

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 899**

51 Int. Cl.:

C07C 205/12 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07C 201/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2018 E 18182368 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3594199**

54 Título: **2-Fluoro-3-nitrotolueno cristalino y procedimiento para la preparación del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2021

73 Titular/es:

**F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)
Viale Milano, 26
36075 Montecchio Maggiore (VI), IT**

72 Inventor/es:

**BRASOLA, ELENA y
DI SILVESTRO, MARCO**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 815 899 T3

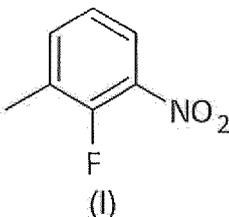
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

2-Fluoro-3-nitrotolueno cristalino y procedimiento para la preparación del mismo

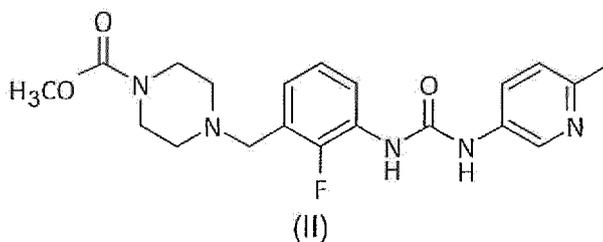
5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de 2-fluoro-3-nitrotolueno (abreviado como FNT) cristalino de Fórmula (I):



10

y a un procedimiento para la preparación del mismo. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de Fórmula (II):



15

o sales del mismo y al uso de un 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino para la síntesis del compuesto de Fórmula (II) o las sales del mismo.

20 Antecedentes de la invención

Los métodos para la preparación del compuesto de 2-fluoro-3-nitrotolueno en el estado físico de un líquido se conocen en la técnica y tal producto líquido está disponible en el mercado. Generalmente, tal compuesto líquido se purifica mediante destilación.

25

En particular, el documento EP 2 172 198 A1 (que corresponde a la solicitud de patente internacional WO2009014100 A1) desvela un procedimiento de preparación de FNT a partir de 2-cloro-3-nitrotolueno con fluoruro de cesio en sulfóxido de dimetilo. El producto final de FNT se obtiene en forma de aceite de color amarillo y se purifica mediante destilación a presión reducida (punto de ebullición: de 118 °C a 122 °C/0,0197 atm (15 mmHg)).

30

El documento WO2007091736 A1 desvela un procedimiento de preparación de FNT con cloruro de cesio en sulfóxido de dimetilo, obteniéndose el producto final en forma de aceite de color amarillo que se purifica mediante destilación a presión reducida (punto de ebullición: de 118 °C a 1.220 °C/0,0197 atm (15 mmHg)).

35 Julius, V. y col., *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen*, volumen: 64B, páginas 2465-73, (1931), desvelan un procedimiento para la obtención de 2-fluoro-3-nitrotolueno a partir de un compuesto de 2-nitro con nitrito de amilo a través del fluoroborato de 3-nitro-diazonio con arena (rendimiento del 20-23 %).

40 Sin embargo, la manipulación de un producto líquido y el procedimiento de purificación de una sustancia en forma líquida, generalmente mediante destilación, se considera que es complejo y potencialmente peligroso debido a la naturaleza nitrotoluenica de la sustancia en cuestión.

Explicación de la invención

45

Por lo tanto, el problema abordado mediante la presente invención es proporcionar una forma cristalina de 2-fluoro-3-nitrotolueno (FNT) que sea fácilmente purificable y manejable, en donde tal forma cristalina también se obtenga con alto rendimiento.

50 Este problema se resuelve mediante una forma cristalina de 2-fluoro-3-nitrotolueno y un procedimiento para la

preparación del mismo mediante un procedimiento de purificación específico.

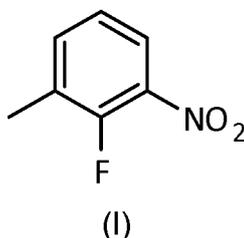
Las características y ventajas adicionales de la forma cristalina y el procedimiento de preparación correspondiente, de acuerdo con la invención, resultarán evidentes a partir de la descripción que se describe a continuación de las realizaciones preferidas, dadas a modo de ejemplo no limitante.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 muestra el difractograma de XPRD de la forma cristalina sólida de 2-fluoro-3-nitrotolueno (FNT).
 10 La Figura 2 es una foto de microscopía óptica (4x) de la forma cristalina sólida de 2-fluoro-3-nitrotolueno (FNT).
 Las Figuras 3, 4A, 4B, 5A y 5B muestran la DSC de las muestras A1800449 (análisis B), A1800450 (análisis A y B) y A1800451 (análisis A y B), respectivamente.

Descripción detallada de la invención

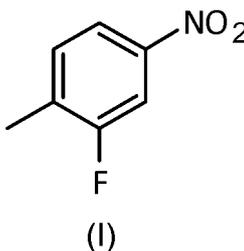
- 15 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere al 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I):



- 20 que tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 26,0 °C o que tiene un pico máximo de DSC a un valor entre 26,0 y 27,5 °C o que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo característico con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a 14,3 ± 0,2.

- 25 Ventajosamente, el Solicitante ha hallado, sorprendentemente, que mediante la obtención de 2-fluoro-3-nitrotolueno en forma de sólido cristalino mediante un procedimiento de purificación de cristalización, la complejidad de su preparación se reduce considerablemente, así como la manipulación de la propia forma cristalina se mejora considerablemente. Además, tal forma cristalina nueva se obtiene con altos rendimientos (es decir, más altos del 90 %). De hecho, dado que el procedimiento proporciona un producto con una pureza más alta, este muestra un
 30 punto de fusión mucho más alto, permitiendo así la manipulación fácil del producto.

Como ventaja adicional, el compuesto de Fórmula (I) preparado de acuerdo con el procedimiento de la invención tiene una cantidad reducida de impureza de isómero de 2-fluoro-4-nitrotolueno de Fórmula:



- 35 que es una impureza particularmente difícil de retirar mediante destilación, dado que esta tiene un punto de ebullición similar al FNT y, dado que esta se hace reaccionar de manera similar al FNT, esta genera impurezas de isómeros en los productos preparados a partir de FNT. En particular, el procedimiento de la invención reduce la
 40 cantidad de dicha impureza, tal como se ejemplifica en el Ejemplo 4. Para dicho fin, se prefiere la relación en volumen de metanol/H₂ de 1:1 o de metanol/agua de 2:1.

- De acuerdo con una realización preferida, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 26,0 °C y/o un pico máximo de DSC a un valor entre 26,0 y 27,5 °C y/o tiene patrón de difracción
 45 de rayos X en polvo característico con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a 14,3 ± 0,2.

De acuerdo con otra realización preferida, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 26,0 °C y un pico máximo de DSC a un valor entre 26,0 y 27,5 °C y tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo característico con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a 14,3 ± 0,2.

De acuerdo con otra realización preferida, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 26,0 °C y un patrón de difracción de rayos X en polvo característico con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a $14,3 \pm 0,2$.

5

Preferentemente, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino tiene un pico máximo de DSC a un valor entre 26,0 y 27,5 °C y un patrón de difracción de rayos X en polvo característico con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a $14,3 \pm 0,2$.

10 Preferentemente, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 26,0 °C y un pico máximo de DSC a un valor entre 26,0 y 27,5 °C.

Además, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino puede tener un patrón de difracción de rayos X en polvo característico adicional con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a $11,3 \pm 0,2$.

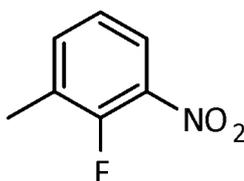
15

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 25,5 °C.

Preferentemente, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino tiene un pico máximo de DSC a un valor entre 26,5 y 27,2 °C.

20

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I):



(I)

25

tal como se ha definido anteriormente, en donde dicho procedimiento comprende la cristalización del 2-fluoro-3-nitrotolueno de Fórmula (I) a partir de una mezcla de agua y disolvente seleccionado de un alcohol C_1-C_3 .

Tal como se pretende en el presente documento, la expresión alcohol C_1-C_3 significa metanol, etanol, iso-propanol, n-propanol, respectivamente.

30

De acuerdo con una realización preferida, el procedimiento comprende, además, una etapa de agitación. Ventajosamente, mediante la implicación de una etapa de agitación, resulta posible obtener cristales con un tamaño de partícula más alto, que permiten filtraciones más rápidas de las suspensiones que contienen el producto de

35

Fórmula (I). Preferentemente, la mezcla de agua y disolvente, preferentemente un alcohol C_1-C_3 , más preferentemente metanol o etanol, incluso más preferentemente metanol, se agita durante un período de tiempo mayor de 10 min, más preferentemente mayor de 30 min. Preferentemente, la mezcla de agua y disolvente se agita durante un período de tiempo de 30 min a 4 horas, más preferentemente de 1 hora a 3 horas, incluso más preferentemente de aproximadamente 2 horas. Preferentemente, la agitación se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 30 °C, preferentemente de 5 °C a 25 °C, incluso más preferentemente de 10 °C a 20 °C.

40

De acuerdo con otra realización preferida, la mezcla de agua y disolvente, preferentemente un alcohol C_1-C_3 , más preferentemente metanol o etanol, incluso más preferentemente metanol, se agita durante un período de tiempo de 30 min a 4 horas, preferentemente de 1 hora a 3 horas, más preferentemente de aproximadamente 2 horas, a una temperatura de 0 °C a 30 °C, preferentemente de 5 °C a 25 °C, más preferentemente de 10 a 20 °C.

45

De acuerdo con otra realización preferida, la mezcla que es una mezcla de agua y metanol se agita durante un período de tiempo de 1 hora a 3 horas a una temperatura de 5 a 25 °C, preferentemente de 10 a 20 °C.

50

Tal como resultará evidente para la persona experta, la preparación y la manipulación de la forma cristalina de la invención es ventajosamente más fácil en comparación con la de otras formas físicas, tales como los compuestos en forma líquida (por ejemplo, los aceites y los líquidos con consistencia oleosa). Además, dado que el procedimiento de purificación de la presente invención se representa mediante la propia cristalización, se pueden evitar las etapas de purificación complejas, tales como, por ejemplo, la destilación.

55

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el procedimiento se lleva a cabo mediante la disolución de un 2-fluoro-3-nitrotolueno en un disolvente seleccionado de un alcohol C₁-C₃, preferentemente metanol y etanol, incluso más preferentemente metanol, y, a continuación, la adición de agua como antidisolvente.

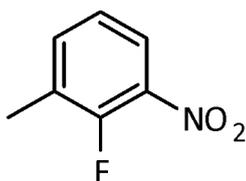
5 Con referencia a la relación en volumen entre el disolvente y el agua, se puede proporcionar una relación de 3:1 a 1:3. Preferentemente, la relación en volumen entre el disolvente y el agua es de 1:1 o 2:1, siendo más preferida de 1:1.

De acuerdo con otra realización particularmente preferida, el alcohol C₁-C₃ es metanol o etanol, preferentemente, 10 metanol, y la relación en volumen entre el disolvente y el agua es de 1:1.

Tal como se pretende en el presente documento, el término volúmenes significa volumen de disolvente por unidad de producto, por tanto, por ejemplo, 1 volumen es 1 litro por 1 kilo, o 1 ml por 1 gramo o 1 microlitro por 1 miligramo. Por tanto, 10 volúmenes significa, por ejemplo, 10 litros por 1 kilogramo de sustancia, en este caso, el disolvente y el 15 agua usados en la mezcla de disolvente y agua usada en la preparación del 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I).

En cuanto a los volúmenes de cada disolvente y agua usados en la mezcla de disolvente y agua usada en la preparación del 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I), se pueden usar preferentemente de 1 a 10 20 volúmenes, más preferentemente de 1 a 5 volúmenes, incluso más preferentemente 2 volúmenes.

De acuerdo con una realización alternativa de la invención, el 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I):

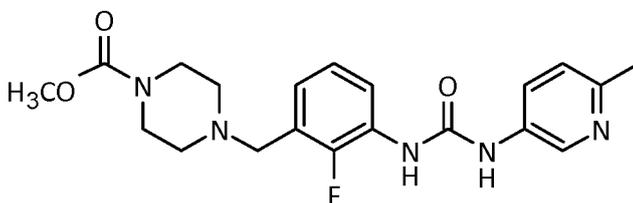


(I)

25 tal como se ha definido anteriormente, se puede preparar de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas de:

- añadir el compuesto de Fórmula (I) en forma de un líquido a una mezcla de agua y disolvente de alcohol C₁-C₃, tal como se ha definido anteriormente;
- calentar dicha mezcla hasta lograr una homogeneización completa;
- enfriar la solución resultante. Después de la etapa de enfriamiento, se pueden llevar a cabo etapas adicionales de agitación y filtración de la suspensión del compuesto de Fórmula (I).

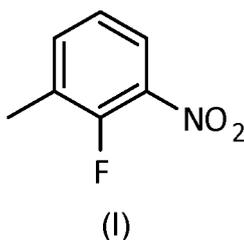
35 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de Fórmula (II):



(II),

40 o sales del mismo, en donde dicho procedimiento comprende las etapas de:

- preparar un 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I):



tal como se ha definido anteriormente, de acuerdo con un procedimiento, tal como se ha definido anteriormente;
 - convertir dicho 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino en el compuesto de Fórmula (II).

5

La etapa de conversión del 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino en el compuesto de Fórmula (II) se puede llevar a cabo de acuerdo con las enseñanzas de las páginas 15 a 18 y 21 a 28 del documento WO2014/152270.

De acuerdo con un aspecto adicional, se puede usar un 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, para la síntesis del compuesto de Fórmula (II): o las sales del mismo.

APARTADO EXPERIMENTAL

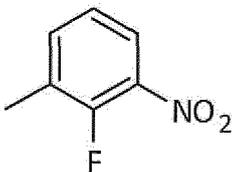
Todas las materias primas están disponibles en el mercado, por ejemplo, mediante Sigma-Aldrich.

15

En la síntesis del 2-fluoro-3-nitrotolueno a cristalizar a través del procedimiento de la presente invención, se puede usar cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, este se puede preparar de acuerdo con los procedimientos desvelados en el documento CN 101177400A, WO2009014100 (párrafo 657).

20 **Ejemplo 1: purificación mediante cristalización**

Un matraz de fondo redondo de 4 bocas se cargó con 150 g del 2-fluoro-3-nitrotolueno (FNT) de Fórmula:



25

obtenido mediante el procedimiento desvelado en el documento WO2009014100 y disuelto en 300 ml de metanol (2 V) a una temperatura de 30 °C. La solución homogénea se enfrió hasta 17/18 °C. Se dosificaron 300 ml de agua (2 V) durante 2 h a 17-19 °C. La solución se agitó durante 2 horas a 15 °C obteniendo así una suspensión del producto que, tras la filtración (filtración rápida y licor madre transparente) a 15 °C y el posterior lavado (MeOH/H₂O (0,5 V/0,5 V)) y secado al vacío, proporciona un compuesto sólido cristalino (I) con un rendimiento del 90 %, en donde el difractograma de XPRD de la forma sólida se indica en la Figura 1 y los datos correspondientes también se indican en la siguiente Tabla 1.

30

Tabla 1

Ángulo (2-θ° ± 0,1)	Intensidad (%)
11.341	19,4
12.902	0,9
13.409	1,6
Ángulo (2-θ° ± 0,1)	Intensidad (%)
11.341	19,4
12.902	0,9
13.409	1,6
14.299	100,0

(continuación)

Ángulo (2- θ \pm 0,1)	Intensidad (%)
15.295	1,0
18.265	1,9
19.215	1,0
22.780	1,4
23.889	0,7
24.342	3,4
24.963	1,8
25.787	1,3
26.785	3,8
26.987	2,7
28.195	0,5
28.807	1,6
29.565	0,3
31.058	0,4
31.544	0,7
32.655	0,4
34.416	0,4
35.221	1,3
36.137	0,4

El cristalino sólido de 2-fluoro-3-nitrotolueno (FNT) obtenido se muestra en la Figura 2, en donde se indica una foto 5 de microscopía óptica (4x).

Ejemplo 2: purificación mediante cristalización

El Ejemplo 1 se repitió mediante el uso del mismo volumen global del disolvente y el agua y teniendo una relación en 10 volumen entre el metanol y el agua de 2:1 y 1:2, obteniendo así rendimientos del 80 % y 88 %, respectivamente.

Se llevaron a cabo ensayos experimentales con el fin de evaluar la correspondencia entre la pureza del producto obtenido y las relaciones en volumen de disolvente/agua y purificación usadas. La siguiente Tabla 2 muestra los resultados obtenidos.

15

Tabla 2

Muestra	FNT "en bruto" (material de partida)	FNT purificado (MeOH/H ₂ O de 1/1)	FNT purificado (MeOH/H ₂ O de 2/1)	FNT purificado (MeOH/H ₂ O de 1/2)
Pureza (% de A)	95,5 %	97,4 %	97,3 %	96,7 %
Isómero de tolueno de 2-F,4-NO ₂	0,13 %	0,07 %	0,07 %	0,09 %
Isómero de tolueno de 2-F,5-NO ₂	3,43 %	2,13 %	2,21 %	2,69 %
Máx. desconocido	0,18 % (RRT de 1,25)	0,12 % (RRT de 1,25)	0,12 % (RRT de 1,25)	0,14 % (RRT de 1,25)

Ejemplo 5: análisis de DSC

Las muestras de 2-fluoro-3-nitrotolueno (A1800449, A1800450 y A1800451) se almacenaron a 4 °C antes del análisis de DSC. Los sólidos se molieron suavemente a 4 °C para obtener un polvo homogéneo adecuado para el análisis de DSC. A continuación, la preparación de muestras de DSC se realizó en una cámara fría de temperatura controlada a $17,0 \pm 0,5$ °C para evitar cualquier posible fusión de muestras. Los análisis de DSC se registraron con un Mettler Toledo DSC2. Las muestras de NF-Tol se pesaron a aprox. 17 °C en un crisol de aluminio de 40 µl con una tapa estenopeica y se calentaron a 10 K/min de 5 a 40 °C con nitrógeno (50 ml/min). En cada lote, se realizaron análisis duplicados (A y B). También se analizó una muestra a 5 K/min de 5 a 40 °C con nitrógeno (50 ml/min) para comprobar el posible efecto de la velocidad de calentamiento, pero se obtuvo un perfil de DSC similar. Los resultados de estos análisis se resumen en la siguiente Tabla 3, a continuación. Las DSC realizadas se indican en las Figuras 3, 4A, 4B, 5A y 5B. En cada lote, se realizaron análisis duplicados (A y B). También se analizó una muestra a 5 K/min de 5 a 40 °C con nitrógeno (50 ml/min) para comprobar el posible efecto de la velocidad de calentamiento, pero se obtuvo un perfil de DSC similar. Los resultados de estos análisis se resumen en la siguiente Tabla 3, a continuación. Las DSC realizadas se indican en las Figuras 4, 5A, 5B, 6A y 6B.

Tabla 3

Lote	Análisis	Pico máx. en °C	Pico de inicio en °C	Media de pico de inicio en °C
A1800449	B	27,2	25,2	-
A1800450	A	26,9	25,6	25,5
	B	26,3	25,3	
A1800451	A	26,9	25,4	25,4
	B	27,0	25,4	

Ejemplo 6: método de XPRD

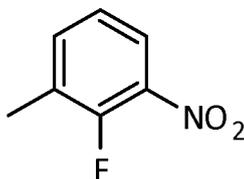
En lo que respecta al método de XPRD, el instrumento, los parámetros instrumentales y los demás parámetros usados se indican en la Tabla 4, a continuación. El difractograma de XPRD del FNT obtenido se indica en la Figura 1.

Tabla 4

Instrumento	:	Difractómetro de rayos X D8 ADVANCE (Bruker)
• Parámetros instrumentales		
Exploración	:	1. De 3,00° a 40,00°
Fuente	:	Cu; 35 mA, 50 kV
Radiaciones	:	K(α 1) e K(α2)
<u>Ajustes ópticos primarios</u>	:	1. Rendija programable de 20 mm 2. Soller a 2,3° 3. Distancia del detector de las muestras de 217 mm
<u>Ajustes ópticos secundarios</u>	:	1. Filtro de níquel, espesor de 0,5 mm 2. Soller a 1,5° 3. Rendija de 3 mm 4. Distancia del detector de las muestras de 217 mm
Detector	:	Detector de PSD (modelo Lynx eye, Bruker)
Condiciones operativas del detector	:	Exploración de 3,0° a 40,0°, tamaño de etapa de 0,015°, tiempo de recopilación de 0,5 s por etapa y ventana de PSD de 0,8°
• Otros parámetros		
Soporte de muestras	:	1. redondo en policarbonato con cúpula, giratorio 2. dimensiones: 25 mm de diámetro y 1 mm de profundidad

REIVINDICACIONES

1. 2-Fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I):



(I)

5

que tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 26,0 °C o que tiene un pico máximo de DSC a un valor entre 26,0 y 27,5 °C o que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo característico con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a $14,3 \pm 0,2$.

10

2. El 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 26,0 °C y/o un pico máximo de DSC a un valor entre 26,0 y 27,5 °C y/o que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo característico con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a $14,3 \pm 0,2$.

15

3. El 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 26,0 °C y que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo característico con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a $14,3 \pm 0,2$.

20

4. El 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo característico adicional con un pico característico expresado en valores 2-Theta (2θ) a $11,3 \pm 0,2$.

25

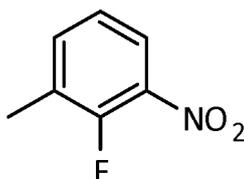
5. El 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un pico de inicio de DSC a un valor entre 25,0 y 25,5 °C.

30

6. El 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 4 a 5, que tiene un pico máximo de DSC a un valor entre 26,5 y 27,2 °C.

35

7. Procedimiento para la preparación de un 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I)



(I)

40

tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho procedimiento comprende la cristalización del 2-fluoro-3-nitrotolueno de Fórmula (I) a partir de una mezcla de agua y disolvente seleccionado de un alcohol C_1-C_3 .

45

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el procedimiento se lleva a cabo mediante la disolución de un 2-fluoro-3-nitrotolueno en un disolvente seleccionado de un alcohol C_1-C_3 y, a continuación, la adición de agua como antidisolvente.

50

9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en donde el alcohol C_1-C_3 es metanol o etanol.

55

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la relación en volumen entre el disolvente y el agua es de 1:1.

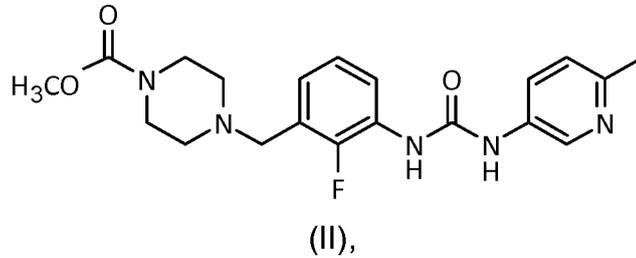
11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el alcohol C_1-C_3 es metanol o etanol y la relación en volumen entre el disolvente y el agua es de 1:1.

60

12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que comprende, además, una etapa de agitación.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la etapa de agitación se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 30 °C.

14. Un procedimiento para la síntesis de un compuesto de Fórmula (II):

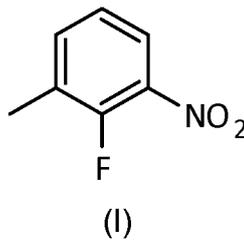


10

o sales del mismo,
en donde dicho procedimiento comprende las etapas de:

- preparar un 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I):

15

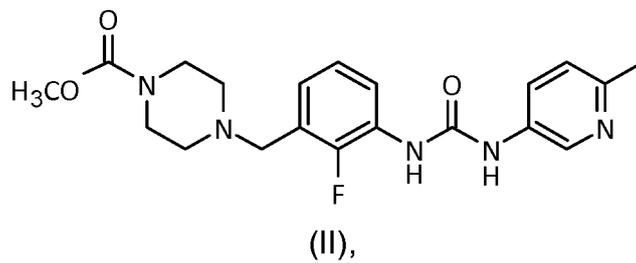


tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, de acuerdo con un procedimiento, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13;

20

- convertir dicho 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino en el compuesto de Fórmula (II).

15. Uso de un 2-fluoro-3-nitrotolueno cristalino de Fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6, para la síntesis del compuesto de Fórmula (II):



25

o las sales del mismo.

Figura 1

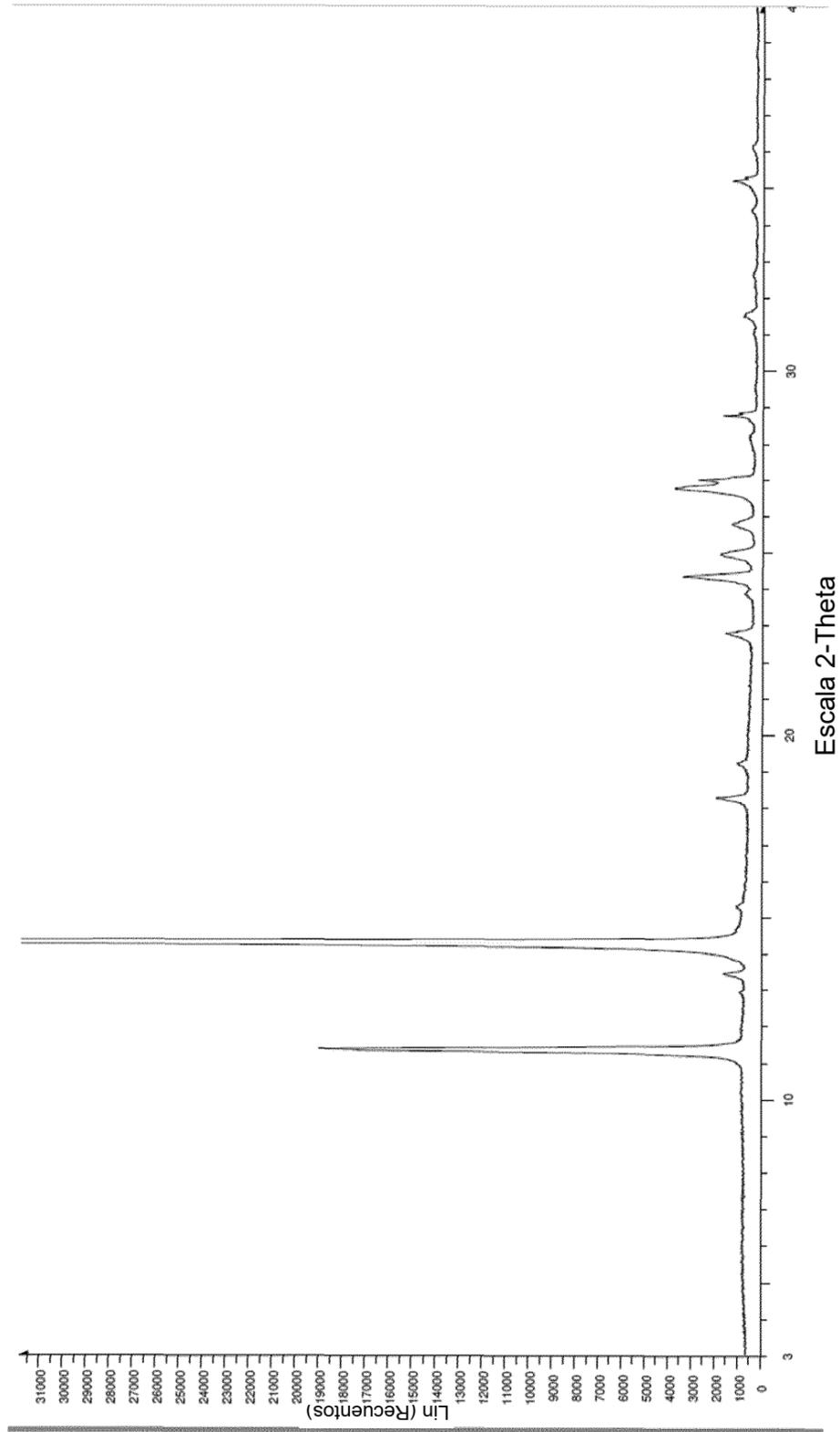


Figura 2

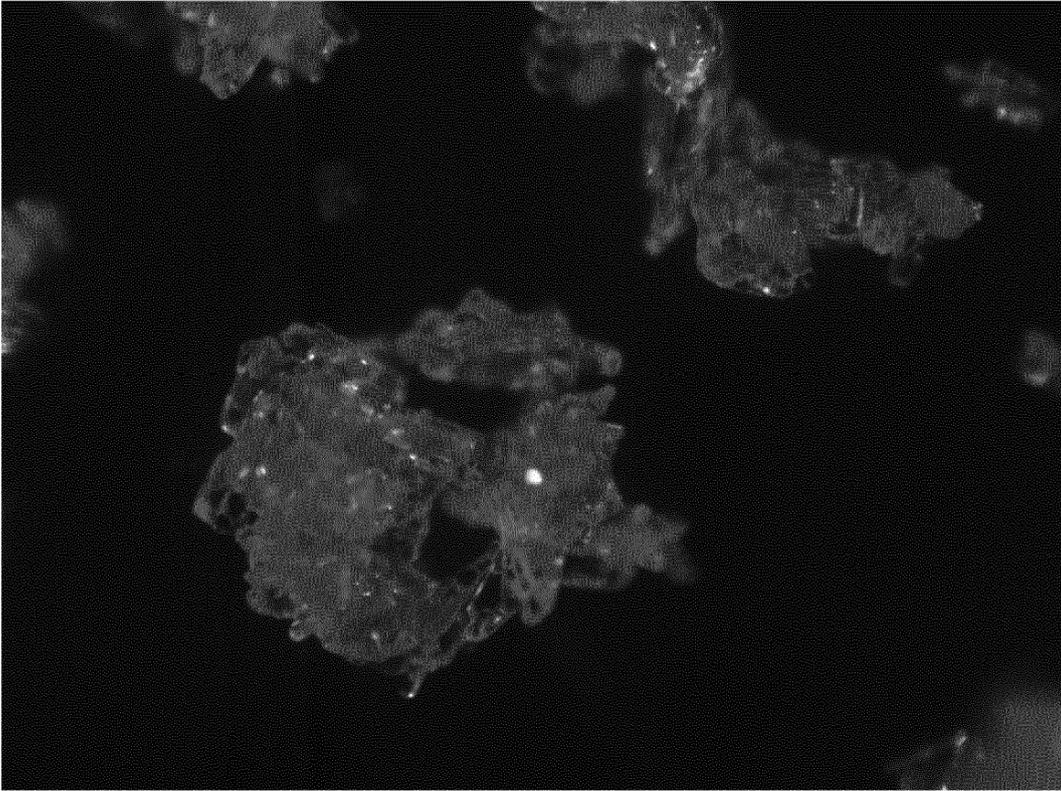


Figura 3

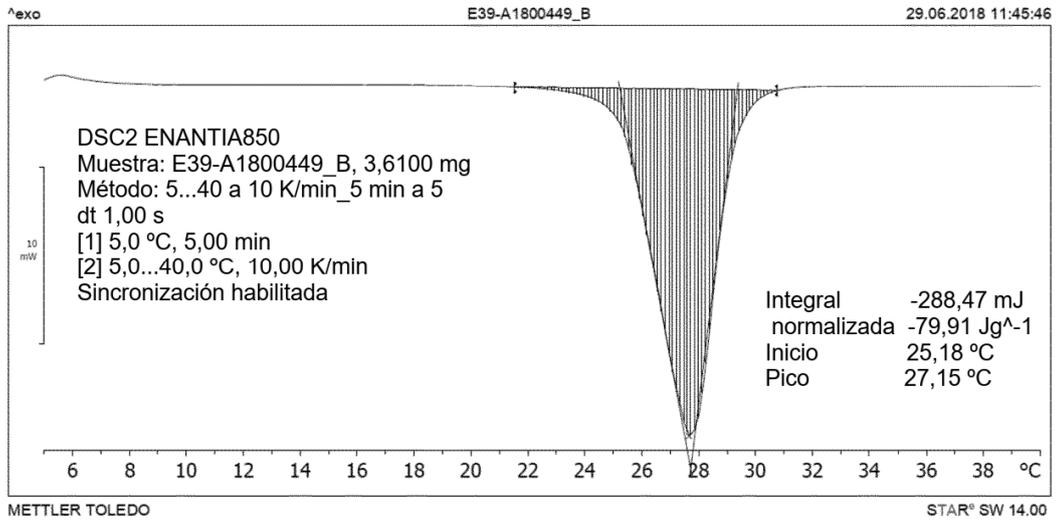


Figura 4 A

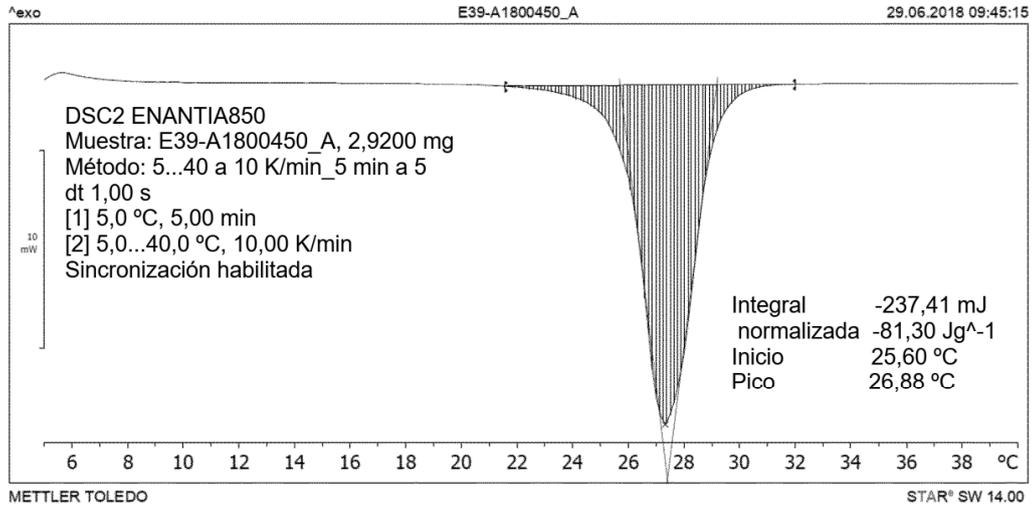


Figura 4 B

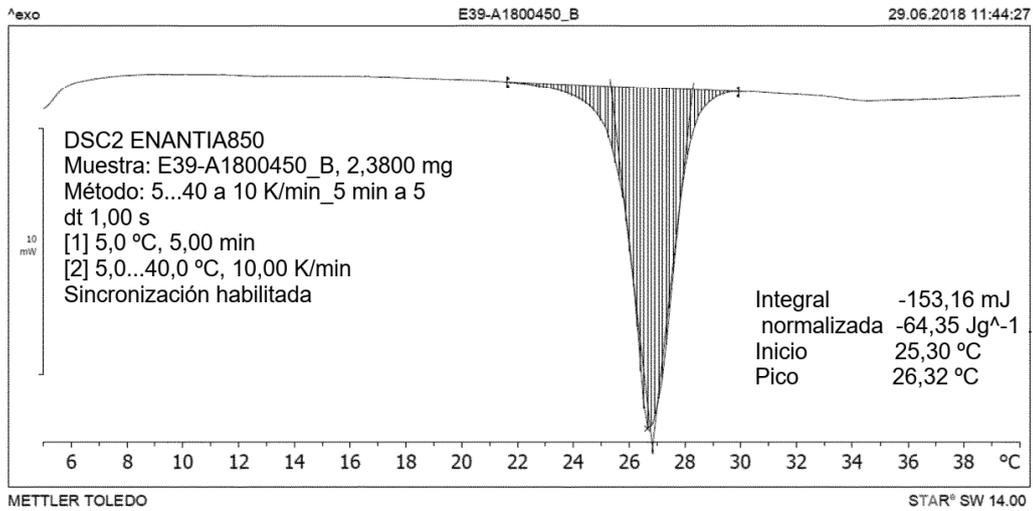


Figura 5 A

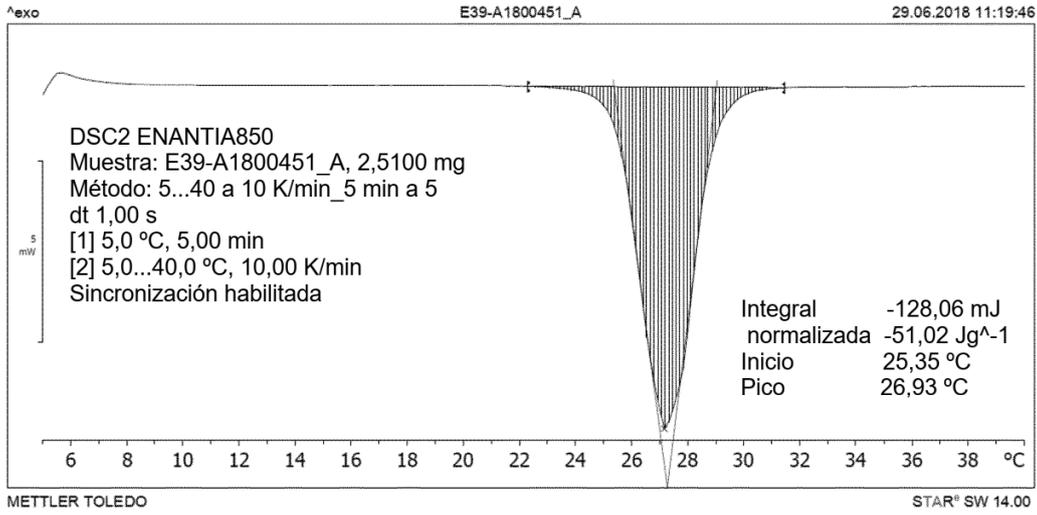


Figura 5 B

