(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 470 566**

(51) Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 265/14 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
C07C 237/30 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2007** **E 07809971 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2044002**

(54) Título: **Procedimiento para preparar 2-amino-5-halobenzamidas sustituidas en 3**

(30) Prioridad:

19.07.2006 US 831781 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2014

(73) Titular/es:

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (100.0%)
1007 MARKET STREET
WILMINGTON, DE 19898, US

(72) Inventor/es:

DAVIS, RICHARD FRANK;
SHAPIRO, RAFAEL y
TAYLOR, ERIC DEGUYON

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 470 566 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

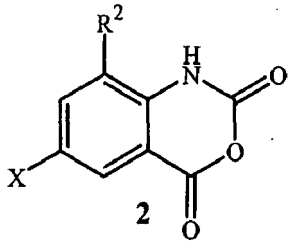
Procedimiento para preparar 2-amino-5-halobenzamidas sustituidas en 3

Antecedentes de la invención

Como se describe en las publicaciones de patente PCT WO 2003/015518, WO 2006/055922 y WO 2006/062978, las 2-amino-5-halobenzamidas sustituidas en 3 son materiales de partida útiles para preparar diamidas de ácido antranílico artropodicidas. La solicitud de patente internacional WO 2006/062978 describe que se pueden preparar 2-amino-5-halobenzamidas sustituidas en 3 por halogenación de las 2-aminobenzamidas sustituidas en 3 correspondientes. Como el grupo amino es fuertemente activador para la sustitución electrófila sobre el anillo de benceno, las 2-aminobenzamidas sustituidas en 3 reaccionan rápidamente con reactivos halogenantes electrófilos en la posición 5. Sin embargo, los productos resultantes, que son anilinas en sí y están sólo parcialmente desactivados por monohalogenación, son susceptibles de halogenación adicional. Por consiguiente, hay una necesidad de nuevos métodos para preparar 2-amino-5-halobenzamidas sustituidas en 3 sin hacer reaccionar una anilina directamente con un agente halogenante.

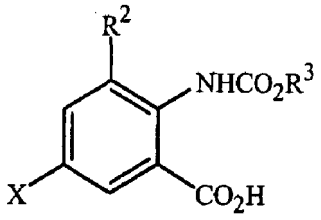
Compendio de la invención

Esta invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula 2



2

en donde R^2 es CH_3 o Cl; y X es Cl o Br; que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 4



4

en donde R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 halógeno y hasta 1 fenilo;

con tribromuro de fósforo.

Esta invención se refiere además a un nuevo compuesto de Fórmula 4 en donde R^2 es CH_3 o Cl; R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 halógeno y hasta 1 fenilo; y X es Cl o Br; a condición de que cuando R^2 y X son cada uno Cl, entonces R^3 es distinto a CH_3; que es un compuesto intermedio útil para preparar el compuesto 2 por el método descrito anteriormente.

Detalles de la invención

Como se emplean en la presente memoria, los términos “comprende” “que comprende”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene” o cualquier otra variación de los mismos, pretenden cubrir una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, procedimiento, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no está limitado necesariamente a sólo esos elementos sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a tal composición, procedimiento, método, artículo o aparato. Además, a menos que se afirme de manera expresa de otro modo, “o” se refiere a un o inclusivo y no a un o exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B es satisfecha por uno cualquiera de lo siguientes: A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente), y tanto A como B son verdaderos (o están presentes).

También, los artículos indefinidos “un” y “una” que preceden a un elemento o componente de la invención pretenden ser no restrictivos con respecto al número de casos (es decir, ocurrencias) del elemento o componente. Por lo tanto “un” o “una” deben ser leídos para incluir uno o al menos uno, y la forma singular de la palabra del elemento o componente también incluye el plural a menos que el número signifique obviamente el singular.

El término “opcionalmente sustituido” en la definición de un radical (p.ej., alquilo o alquenilo) significa que el radical es no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes hasta cualquier límite de número de sustituyentes establecido. Como “opcionalmente sustituido” incluye la opción de no sustitución, la frase “cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes” significa que opcionalmente están presentes 0, 1, 2 o 3 sustituyentes. Por lo tanto, “cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes” es sinónimo de “cada uno opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes” y de “cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes”. Las frases relacionadas que rezan “opcionalmente sustituido” se definen de manera análoga. Como ejemplos adicionales, “cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 halógenos” es sinónimo de “cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos”, y “cada uno opcionalmente sustituido con hasta 1 fenilo” es sinónimo de “cada uno opcionalmente sustituido con 0-1 fenilo”. Cuando “halógeno” es citado en el contexto de un intervalo que incluye 1 o más que uno (p.ej., “hasta 3 halógeno”), la forma singular de la palabra “halógeno” significa “halógenos” o “átomos de halógeno” cuando está presente más que un átomo de halógeno. Cuando está presente más que un sustituyente, cada sustitución es independiente de la otra. Por ejemplo, cuando están presentes dos o más halógenos como sustituyentes, cada uno de los átomos de halógeno puede ser el mismo o diferentes halógenos.

Las relaciones se citan generalmente en la presente memoria como números únicos, que son relativos al número 1; por ejemplo, una relación de 4 significa 4:1.

Como se le hace referencia en la presente descripción y reivindicaciones, el término “ácido carboxílico” significa un compuesto químico orgánico que comprende al menos un grupo funcional ácido carboxílico (es decir, -C(O)OH). El término “ácido carboxílico” no incluye el compuesto ácido carbónico (es decir, HOC(O)OH). Los ácidos carboxílicos incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido maleico, y ácido cítrico. El término “pK_a efectivo” se refiere al pK_a del grupo funcional ácido carboxílico, o si el compuesto tiene más que un grupo funcional ácido carboxílico, “pK_a efectivo” se refiere al pK_a del grupo funcional ácido carboxílico más ácido. Como se le hace referencia en la presente memoria, el “pH efectivo” de una sustancia o mezcla no acuosa, tal como una mezcla de reacción, se determina mezclando una alícuota de la sustancia o mezcla con aproximadamente 5 a 20 volúmenes de agua y midiendo después el pH de la mezcla acuosa resultante (p.ej., con un medidor de pH). Como se le hace referencia en la presente memoria, una sustancia “sustancialmente anhidra” significa que la sustancia contiene no más que aproximadamente 1% en peso de agua. El nombre químico “anhídrido isatoico” es otro nombre correspondiente al nombre actual de los Resúmenes Químicos “2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona”.

Las realizaciones de la presente invención incluyen:

Realización B1. El método descrito en el Compendio de la Invención para preparar un compuesto de Fórmula 2, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 4 con tribromuro de fósforo.

Realización B4. El método de la Realización B1, en donde R^3 es alquilo C_1-C_4.

Realización B5. El método de la Realización B4, en donde R^3 es no ramificado en el átomo de carbono de R^3 unido a oxígeno.

Realización B6. El método de la Realización B5, en donde R^3 es metilo o etilo.

Realización B7. El método de la Realización B1, en donde el compuesto de Fórmula 4 es puesto en contacto con el tribromuro de fósforo en presencia de un disolvente orgánico adecuado.

Realización B8. El método de la Realización B1, en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de ésteres, nitrilos, hidrocarburos e hidrocarburos halogenados.

Realización B8a. El método de la Realización B8, en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de ésteres, nitrilos, haloalcanos e hidrocarburos aromáticos halogenados y no halogenados.

Realización B9. El método de la Realización B8a, en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de haloalcanos e hidrocarburos aromáticos halogenados y no halogenados.

Realización B10. El método de la Realización B9, en donde el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, xileno y clorobenceno.

Realización B11. El método de la Realización B10, en donde el disolvente orgánico comprende tolueno.

Realización B12. El método de la Realización B1, en donde la relación molar del tribromuro de fósforo al compuesto de Fórmula 4 es de 0,3 a 3.

Realización B12a. El método de la Realización B12, en donde la relación molar del tribromuro de fósforo al compuesto de Fórmula 4 es de 0,3 a 0,5.

Realización B13. El método de la Realización B12a, en donde la relación molar del tribromuro de fósforo al compuesto de Fórmula 4 es de 0,33 a 0,40.

Realización B14. El método de la Realización B1, en donde el compuesto de Fórmula 4 es puesto en contacto con tribromuro de fósforo a una temperatura que oscila entre 50 y 90 ºC.

Realización B14a. El método de la Realización B14, en donde la temperatura oscila entre 50 y 80 ºC.

Realización B14b. El método de la Realización B14a, en donde la temperatura oscila entre 60 y 75 ºC.

Realización B15. El método de la Realización B14b, en donde la temperatura oscila entre 60 y 70 ºC.

Realización C1. El método de la Realización B1, en donde R^2 es metilo.

Realización C2. El método de la Realización B1, en donde X es Cl.

Realización C3. El método de la Realización B1, en donde X es Br.

Realización C4. El método de la Realización B1, en donde R^2 es CH_3 y X es Cl.

Realización D1. Un compuesto de Fórmula 4, en donde R^2 es CH_3 o Cl; R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo; y X es Cl o Br; a condición de que cuando R^2 y X sean cada uno Cl, entonces R^3 es distinto a CH_3.

Realización D2. Un compuesto de la Realización D1, en donde R^2 es CH_3.

Realización D3. Un compuesto de la Realización D1, en donde R^3 es alquilo C_1-C_4.

Realización D4. El compuesto de la Realización D3, en donde R^3 es no ramificado en el átomo de carbono de R^3 unido a oxígeno.

Realización D5. El compuesto de la Realización D4, en donde R^3 es metilo o etilo.

Realización D6. Un compuesto de la Realización D1, en donde X es Cl.

Realización D7. Un compuesto de la Realización D1, en donde X es Br.

Realización D8. Un compuesto de la Realización D1, en donde R^2 es CH_3 y X es Cl.

Realización D9. Un compuesto de la Realización D1, en donde R^2 es CH_3 y X es Br.

Realización D10. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones D1, D8 y D9, en donde R^3 es alquilo C_1-C_2.

Realización D11. Un compuesto de la Realización D10, en donde R^2 es CH_3, R^3 es CH_3, y X es Cl.

Realización D12. Un compuesto de la Realización D10, en donde R^2 es CH_3, R^3 es CH_3, y X es Br.

Realización D13. Un compuesto de la Realización D10, en donde R^2 es CH_3, R^3 es CH_2CH_3, y X es Cl.

Realización D14. Un compuesto de la Realización D10, en donde R^2 es CH_3, R^3 es CH_2CH_3, y X es Br.

Realización D15. Un compuesto de la Realización D1, en donde cuando X es Cl, entonces R^2 es distinto a Cl.

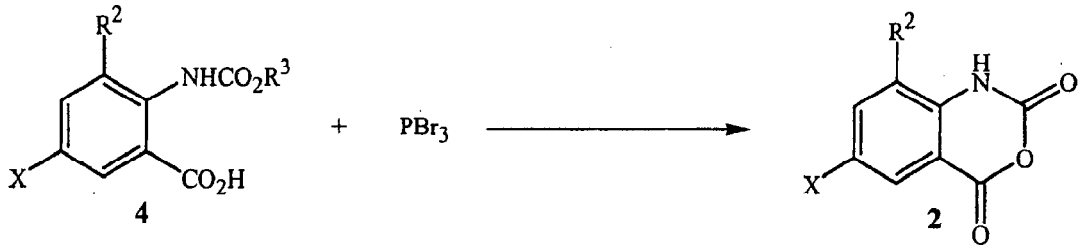
Realización D16. Un compuesto de la Realización D1, en donde R^2 es CH_3.

Las realizaciones de la invención se pueden combinar de cualquier manera.

Los presentes métodos y compuesto intermedio se describen en más detalle a continuación. En los siguientes Esquemas, las definiciones de R^2, R^3 y X son como se definieron anteriormente a menos que se indique lo contrario.

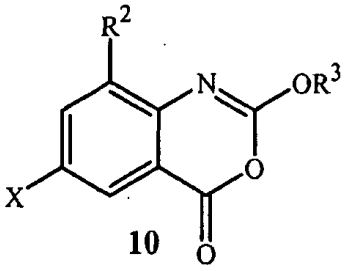
Como se muestra en el Esquema 2, según la presente invención se prepara un anhídrido isatoico sustituido de Fórmula 2 poniendo en contacto un compuesto de Fórmula 4 con tribromuro de fósforo.

Esquema 2



Sin estar atado a ninguna teoría particular, se cree que el tribromuro de fósforo reacciona con un compuesto de Fórmula 4 para producir un compuesto de Fórmula 10 mostrado en la Exposición 1 como un compuesto intermedio junto con bromuro de hidrógeno, que reacciona posteriormente para formar el compuesto de Fórmula 2 y R^3Br como subproducto último.

Exposición 1



10

En el método del Esquema 2, la cantidad estequiométrica de tribromuro de fósforo necesitada para obtener la completa conversión del compuesto de Fórmula 4 en el compuesto de Fórmula 2 es un tercio de equivalente molar. Típicamente la cantidad de tribromuro de fósforo usada está entre 0,3 y 3 equivalentes molares, siendo preferido 0,33 a 0,4 equivalentes por razón de economía.

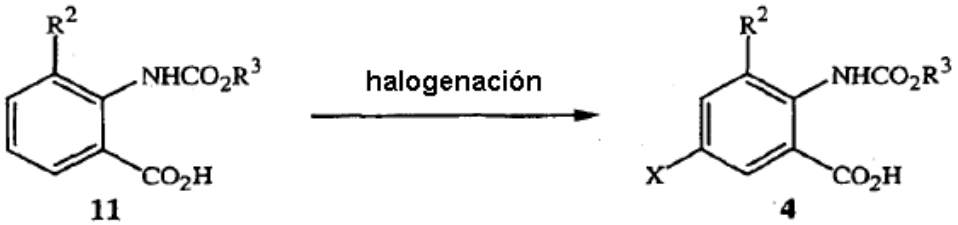
El método del Esquema 2 se realiza típicamente en una fase líquida, que comprende usualmente un disolvente para disolver al menos parcialmente el compuesto de Fórmula 4. El disolvente debe ser inerte al tribromuro de fósforo y tiene preferiblemente un punto de ebullición normal más alto que 50 ºC, preferiblemente mayor que 70 ºC, para acomodar la temperatura de reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción son hidrocarburos (p.ej., ciclohexano, benceno, tolueno), hidrocarburos halogenados (p.ej., 1-clorobutano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno), ésteres (p.ej., acetato de n-butilo) o nitrilos (p.ej., acetonitrilo, benzonitrilo).

El método del Esquema 2 se puede llevar a cabo convenientemente diluyendo un compuesto de Fórmula 4 con un disolvente y añadiendo después tribromuro de fósforo. Típicamente el tribromuro de fósforo se añade a la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula 4 a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene en el intervalo entre 50 y 80 ºC. Preferiblemente, la velocidad de adición del tribromuro de fósforo se selecciona para mantener la temperatura de la mezcla de reacción en el intervalo entre 60 y 75 ºC, ya que esto controla la reacción exotérmica y maximiza la pureza del producto.

Después de completarse la reacción el producto de Fórmula 2 se puede aislar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, incluyendo purga, ajuste de pH, extracción, evaporación, cristalización y cromatografía. Mucho del subproducto R^3Br y bromuro de hidrógeno que quedan en la mezcla de reacción puede ser retirado por purgado con aire o un gas tal como nitrógeno. Los compuestos de Fórmula 2 son generalmente sólidos cristalinos; al enfriar la mezcla de reacción, el producto usualmente cristaliza como un sólido que se puede recoger por filtración, lavar con agua para retirar ácido fosforoso y bromuro de hidrógeno residuales, y secar. El método del Esquema 2 se ilustra mediante el Ejemplo 1.

Los compuestos de Fórmula 4 se pueden preparar por métodos generales conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, halogenación de los compuestos correspondientes de Fórmula 11 con cloro o bromo, como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



11 4

Es particularmente útil para la halogenación del Esquema 3 el cloro o bromo nacientes generados por contacto de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico acuosos con peróxido de hidrógeno según el método general de la publicación de patente alemana DE 2750292-A1. Este método es ilustrado por el Ejemplo de Referencia 1, siendo X cloro. Se pueden preparar compuestos correspondientes mediante este procedimiento sustituyendo ácido clorhídrico por ácido bromhídrico.

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica que use la descripción precedente puede utilizar la

presente invención hasta su grado más completo. Los siguientes Ejemplos son, por lo tanto, para ser interpretados como meramente ilustrativos, y no limitantes de la descripción de ninguna manera en absoluto. Los porcentajes son en peso excepto para mezclas de disolventes cromatográficos o donde se indique de otro modo. Las partes y porcentajes para las mezclas de disolventes cromatográficos son en volumen a menos que se indique de otro modo. La pureza de los productos que contienen 2-amino-5-cloro-N,3-dimetilbenzamida se determinó por HPLC de Fase Inversa usando una columna Ace C4 (Advanced Chromatography Technologies, Aberdeen, Escocia) y se reportan en ppm campo abajo de tetrametilsilano; “s” significa singlete, “d” significa doblete, “t” significa triplete, “q” significa cuartete, “m” significa multiplete, “dd” significa doblete de dobletes, “dt” significa doblete de tripletes, “s a” significa singlete ancho, y “m a” significa multiplete ancho.

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de ácido 5-cloro-2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico (un compuesto de Fórmula 4)

Un reactor de 2 l equipado con agitador en cabeza y termopar se cargó con 150 g (0,672 mol) de ácido 2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico (aprox. 98% de pureza) y ácido acético (500 g). La suspensión resultante se calentó a 35-40 ºC para dar una disolución, que se enfrió hasta 30 ºC, y después se añadió ácido clorhídrico (37%, 150 g, 1,5 mol, 2,2 eq). Se mantuvo la mezcla a 30 ºC mientras se añadía peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 96 g, 0,85 mol, 1,25 eq) a lo largo de aproximadamente 1 h. Después se calentó la mezcla hasta 35 ºC y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 1 h. Se añadieron de manera medida aproximadamente 600 ml de agua a lo largo de aproximadamente 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 30-35 ºC. Se enfrió la mezcla hasta 10 ºC, y el producto se recogió por filtración, y la pasta húmeda se lavó con agua (3 x 100 ml); el tercer lavado dio negativo con papel de KI-almidón. La pasta húmeda se secó hasta peso constante en una estufa de vacío a 50 ºC. El rendimiento bruto fue aproximadamente 150 g (aproximadamente 84% en base a una pureza estimada de ácido 2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico de 98% y una pureza de producto estimada de 95%). Una porción del producto bruto se recristalizó primero desde tolueno y después se recristalizó desde metanol acuoso para dar una muestra analítica que se fundió a 124-126 ºC.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,19 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 7,54 (m, 2H), 8,9 (s a, 1H), 13,1 (s a, 1H).

Ejemplo 1

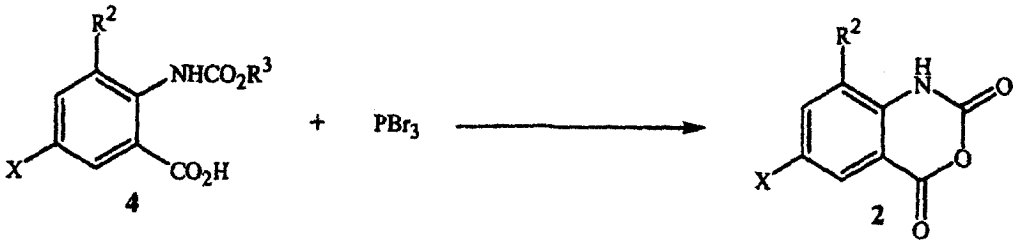
Preparación de 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona (un compuesto de Fórmula 2)

Un matraz de tres cuellos de 1 l equipado con un embudo de adición, termómetro, condensador, burbujeador de nitrógeno, y un depurador cáustico se cargó con ácido 5-cloro-2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico (es decir, el producto del Ejemplo de Referencia 1) (74,0 g, 0,288 mol) y tolueno (300 ml). La mezcla se calentó a 60-65 ºC mientras se añadía tribromuro de fósforo (39 g, 0,144 mol) a lo largo de aproximadamente 60 minutos. La mezcla se calentó a 60-65 ºC durante aproximadamente 30 minutos, lo que dio como resultado no más que 0,2% del compuesto intermedio 6-cloro-2-etoxi-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona remanente, según análisis por HPLC: La mezcla se purgó con nitrógeno para retirar bromuro de hidrógeno y bromuro de etilo, y después se enfrió hasta 20 ºC. El producto se recogió por filtración, y la pasta del filtro se lavó sucesivamente con tolueno (30 ml) y agua (2 x 100 ml), y después se secó por succión. El secado del sólido recogido en una estufa de vacío hasta peso constante proporcionó el compuesto del título (59 g, aproximadamente 97% de pureza por análisis HPLC). Una porción del producto secado se recristalizó por disolución en *N*,*N*-dimetilformamida (4 volúmenes) a 60 ºC y enfriamiento hasta 20 ºC para proporcionar una muestra de 99% de pureza que se fundió a > 250 ºC.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2,33 (s, 3H), 7,67 (dd, 1H, J = 2,5 y 0,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 11,2 (s a, 1H).

La Tabla 2 ilustra transformaciones particulares para preparar compuestos de Fórmula 2 según un método de la presente invención.

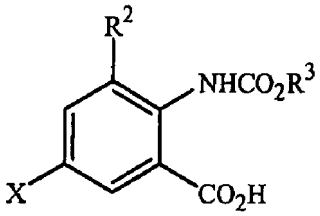
Tabla 2



X	R^2	R^3	X	R^2	R^3	X	R^2	R^3
Cl	Me	Et	Cl	Cl	bencilo	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	bencilo	Br	Cl	Me
Cl	Me	*i*-Pr	Cl	Cl	*n*-Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	*i*-Pr	Br	Me	*i*-Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	*i*-Bu	Cl	Me	*n*-hexilo
Br	Me	Me	Br	Me	*n*-Bu	Br	Me	*n*-hexilo
Cl	Cl	*n*-Pr	Cl	Me	bencilo	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	alilo	Br	Me	bencilo	Br	Me	2-Cl-Et

Mediante los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria, junto con métodos conocidos en la técnica, se pueden preparar los compuestos de Fórmula 4 enumerados en la Tabla 3. En particular, estos compuestos son compuestos intermedios útiles que se pueden preparar por el método del Esquema 3, y son materiales de partida para preparar compuestos de Fórmula 2 según el método del Esquema 2.

Tabla 3

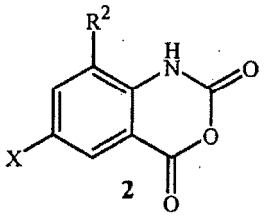


4

X	R^2	R^3	X	R^2	R^3	X	R^2	R^3
Cl	Me	Et	Cl	Cl	bencilo	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	bencilo	Br	Cl	Me
Cl	Me	*i*-Pr	Cl	Cl	*n*-Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	*i*-Pr	Br	Me	*i*-Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	*i*-Bu	Cl	Me	*n*-hexilo
Br	Me	Me	Br	Me	*n*-Bu	Br	Me	*n*-hexilo
Cl	Cl	*n*-Pr	Cl	Me	bencilo	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	allilo	Br	Me	bencilo	Br	Me	2-Cl-Et

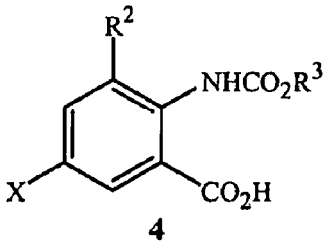
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el compuesto de Fórmula 2



en donde R^2 es CH_3 o Cl; y X es Cl o Br; que comprende:

poner en contacto un compuesto de Fórmula 4

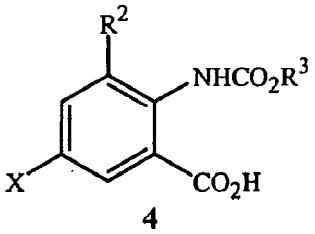


en donde R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 halógeno y hasta 1 fenilo;

con tribromuro de fósforo.

2. El método de la reivindicación 1, en donde R^2 es CH_3, y X es Cl.

3. Un compuesto de Fórmula 4



en donde R^2 es CH_3 o Cl;

R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_3-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 halógeno y hasta 1 fenilo; y

X es Cl o Br;

a condición de que cuando R^2 y X son cada uno Cl, entonces R^3 es distinto a CH_3.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en donde R^2 es CH_3 y X es Cl.

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en donde R^3 es alquilo C_1-C_2.

6. Un compuesto de la reivindicación 3, en donde R^2 es CH_3 y X es Br.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en donde R^3 es alquilo C_1-C_2.