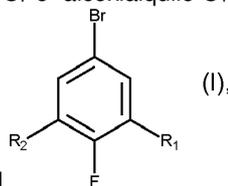
el compuesto de fórmula II en un disolvente orgánico aprótico en presencia de un co-disolvente polar



10 aprótico seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula VI, en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los dos R<sub>10</sub> juntos representan una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; con una base de amida de magnesio que es un

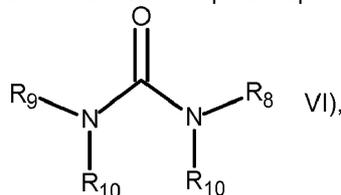


compuesto de fórmula IV, complejo con cloruro de litio; en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y X es halógeno, seguido por un

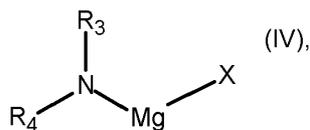


15 agente halogenante, para dar el compuesto de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

b) para la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es halógeno, hacer reaccionar el compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es hidrógeno, en un disolvente orgánico aprótico en presencia de un co-disolvente polar aprótico seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula VI



20 en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los dos R<sub>10</sub> juntos representan una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; con una base de amida

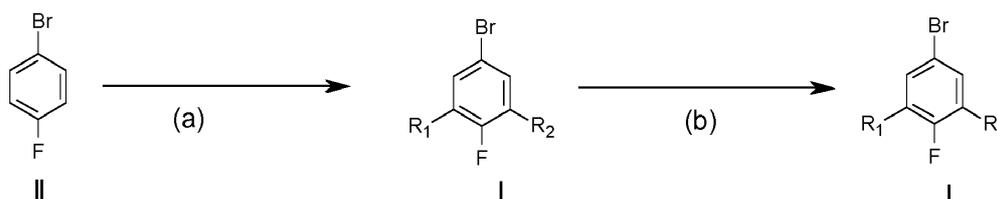


de magnesio que es un compuesto de fórmula IV, complejo con cloruro de litio; en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y X es halógeno, seguido por un agente halogenante, para dar el compuesto de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es halógeno.

25

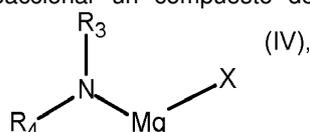
El siguiente esquema describe las reacciones de la invención con más detalle.

Esquema 2



**Etapa (a):**

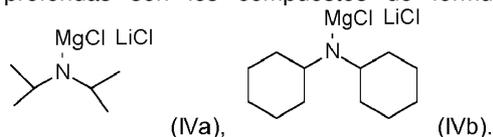
5 El compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno puede prepararse ventajosamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II primero con una base de amida de magnesio de una fórmula IV



complejada con cloruro de litio; en donde

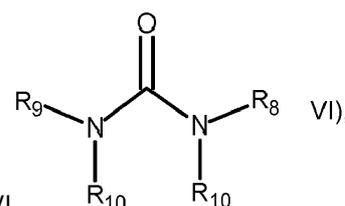
10 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxilquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y X es halógeno; seguido de la reacción con un agente halogenante electrofílico.

Compuestos preferidos de fórmula IV son aquellos en donde X es Cl. Bases de amida de magnesio especialmente preferidas son los compuestos de fórmulas IVa y IVb. (los radicales libres representan grupos metilo):

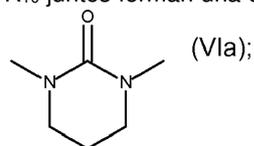


15 Agentes halogenantes adecuados incluyen, pero no se limitan a cloro, bromo, yodo, amidas N-halogenadas, tales como N-clorosuccinimida, cloruros de sulfonilo, tales como PhSO<sub>2</sub>Cl y Me<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>Cl, hidrocarburos polihalogenados, tales como tetrabromometano, hexacloroetano, freon 113, cloruro de sulfurilo y hexacloroacetona. Típicamente, la reacción se realiza en un disolvente orgánico aprótico adecuado para solubilizar la base. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a éteres orgánicos, tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter y terc.-butilmetil éter. Los disolventes más preferidos son tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano.

25 Co-disolventes polares apróticos preferidos para el procedimiento de esta invención muestran una permisividad relativa (constante dieléctrica ε) de más de 25 a una temperatura de 25°C.



Los co-disolventes polares apróticos se seleccionan de ureas cíclicas de fórmula VI en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxilquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los dos R<sub>10</sub> juntos forman una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; en particular, se prefieren co-disolventes de fórmula Via:



(DMPU, ε = 36).

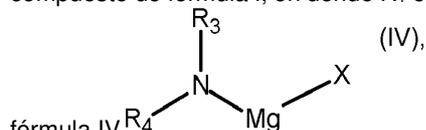
30 Los radicales libres representan grupos metilo.

35 Preferiblemente, la parte de desprotonación de la reacción se realiza en condiciones de flujo continuo que permite un tiempo de reacción mínimo.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -40 °C a 70 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

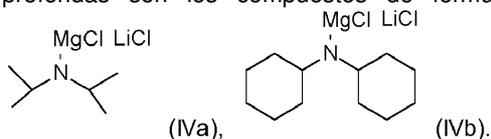
**Etapa (b)**

5 El compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es halógeno puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es hidrógeno, primero con una base de amida de magnesio de una



fórmula IV complejada con cloruro de litio; en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o y X es halógeno; seguido de la reacción con un agente halogenante electrofílico.

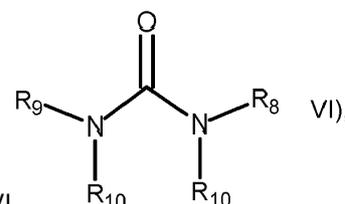
10 Compuestos preferidos de fórmula IV son aquellos en donde X es Cl. Bases de amida de magnesio especialmente preferidas son los compuestos de fórmulas IVa y IVb (los radicales libres representan grupos metilo):



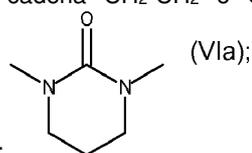
15 Agentes halogenantes adecuados incluyen, pero no se limitan a cloro, bromo, yodo, amidas N-halogenadas, tales como N-clorosuccinimida, cloruros de sulfonilo, tales como PhSO<sub>2</sub>Cl y Me<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>Cl, hidrocarburos polihalogenados, tales como tetrabromometano, hexacloroetano, freon 113, cloruro de sulfurilo y hexacloroacetona.

20 Típicamente, la reacción se realiza en un disolvente orgánico aprótico adecuado con el fin de solubilizar la base. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a éteres orgánicos, tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter y terc.-butilmetil éter. Los disolventes más preferidos son tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano.

25 Co-disolventes polares apróticos preferidos para el procedimiento de esta invención muestran una permisividad relativa (constante dieléctrica) de más de 25 a una temperatura de 25°C.



Los co-disolventes polares apróticos se seleccionan de ureas cíclicas de fórmula VI en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los dos R<sub>10</sub> juntos forman una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; especialmente preferidos son co-disolventes apróticos



30 polares de fórmula VIa:

Preferiblemente, la parte de desprotonación de la reacción se realiza en condiciones de flujo continuo que permite un tiempo de reacción mínimo.

35 La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -40 °C a 70 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

En una realización preferida de la invención, la base de amida de magnesio de las etapas de reacción a) y b) es idéntica.

40 En una realización preferida adicional de la invención, el disolvente orgánico aprótico y el co-disolvente polar aprótico son idénticos para las etapas a) y b).

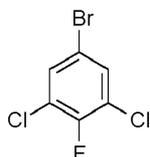
Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes de fórmula IV pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, iso-butilo o terc.-butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros ramificados. Los grupos alcoxilalquilo tienen preferentemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxilalquilo es, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, n-propoximetilo, n-

propoxietilo, isopropoximetilo o isopropoxietilo. Los grupos cicloalquilo tienen de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

### Ejemplos de preparación:

5

#### Ejemplo 1: Preparación de 5-bromo-1,3-dicloro-2-fluoro-benceno



10 Un matraz Schlenk seco, lavado con argón, equipado con un agitador magnético y un tabique se cargó con 20 mL de  $iPrMgCl \cdot LiCl$  recién titulado (1,24 M en THF, 1,0 equiv.) a los que se añadieron gota a gota 3,8 mL de diisopropilamina (1,1 equiv.) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que se completó el desprendimiento de gas (aprox. 48 h). El precipitado formado se disolvió con THF seco adicional. La solución reciente de  $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$  en THF se tituló a 25 °C con ácido benzoico y 4-(fenilazo)difenilamina como indicador. Se obtuvo una concentración de 0,59 M. A una solución de 4-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno (0,209 g, 1,00 mmol) en THF (1 mL) se añadió  $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$  (0,59 M, 3,39 mL, 2,00 mmol) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 25 °C. Se añadió hexacloro-2-propanona (0,397 g, 1,50 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla resultante se enfrió luego bruscamente con  $NH_4Cl$  sat. ac., se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. Después de la filtración, el disolvente se separó en vacío. La medición por GC cuantitativa demostró que la relación entre 5-bromo-1,3-dicloro-2-fluoro-benceno y regioisómero es de aproximadamente 12:1. La purificación por cromatografía instantánea en columna ( $SiO_2$ , *i*-hexano) proporcionó 5-bromo-1,3-dicloro-2-fluoro-benceno (0,190 g) en forma de un aceite incoloro.

25 Diisopropilamina (3,1 mL, 21 mmol) se añadió gota a gota a  $iPrMgCl \cdot LiCl$  1,3 M en THF (15,0 mL, 19,5 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió DMPU (1,5 mL, 12 mmol), dando como resultado una solución transparente. La solución reciente de  $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$  en THF, con DMPU como aditivo, se tituló a 25 °C con ácido benzoico y 4-(fenilazo)difenilamina como indicador. Se obtuvo una concentración de 1,10 M.

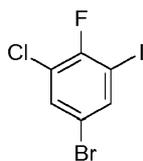
30 A una solución de 4-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno (0,993 g, 4,74 mmol) en THF (4,7 mL) se añadió la solución de  $iPr_2NMgCl \cdot LiCl$  (1,10 M, 4,70 mL, 5,21 mmol) preparada anteriormente a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de hexacloroacetona (1,90 g, 7,11 mmol) en THF (2 mL) y la agitación continuó durante 15 min. El análisis cuantitativo de LC/MS utilizando decafluorobifenilo como patrón interno indicó que la mezcla de reacción contiene 5-bromo-1,3-dicloro-2-fluoro-benceno (0,957 g) y 4-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno (0,150 g). No se observó ningún producto regioisomérico en estas condiciones. Está claro por los experimentos anteriores que la adición de un aditivo aprótico polar proporciona una ventaja al hacer la reacción utilizando solo una base de magnesio fácilmente disponible, ya que proporciona una regioselectividad mejorada y evita el uso de un gran exceso de base (1,1 eq frente a 2,0 eq sin aditivo). Además, se logró una concentración más alta de los medios de reacción, lo cual es beneficioso para la producción a gran escala.

#### Preparación de 5-bromo-1,3-dicloro-2-fluoro-benceno bajo condiciones de flujo

40 El sistema de flujo (FlowSyn, Uniqsis) se secó enjuagándolo con THF seco (caudal de todas las bombas: 1,00 mL/min; tiempo de proceso: 30 min). El bucle de inyección A se cargó con 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (0,425 g, 2,03 mmol, 1,00 M en THF seco + 10% en vol de DMPU; 3,0 mL) y el bucle de inyección B se cargó con (diisopropilamida de magnesio)• $LiCl$  (1,10 M en THF seco + 10% en vol de DMPU; 2,23 mmol, 3,0 mL). Las soluciones se inyectaron simultáneamente en corrientes de THF separadas (bombas A y B; caudales: 0,25 mL/min cada una) y se mezclaron en un conector de tubo en forma de T. Las corrientes combinadas se hicieron pasar por un reactor tubular y un tubo (2,5 mL; tiempo de permanencia: 5 min; 25 °C) y se recogieron en un matraz seco, con descarga de argón, equipado con un agitador magnético y un tabique que contiene hexacloroacetona (2,03 M en THF seco, 1,10 mL; 2,23 mmol). Después de recoger el compuesto intermedio de magnesio, las bombas se desconectaron y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h adicionales. La reacción se enfrió bruscamente con  $NH_4Cl$  sat. ac. (30 mL) y la capa ac. se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y el disolvente se separó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna de resolución instantánea ( $SiO_2$ , *i*-hexano) proporcionó un aceite incoloro (0,440 g) que contenía 5-bromo-1,3-dicloro-2-fluoro-benceno, así como aprox. 10% de 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno. No se observó producto regioisomérico en estas condiciones.

55

#### Ejemplo 2: Preparación de 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-yodo-benceno

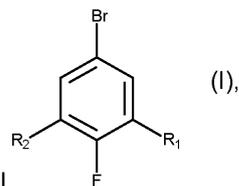


5 A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,266 g, 1,86 mmol) en THF (4,3 mL) se añadió gota a gota a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  n-butil-litio en hexanos (2,5 M, 0,69 ml, 1,72 mmol). El medio de reacción se agitó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min antes de enfriarse a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota 4-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno (0,300 g, 1,43 mmol) y se continuó agitando durante 2 h. Luego se añadió gota a gota una solución de yodo (0,40 g, 1,58 mmol) en THF (1,4 ml). Después de agitar durante otros 10 min la reacción se enfrió bruscamente con  $\text{NaHCO}_3$  ac. y la capa acuosa se extrajo con ciclohexano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporaron a presión reducida. El análisis de la mezcla bruta por  $^1\text{H}$  RMN cuantitativo utilizando trimetoxibenceno como patrón interno dio

10 53% de 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-yodo-benceno, 32% de regioisómero que contiene un yodo, 11,5% de material de partida y 3,6% de subproducto que contiene dos yodos.

15 Este ejemplo de preparación demuestra que un uso de bases fuertes de litio, tales como tetrametilpiperidina de litio (LiTMP) no es adecuado para obtener compuestos de fórmula I cuando  $\text{R}_2$  es cloro con alto rendimiento y regioselectividad.

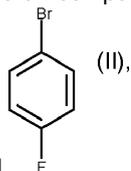
REIVINDICACIONES



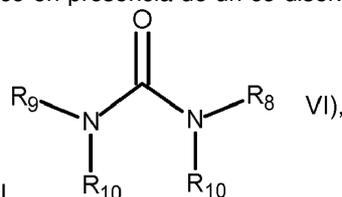
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno o

5 R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es halógeno; que comprende

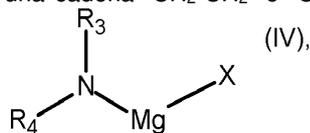
a) para la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno, hacer reaccionar el



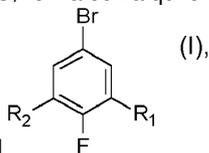
compuesto de fórmula II en un disolvente orgánico aprótico en presencia de un co-disolvente polar aprótico



10 seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula VI, en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los dos R<sub>10</sub> juntos representan una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; con una base de amida de magnesio que es un compuesto de fórmula IV

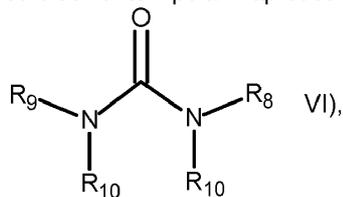


15 complejo con cloruro de litio; en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y X es halógeno, seguido por un agente halogenante, para dar el

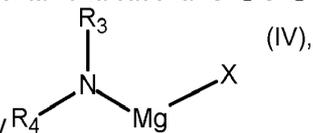


compuesto de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno; y

15 b) para la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es hidrógeno, hacer reaccionar el compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es hidrógeno, en un disolvente orgánico aprótico en presencia de un co-disolvente polar aprótico seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula VI



20 en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y los dos R<sub>10</sub> juntos representan una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; con una base de amida de



20 magnesio que es un compuesto de fórmula IV complejo con cloruro de litio; en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y X es halógeno, seguido por un agente halogenante, para dar un compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es halógeno.

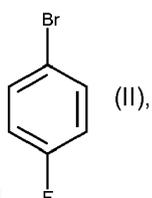
25 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la base de amida de magnesio de las etapas de reacción a) y b) es idéntica.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el agente halogenante en la etapa a) se selecciona de cloro, bromo, yodo, amidas N-halogenadas, cloruros de sulfonilo, hidrocarburos polihalogenados, cloruro de sulfurilo y hexacloroacetona.

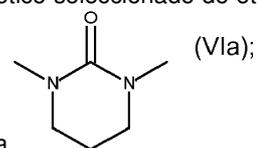
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el agente halogenante en la etapa b) se selecciona de cloro, bromo, yodo, amidas N-halogenadas, cloruros de sulfonilo, hidrocarburos polihalogenados, cloruro de sulfurilo y hexacloroacetona.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el disolvente orgánico aprótico y el co-disolvente polar aprótico son idénticos para las etapas a) y b).

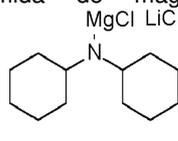
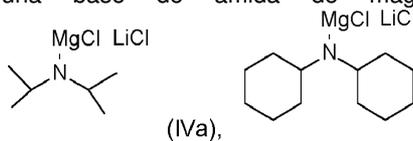
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende



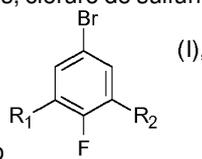
a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II en un disolvente orgánico aprótico seleccionado de éteres



orgánicos en presencia de un co-disolvente polar aprótico que es el compuesto de fórmula VIa con una base de amida de magnesio seleccionada de los compuestos de fórmulas IVa y IVb,

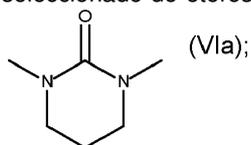


seguido por un agente halogenante seleccionado de cloro, bromo, yodo, amidas N-halogenadas, cloruros de sulfonilo, hidrocarburos polihalogenados, cloruro de sulfurilo y hexacloroacetona; para

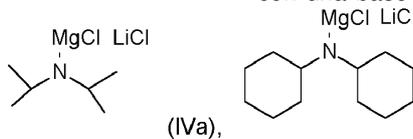


dar el compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es halógeno y R<sub>2</sub> es hidrógeno y

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es hidrógeno en un disolvente orgánico aprótico seleccionado de éteres orgánicos en presencia de un co-disolvente polar aprótico que es el compuesto de fórmula VIa



con una base de amida de magnesio seleccionada de los compuestos de fórmulas IVa y IVb,



seguido por un agente halogenante seleccionado de cloro, bromo, yodo, amidas N-halogenadas, cloruros de sulfonilo, hidrocarburos polihalogenados, cloruro de sulfurilo y hexacloroacetona; para dar el compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> es halógeno.