

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 487**

51 Int. Cl.:

C07D 295/192 (2006.01)

C07C 69/612 (2006.01)

C07C 67/343 (2006.01)

C07C 45/68 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 69/738 (2006.01)

C07C 69/616 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2011** **E 11700418 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 2526081**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de ácido aril- y heteroarilacético**

30 Prioridad:

19.01.2010 US 296081 P

19.01.2010 EP 10151081

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

24.09.2015

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)

Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

HIMMLER, THOMAS;
GOOSSEN, LUKAS J. y
ZIMMERMANN, BETTINA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 546 487 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 derivados de ácido aril- y heteroarilacético

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos aril- y heteroarilacéticos y sus derivados mediante la reacción de derivados de ácido aril- y heteroarilborónico con ácidos α -haloacéticos o sus derivados en presencia de un catalizador de paladio, una base y un catalizador de transferencia de fase. Este procedimiento permite la preparación de numerosos ácidos aril- y heteroarilacéticos funcionalizados y sus derivados. Además, también es aplicable para la preparación de otros compuestos de α -arilcarbonilo.

Por lo general, los derivados de ácido fenilacético se preparan en síntesis de varias etapas que presentan generalmente una escasa tolerancia a grupos. La preparación puede realizarse, por ejemplo, a partir de acetofenonas a través de una reacción de Willgerodt-Kindler (véase, por ejemplo, H. E. Zaugg *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 70 (1948) 3224-8). Sin embargo, en este método se producen grandes cantidades de residuos que contienen azufre. Además, pueden aparecer uniones de azufre fácilmente volátiles que emiten un olor muy desagradable.

Otro método para la preparación de ácidos arilacéticos se basa en bromuros o cloruros de bencilo. Se preparan, por ejemplo, con cianuro de sodio los nitrilos correspondientes, que se saponifican a continuación. Los bromuros o cloruros de bencilo precisados pueden obtenerse, por ejemplo, mediante bromometilación o clorometilación de los compuestos aromáticos correspondientes. No obstante, a este respecto resulta desventajoso que no pueda descartarse la aparición de compuestos considerablemente carcinogénicos como bis(clorometil) éter o bis(bromometil) éter, de manera que, técnicamente, debe establecerse un elevado despliegue de seguridad. Además, la halometilación de compuestos aromáticos sustituidos da como resultado, en muchos casos, mezclas de isómeros.

La carbonilación de halogenuros de bencilo en presencia de alcoholes proporciona también ésteres de ácido fenilacético. La disponibilidad limitada anteriormente mencionada de halogenuros de bencilo y la necesidad de usar gas CO tóxico, dado el caso también a presión elevada, son otras desventajas de este procedimiento.

Ya se ha conocido también la cetilización de α -cloro-acetofenonas y el sometimiento posterior de los cetales a una reacción de transposición (C. Giordano *et al.*, Angew. Chem. 96 (1984) 413-9). La α -cloro-acetofenona se obtiene o bien mediante cloración de acetofenonas o bien directamente mediante una acilación de Friedel-Crafts de los compuestos aromáticos correspondientes con cloruro de cloroacetilo. Con ello vuelve a surgir la desventaja de que la acilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos sustituidos se desarrolla frecuentemente de manera no selectiva.

Otro método conocido para la preparación de ácidos fenilacéticos se compone de la diazotización de una anilina correspondiente en una primera etapa, la reacción del compuesto de diazonio obtenido con cloruro de vinilideno en la segunda etapa, y la reacción del compuesto tricloroetilo o dicloroetilo de bromuro obtenido de esta manera con agua o alcoholes en el ácido arilacético o sus ésteres en la tercera etapa (véase, por ejemplo, V.M. Naidan y A.V. Dombrovskii, Zhurnal Obshchei Khimii 34 (1984) 1469-73; EP-A-835243). No obstante, esta reacción proporciona, por regla general, buen rendimiento solo con tales anilinas, que llevan restos que retiran electrones en los aromáticos y en las cuales el grupo amino no está impedido estéricamente.

Además, se conoce la reacción de bromobencenos con derivados de ácido cloracético en presencia de cantidades estequiométricas de plata o cobre a 180-200 °C. La desventaja de este procedimiento es la elevada temperatura que descarta una aplicación en compuestos sensibles a la temperatura, el bajo rendimiento y la aplicación de cantidades estequiométricas de metales más costosos y difíciles volver a modificar.

La reacción de compuestos arilo de Grignard con derivados de ácido α -haloacético también da como resultado derivados de ácido fenilacético. No obstante, la desventaja es la tolerancia extremadamente limitada de los grupos funcionales por el uso de compuestos Grignard altamente reactivos de difícil manejo.

Igualmente, se han conocido derivados de ácido arilacético preparados por la reacción de halogenuros de arilo con malonatos de dialquilo en desalcoxycarbonilación simultánea (*Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5823-5). Sin embargo, esto tiene la desventaja de que se necesita como base carbonato de cesio costoso.

De manera alternativa a los procedimientos mencionados, también se describieron acoplamiento cruzados de halogenuros de arilo con reactivos de Reformatsky, enolatos de estaño, enolatos de cobre y otros enolatos o acetales de ceteno (véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 1627-1630; J. Organomet. Chem. 1979, 177, 273-281; Synth. Comm. 1987, 17, 1389-1402; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 3383-3384; J. Org. Chem. 1993, 58, 7606-7607; J. Chem. Soc. Perkin 1 1993, 2433-2440; J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 2507-2517; J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 4833-4835; J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473-78; J. Org. Chem. 1991, 56, 261-263, Heterocycles 1993, 36, 2509-2512, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8807-8810. Se encuentran resúmenes de estas reacciones en: Chem. Rev. 2010, 110, 1082-1146 y Angew. Chem. 2010, 122, 686-718). Sin embargo, la aplicabilidad de estos procedimientos es limitada. Así, los reactivos de Reformatsky y los acetales de ceteno son costosos en la presentación y manejo. El uso de compuestos de estaño resulta desfavorable por razones toxicológicas y el empleo de cantidades estequiométricas de cobre causa gastos considerables en la eliminación de residuos. El uso de

enolatos, por regla general, solo es posible si no está presente ningún otro grupo enolizable en la molécula. Por ejemplo, las cetonas están por ello descartadas como sustratos para los procedimientos de este tipo. También se conocen ciertos procesos electroquímicos (*Synthesis* 1990, 369-381; *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1748-1755), pero estos procedimientos resultan desfavorables debido al costoso control de reacción y a los escasos rendimientos espacio-tiempo.

Asimismo, se conoce un método para la preparación de derivados de ácido fenilacético mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre ácidos arilborónicos estables, de amplia difusión y fácil manejo, y bromoacetato de etilo (L.J.Gooßen, *Chem. Commun.* 2001, 660-70; DE-A-10111262). No obstante, este procedimiento no podía usarse hasta el momento para la preparación de derivados estéricamente exigentes, por ejemplo derivados de ácido fenilacético 2,6-disustituídos. En *Chem. Commun.* 2001, 660-70 se indica que también pueden reaccionar bien ácidos arilborónicos estéricamente impedidos en las condiciones allí descritas. Sin embargo, los ejemplos solo incluyen el ácido 2-tolilborónico como sustrato estéricamente impedido. No se describen ácidos arilborónicos limitados más estéricamente como, por ejemplo, ácidos 2,6-dialquilfenilborónicos. Experimentos propios (véase el ejemplo comparativo 1) prueban que los métodos anteriormente citados en estos casos solo proporcionan rendimientos no satisfactorios en derivados de ácido arilacético.

Todos los métodos conocidos hasta el momento para la preparación de derivados de ácido fenilacético sustituido estéricamente exigente presentan, por lo tanto, en parte, considerables deficiencias y desventajas que dificultan su aplicación. Puesto que, en general, los ácidos fenilacéticos, y entre ellos precisamente los sustituidos estéricamente exigentes, son productos semielaborados importantes, por ejemplo, para principios activos en la protección de las plantas, es necesario un método técnicamente sencillo y altamente eficiente para la preparación de tales compuestos.

De manera sorprendente, se descubrió ahora un procedimiento para la preparación de ácidos aril- y heteroarilacéticos y sus derivados de derivados de ácido aril- y heteroarilborónico y ácidos α -haloacéticos y sus derivados, que está caracterizado por que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, una fosfina, una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase.

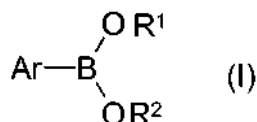
El descubrimiento de que la adición de un catalizador de transferencia de fase ejerce una influencia positiva sobre la selectividad de la reacción no era previsible y hace que el descubrimiento de este procedimiento sea especialmente sorprendente.

Mediante el empleo del catalizador de transferencia de fase es posible, por primera vez, cambiar la selectividad de manera significativa en beneficio del producto deseado. Especialmente, se suprime la formación de arenos durante la protodesborilación. Solo surgen escasos porcentajes de subproductos no deseados.

Además, la adición del catalizador de transferencia de fase consigue que pueda disminuirse considerablemente la cantidad necesaria de catalizador de paladio para una posible reacción completa. Esto hace que el procedimiento sea claramente más económico que los procedimientos conocidos conforme al estado de la técnica.

El procedimiento de acuerdo con la invención no está limitado a ácidos arilborónicos sustituidos estéricamente exigentes. También pueden someterse a reacción ácidos arilborónicos sustituidos diferentes en las condiciones de acuerdo con la invención con mejores rendimientos.

El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de compuestos de arilo y heteroarilcarbonilo está caracterizado por que se hacen reaccionar ácidos aril- o heteroarilborónicos de la fórmula (I)



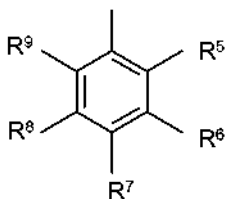
en la que

R^1 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,

R^2 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, representan un ciclo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido,

Ar representa el grupo



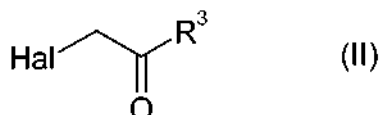
en el que

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 de forma independiente, iguales o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 dado el caso sustituido con halógeno, alcoxi C_1-C_6 , fenilo, $-CO$ -alquilo C_1-C_3 , $-COO$ -alquilo C_1-C_6 o $-COO$ -arilo C_6-C_{10} ,

el resto Ar también puede representar además un resto heteroaromático como 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo, o

el resto Ar también puede representar 1- o 2-naftilo,

con compuestos de α -halogenometil-carbonilo de la fórmula (II)



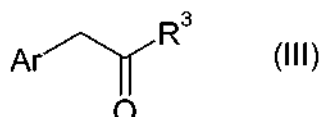
en la que

Hal representa halógeno,

R^3 representa hidroxilo, representa en cada caso alquilo C_1-C_8 dado el caso sustituido, alcoxi C_1-C_8 , fenilo, arilo, fenoxi o ariloxi, o representa $NR^4R^{4'}$,

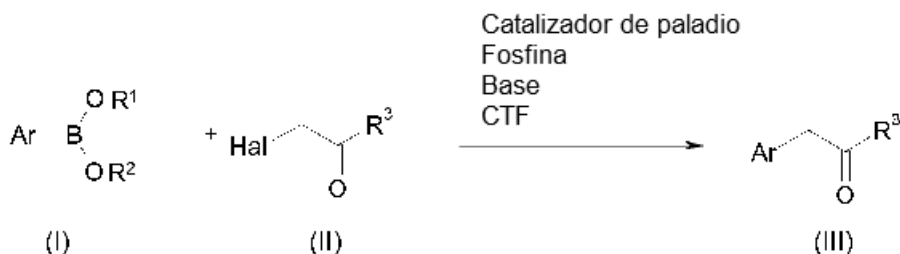
en el que R^4 y $R^{4'}$ de forma independiente, iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o fenilo dado el caso sustituido con alquilo C_1-C_3 , que puede estar sustituido con flúor o cloro, con nitro, ciano o di-alquilamino C_1-C_3 o, junto con el átomo de nitrógeno al que está unido, representan un ciclo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido,

en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina, una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase, usando dado el caso un disolvente orgánico para dar compuestos α -arilmetil-carbonilo de la fórmula (III)



en la que Ar y R^3 tienen el significado indicado anteriormente.

Esta reacción se ilustra mediante la siguiente ecuación de reacción:



CTF = catalizador de transferencia de fase

Se explican a continuación sustituyentes o intervalos preferentes de los restos expuestos en las fórmulas mencionadas anteriormente y a continuación:

R^1 representa preferentemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,

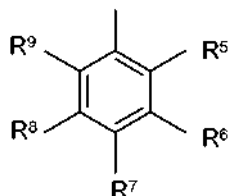
R^2 representa preferentemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , o

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, representan preferentemente alcanodiílo C_2-C_3 dado el caso sustituido con alquilo C_1-C_4 o arilo (especialmente fenilo),

R^3 representa preferentemente hidroxilo, alquilo C_1-C_4 dado el caso sustituido con flúor, alcoxi C_1-C_4 , representa en cada caso fenilo dado el caso sustituido, fenoxi, o representa NR^4R^4 ,

- 5 en el que R^4 y R^4 de forma independiente, iguales o diferentes, representan preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, n-propilo o fenilo dado el caso sustituido con metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , nitro, ciano, $N(\text{metilo})_2$, $N(\text{etilo})_2$, $N(n\text{-propilo})_2$, $N(i\text{-propilo})_2$ o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un ciclo de 5 o 6 saturado o insaturado, sustituido o no sustituido,

Ar representa preferentemente 1- o 2-naftilo o el grupo



- 10 en el que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 de forma independiente, iguales o diferentes, representan preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, representan alquilo C_1-C_4 dado el caso sustituido con flúor, alcoxi C_1-C_4 , fenilo, $-CO\text{-alquilo } C_1-C_3$, $-COO\text{-alquilo } C_1-C_4$ o $-COO\text{-arilo } C_6-C_8$,

- 15 Hal representa preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo.

R^1 representa de manera especialmente preferente hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo o n-propilo,

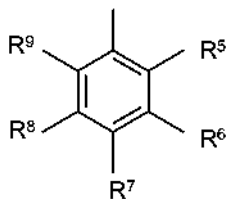
R^2 representa de manera especialmente preferente hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo o n-propilo, o

- 20 R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, representan de manera especialmente preferente alcanodiílo C_2 dado el caso sustituido de una a cuatro veces con metilo, alcanodiílo C_3 dado el caso sustituido de una a seis veces con metilo (se destacan $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$),

R^3 representa de manera especialmente preferente metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi o terc-butoxi, representa en cada caso fenilo dado el caso sustituido, o representa NR^4R^4 ,

- 25 en el que R^4 y R^4 de forma independiente, iguales o diferentes, representan de manera especialmente preferente hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, n-propilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 5 o 6 saturado, no sustituido,

Ar representa de manera especialmente preferente 1-naftilo o representa el grupo



en el que

- 30 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 de forma independiente, iguales o diferentes, representan de manera especialmente preferente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , metoxi, etoxi, fenilo, $-CO\text{-metilo}$, $-CO\text{-etilo}$, $-COO\text{-metilo}$, $-COO\text{-etilo}$ o $-COO\text{-fenilo}$,

Hal representa de manera especialmente preferente cloro, bromo o yodo.

R^1 representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno,

R^2 representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno,

- 35 R^3 representa de manera muy especialmente preferente metoxi, etoxi, terc-butoxi, fenilo o NR^4R^4 ,

en el que R^4 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un ciclo de 6 saturado, no sustituido,

- 40 Ar representa de manera muy especialmente preferente 1-naftilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-cloro-2,6-dimetilfenilo, 2,6-dietil-4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxycarbonilfenilo,

Hal representa de manera muy especialmente preferente bromo.

Las definiciones de restos o las explicaciones expuestas anteriormente en general o en intervalos de preferencia

pueden combinarse entre sí arbitrariamente, es decir, también entre los intervalos y los intervalos de preferencia respectivos. Son válidas para los productos finales así como para los productos intermedios de manera correspondiente.

- 5 Los ácidos borónicos de la fórmula (I) son conocidos en principio o pueden prepararse según métodos conocidos, por ejemplo a partir de los compuestos aromáticos de bromo, metal magnesio y éster trimetílico de ácido borónico correspondientes.

Dado el caso, los ácidos borónicos también pueden producirse *in situ* mediante reacción de los halogenuros de arilo o halogenuros de heteroarilo correspondientes o bien con un compuesto de diboro o bien un borano en presencia de un catalizador de paladio de acuerdo con el estado de la técnica.

- 10 Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos en principio o pueden prepararse según métodos conocidos.

- Como bases se usan, en el procedimiento de acuerdo con la invención, bases inorgánicas como hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, óxidos alcalinos o alcalinotérreos, fosfatos alcalinos o alcalinotérreos, hidrogenofosfatos alcalinos o alcalinotérreos, fluoruros alcalinos o alcalinotérreos o hidrogenofluoruros alcalinos o alcalinotérreos. Preferentemente se usan fosfatos alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos o fluoruros alcalinos y alcalinotérreos y de manera especialmente preferente se usan fluoruro de potasio, carbonato de potasio y fosfato de potasio. Se destaca fluoruro de potasio.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se usan de 1 a 10 equivalentes de la base respectiva. Preferentemente se usan 2-7 equivalentes de la base.

- 20 Como catalizadores de paladio se usan, en el procedimiento de acuerdo con la invención, sales de paladio(II) como por ejemplo cloruro de paladio, bromuro de paladio, yoduro de paladio, acetato de paladio o acetilacetato de paladio, que pueden estabilizarse dado el caso mediante otros ligandos como por ejemplo alquitrilos, o especies de Pd(0) como paladio sobre carbón activado, Pd(PPh₃)₄, bis(dibencilidenacetona)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio. Resultan preferentes bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de paladio, bromuro de paladio y acetato de paladio; se destaca el bis(dibencilidenacetona)paladio.

La cantidad de catalizador de paladio usado en el procedimiento de acuerdo con la invención es del 0,001 al 5 por ciento en moles con respecto al ácido arilborónico usado. Preferentemente se usan del 0,005 al 3 por ciento en moles; resulta más preferentemente del 0,01 al 1 por ciento en moles.

- 30 Como ligandos de fosfina se usan, en el procedimiento de acuerdo con la invención, ligandos PR¹⁰R¹¹R¹², en los que los restos R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado, vinilarilo, arilarilo o heteroarilo de la serie piridina, pirimidina, pirrol, tiofeno o furano, que por su parte pueden estar sustituidos con otros sustituyentes de la serie alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado o arilo C₆-C₁, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado o arilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₈ halogenado lineal y ramificado o arilo C₆-C₁₀ halogenado, alquilo C₁-C₈ lineal y ramificado o ariloxycarbonilo C₆-C₁₀, alquilamino C₁-C₈ lineal y ramificado, dialquilamino C₁-C₈ lineal y ramificado, arilamino C₁-C₈, diarilamino C₁-C₈, formilo, hidroxilo, carboxilo, ciano y halógenos como F, Cl, Br y I.

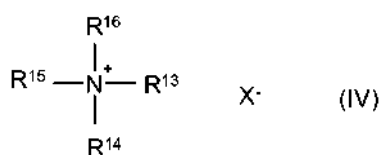
Ligandos de fosfina preferentes son trifenilfosfina, tri(1-naftil)fosfina y tri(o-tolil)fosfina. Se destacan tri(1-naftil)fosfina y tri(o-tolil)fosfina.

- 40 De manera alternativa, también pueden usarse complejos de paladio definidos que se produjeron previamente a partir de los ligandos anteriormente mencionados en una o varias etapas de procedimiento.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se usan 1-20 equivalentes molares de fosfina con respecto a la cantidad de paladio usada. Preferentemente se usan 1-4 equivalentes molares.

- 45 En el procedimiento de acuerdo con la invención se usa un catalizador de transferencia de fase de la serie de las sales de amonio cuaternario, las sales de fosonio cuaternario y las sales de metal, que están solubilizadas por su parte mediante éteres corona o criptandos.

Este catalizador de transferencia de fase tiene preferentemente la fórmula general (IV)



Los restos R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ representan de forma independiente, iguales o diferentes, alquilo C₁-C₂₈, alquilo C₁-C₂₈ dado el caso ramificado, arilo C₆-C₁₀ o bencilo.

El resto X representa halógeno, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato o acetato.

X representa preferentemente bromo, cloro, flúor, hidrogenosulfato, sulfato, fosfato y acetato.

- 5 Como tales catalizadores de transferencia de fase cabe mencionar, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio, yoduro de tetraetilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio y cloruro de metiltridecilamonio (Aliquat 336). Se destacan fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio y bromuro de benciltrietilamonio.

La cantidad de catalizador de transferencia de fase en el procedimiento de acuerdo con la invención está entre el 1 y el 50 por ciento en moles con respecto al ácido arilborónico. Preferentemente, las cantidades están entre el 5 y el 20 por ciento en moles.

- 10 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo a temperaturas de -20 °C a 200 °C, preferentemente de 0 °C a 150 °C y más preferentemente de 20 °C a 120 °C.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente o en sustancia. Preferentemente se trabaja en presencia de un disolvente. Los disolventes preferentes son hidrocarburos alifáticos saturados, hidrocarburos alicíclicos, hidrocarburos aromáticos, alcoholes, amidas, sulfóxidos, sulfonatos, nitrilos, ésteres o éteres.

- 15 Por ejemplo, pueden usarse como disolventes pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, tolueno, xileno, etilbenceno, mesitileno, dioxano, tetrahidrofurano, dibutil éter, metil-*t*-butil éter, diisopropil éter, dietilenglicol-dimetil éter, metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetato de metilo, acetato de etilo, *t*-butilacetato, dimetilformamida, dietilformamida, N-metilpirolidona, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrilo, propionitrilo o agua.

- 20 Se usan de manera especialmente preferente hidrocarburos aromáticos, amidas, ésteres y éteres. Se usan de manera muy especialmente preferente éteres.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo por lo general a presión normal, pero también puede llevarse a cabo a presión reducida o elevada.

- 25 Para aislar los ácidos aril- y heteroarilacéticos y sus derivados preparados de acuerdo con la invención se modifica la mezcla de reacción tras finalizar la reacción preferentemente por destilación y/o por extracción. Preferentemente, la mezcla de reacción se modifica por extracción y a continuación por destilación.

El procedimiento de acuerdo con la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, sin limitarse a ellos.

Ejemplo 1: Éster etílico de ácido 2,6-dimetilfenilacético

- 30 En un matraz de tres bocas de 25 ml con agitador magnético, condensador de reflujo y embudo de goteo se disponen 20 ml de tetrahidrofurano (THF), que se secó sobre un tamiz molecular. El THF se calienta por el paso de argón durante unos minutos hasta 50 °C y se enfría a continuación de nuevo hasta temperatura ambiente. Además, bajo argón se añaden ahora: 17,2 mg [0,03 mmol = 0,3 % molar] de bis(dibencilidenacetona)paladio, 27,4 mg de P(o-tolil)₃ (tri-*o*-tolilfosfina) [0,09 mmol], 2,91 g de fluoruro de potasio (secado sobre P₂O₅ a 140 °C), 272 mg [1 mmol = 10 % molar] de bromuro de benciltrietilamonio, 1,5 g [10 mmol] de ácido 2,6-dimetilfenil-borónico y 2,56 g [15 mmol] de éster etílico de ácido bromoacético. Esta mezcla se agita durante 24 horas en un flujo de argón ligero a reflujo. A continuación se filtra a través de un poco de Celite y las tortas del filtro se lavan tres veces con respectivamente 20 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se extraen por agitación con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se vuelve extraer dos veces con respectivamente 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan a continuación con 20 ml de solución NaCl acuosa saturada, se secan y se concentran. Se obtienen 2,16 g de un aceite que contiene según CG/EM además de 8,9 % de superficie de *m*-xileno 72,9 % de superficie de éster etílico de 2,6-dimetilfenilacético. Esto corresponde a un rendimiento de 81,9 % del teórico.

Ejemplo comparativo 1: Éster etílico de ácido 2,6-dimetilfenilacético

- 45 En un matraz de tres bocas de 25 ml con agitador magnético, condensador de reflujo y embudo de goteo se colocaron 20 ml de tetrahidrofurano (THF), que se secó sobre un tamiz molecular, y 0,36 ml de agua. Se calienta por el paso de argón durante unos minutos hasta 50 °C y se enfría a continuación de nuevo hasta temperatura ambiente. Además, bajo argón se añaden ahora: 17,2 mg [0,03 mmol = 0,3 % molar] de bis(dibencilidenacetona)paladio, 27,4 mg de P(o-tolil)₃ [0,09 mmol], 2,91 g de fluoruro de potasio (secado sobre P₂O₅ a 140 °C), 1,5 g [10 mmol] de ácido 2,6-dimetilfenilborónico y 2,56 g [15 mmol] de éster etílico de ácido bromoacético. Esta mezcla se agita durante 24 horas en un flujo de argón ligero a reflujo. A continuación se filtra a través de un poco de Celite y las tortas del filtro se lavan tres veces con respectivamente 20 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se extraen por agitación con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se vuelve extraer dos veces con respectivamente 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan a continuación con 20 ml de solución NaCl acuosa saturada, se secan y se concentran. Se obtienen 1,59 g de un

aceite que contiene según CG/EM además de 10,7 % de superficie de m-xileno 56,6 % de superficie de éster etílico de 2,6-dimetilfenilacético. Este corresponde a un rendimiento de 46,8 % del teórico.

Ejemplos 2 a 10

Descripción de ensayo general:

- 5 Se añaden el ácido borónico (1,00 mmol), Pd(dba)₂ (bis(dibencilidenacetona)paladio) (1,73 mg, 3,00 μ mol), tri-*o*-tolilfosfina (2,74 mg, 9,00 μ mol), bromuro de benciltrietilamonio (27,8 mg, 0,10 mmol) y fluoruro de potasio (174 mg, 3,00 mmol) en un vial de 20 ml bajo oxígeno del aire. El recipiente se cierra, se evacua tres veces y se vuelve a llenar con nitrógeno. Se añaden mediante agitación bromoacetato de etilo (167 mg, 166 μ l, 1,50 mmol) y 2 ml de THF (seco, desgasificado con argón). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 24 horas. Tras el tiempo de
- 10 reacción transcurrido se enfría, se añaden 50 μ l de *n*-tetradecano, se toman 0,25 ml de muestra, se lava en 3 ml de éster etilacético y 2 ml de agua, se toman 0,25 ml, mediante una pipeta con Celite/bas. Alox. se filtra y a continuación se analiza por CG.

- Tratamiento: La solución de reacción se filtra a través una combinación Celite/bas. Alox. (1:2). Las tortas del filtro se lavan con éster etilacético. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (5:1, hexano / éster etilacético, gel de sílice). Queda el producto.
- 15

Ejemplo 2: Éster etílico de ácido 2,4,6-trimetilfenilacético

- Se preparó éster etílico de ácido 2,4,6-trimetilfenilacético según las instrucciones de ensayo generales a partir de ácido 2,4,6-trimetilfenilborónico (164 mg, 1,00 mmol). Tras el tratamiento cromatográfico en columna (hexano/acetato de etilo, 5:1) se obtiene éster etílico de ácido 2,4,6-trimetilfenilacético como líquido incoloro con un
- 20 rendimiento de 62 % del teórico. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 6,89 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,27-2,37 (m, 9H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm; RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 171,9, 137,4, 136,8, 129,3, 129,2, 61,1, 35,6, 21,3, 20,6, 14,7 ppm; EM (70 eV), *m/z* (%): 206 (23) [M⁺], 160, (7), 133 (100), 105 (10) 91 (11); IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2978 (m), 2867 (w), 1732 (s), 1157 (m), 1031 (m) cm⁻¹.

Ejemplo 3: Éster etílico de ácido 4-acetilfenilacético

- 25 Se preparó éster etílico de ácido 4-acetilfenilacético según las instrucciones de ensayo generales a partir de ácido 4-acetilfenilborónico (164 mg, 1,00 mmol). Tras el tratamiento cromatográfico en columna (hexano/acetato de etilo, 5:1) se obtiene éster etílico de ácido 4-acetilfenilacético como sustancia sólida incolora con un rendimiento de 60 % del teórico. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,20-1,27 (m, 3H) ppm; RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ = 197,7, 170,8, 139,5, 136,0, 129,6,
- 30 128,6, 61,1, 41,3, 26,6, 14,2 ppm; EM (70 eV), *m/z* (%): 192 (100), 164 (16), 134 (14), 105 (19), 89 (11); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2981 (w), 1735 (s), 1682 (m), 1274 (m), 1178 (m) cm⁻¹, análisis elemental: (teórico): C = 69,89, H = 6,84, (exp): C = 69,95, H = 6,99. Punto de fusión: 55-56 °C.

Ejemplo 4: Éster etílico de ácido 4-cloro-2,6-dimetilfenilacético

- 35 Se preparó éster etílico de ácido 4-cloro-2,6-dimetilfenilacético según las instrucciones de ensayo generales a partir de ácido 4-cloro-2,6-dimetilfenilborónico (186 mg, 1,00 mmol). A este respecto, se usaron 290 mg [5 mmol] de KF y 418 mg [2,5 mmol] de bromoacetato de etilo. Tras el tratamiento cromatográfico en columna (hexano/acetato de etilo, 5:1) se obtiene éster etílico de ácido 4-cloro-2,6-dimetilfenilacético como líquido incoloro con un rendimiento de 68 % del teórico. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,02 (s, 2H), 4,13 (q, *J* = 0 7. Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 HZ, 3H) ppm; RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 170,8, 139,0, 132,2, 131,6, 130,3, 127,9, 113,6,
- 40 60,8, 35,0, 20,1, 14,2 ppm; EM (70 eV), *m/z* (%): 226 (22) [M⁺], 180 (9), 153 (100), 115 (17), 91 (11); IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2980 (m), 1733 (s), 1328 (w), 1155 (m), 1030 (m) cm⁻¹; análisis elemental: (teórico): C = 63,58, H = 6,67, (exp): C = 63,30, H = 6,78.

Ejemplo 5: Éster etílico de ácido 2,6-dietil-4-metilfenilacético

- 45 Se preparó éster etílico de ácido 2,6-dietil-4-metilfenilacético según las instrucciones de ensayo generales a partir de ácido 2,6-dietil-4-metilfenilborónico (186 mg, 1,00 mmol). A este respecto, se usaron 5,75 mg [0,01 mmol] de Pd(dba)₂ y 9,1 mg [0,03 mmol] de P(*o*-tolil)₃. Tras el tratamiento cromatográfico en columna (hexano/acetato de etilo, 5:1) se obtiene éster etílico de ácido 2,6-dietil-4-metilfenilacético como líquido incoloro con un rendimiento de 54 % del teórico. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,91 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,61-2,69 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,19-1,28 (m, 9H) ppm; RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 171,9, 143,0, 136,7, 127,2, 127,1, 60,6,
- 50 34,0, 26,4, 21,1, 15,1, 14,2 ppm; EM (70 eV), *m/z* (%): 234 (37) [M⁺], 161 (100), 147 (33), 133 (40), 119 (13); IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2966 (s), 1739 (s), 1458 (w), 1156 (m), 1032 (m) cm⁻¹; análisis elemental: (teórico): C = 76,88, H = 9,46, (exp): C = 75,85, H = 9,38.

Ejemplo 6: Éster etílico de ácido 1-naftalenacético

Se preparó éster etílico de ácido 1-naftalenacético según las instrucciones de ensayo generales a partir de ácido 1-naftalenborónico (172 mg, 1,00 mmol). Tras el tratamiento cromatográfico en columna (hexano/acetato de etilo, 5:1) se obtiene éster etílico de ácido 1-naftalenacético como líquido incoloro con un rendimiento de 77 % del teórico. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ = 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,23-1,27 (m, 3H) ppm; RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ = 171,7, 133,9, 132,2, 130,8, 128,8, 128,1, 128,0, 126,4, 125,8, 125,6, 123,9, 61,0, 39,4, 14,3 ppm; EM (70 eV), m/z (%): 214 (100) [M^+], 141 (34), 115 (45), 89 (9), 63 (6); IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3047 (w), 2981 (m), 1733 (s), 1173 (m), 1029 (m) cm^{-1} , análisis elemental: (teórico): C = 78,48, H = 6,59, (exp): C = 78,35, H = 6,86.

Ejemplo 7: Éster etílico de ácido 4-metoxifenilacético

Se preparó éster etílico de ácido 4-metoxifenilacético según las instrucciones de ensayo generales a partir de ácido 4-metoxifenilborónico (152 mg, 1,00 mmol). Tras el tratamiento cromatográfico en columna (hexano/acetato de etilo, 5:1) se obtiene éster etílico de ácido 4-metoxifenilacético como líquido incoloro con un rendimiento de 77 % del teórico. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,13-4,26 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 1,24-1,26 (m, 3H) ppm; RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 172,3, 159,1, 130,7, 126,7, 114,4, 61,1, 55,6, 40,9, 14,6 ppm; EM (70 eV), m/z (%): 194 (24) [M^+], 121 (100), 91 (8), 77 (10), 51 (4); IR (NaCl): ν = 2981 (m), 2836 (w), 1732 (s), 1513 (s), 1247 (m), 1032 (m) cm^{-1} ; análisis elemental: (teórico): C = 68,02, H = 7,27, (exp): C = 67,91, H = 7,18.

Ejemplo 8: Éster etílico de ácido 4-etoxicarbonilfenilacético

Se preparó éster 1,4-dietílico de ácido 1,4-fenildiácético según las instrucciones de ensayo generales de a partir ácido 4-etoxicarbonilfenilborónico (194 mg, 1,00 mmol). Tras el tratamiento cromatográfico en columna (hexano/acetato de etilo, 5:1) se obtiene éster 1,4-dietílico de ácido 1,4-fenildiácético como líquido amarillo con un rendimiento de 71 % del teórico. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ = 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,12-4,16 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 1,36-1,42 (m, 4H), 1,22-1,26 (m, 2H) ppm; RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ = 170,9, 166,4, 139,2, 130,2, 129,8, 129,4, 129,3, 127,2, 61,1, 61,0, 41,4, 14,4, 14,2 ppm; EM (70 eV), m/z (%): 237 (6) [M^+], 191 (39), 163 (100), 135 (39), 118 (13); IR (NaCl): ν = 2982 (m), 2938 (w), 1735 (s), 1718 (s), 1277 (s) cm^{-1} ; análisis elemental: (teórico): C = 66,09, H = 6,83, (exp): C = 65,98, H = 7,05.

Ejemplo 9: Éster etílico de ácido 2,6-dimetilfenilacético

Se preparó éster etílico de ácido 2,6-dimetilfenilacético según las instrucciones de ensayo generales usando 0,1 mmol de fluoruro de tetrabutilamonio en lugar de bromuro de benciltrietilamonio con un rendimiento de 63 % del teórico.

Ejemplo 10: Éster etílico de ácido 2,6-dimetilfenilacético

Se preparó éster etílico de ácido 2,6-dimetilfenilacético según las instrucciones de ensayo generales usando 0,1 mmol de acetato de tetrabutilamonio en lugar de bromuro de benciltrietilamonio con un rendimiento de 66 % del teórico.

Ejemplo 11: ω -(2,6-Dimetilfenil)acetofenona

Se añaden ácido 2,6-dimetilfenilborónico (151 mg, 1,01 mmol), ω -bromoacetofenona (299 mg, 1,50 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5,75 mg, 10,0 μmol), tri-*o*-tolilfosfina (10,0 mg, 32,9 μmol), bromuro de benciltrietilamonio (27,2 mg, 0,10 mmol) y fluoruro de potasio (323 mg, 5,56 mmol) en un frasco de 20 ml bajo oxígeno del aire. El recipiente se cierra, se evacua tres veces y se vuelve a llenar con nitrógeno. Se añaden mediante agitación 2 ml de THF (seco, desgasificado con argón). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 24 horas. Tras el tiempo de reacción transcurrido se enfría, se añaden 50 μl de n-tetradecano, se toman 0,25 ml de muestra, se lavan en 3 ml de éster etilacético y 2 ml de agua, se toman 0,25 ml, mediante una pipeta con Celite/bas. Alox. se filtra y a continuación se analiza por CG.

Tratamiento: La solución de reacción se filtra a través una combinación Celite/bas. Alox. (1:2). Las tortas del filtro se lavan con éster etilacético. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (5:1, hexano/éster etilacético, gel de sílice). Se obtiene ω -(2,6-dimetilfenil)acetofenona (106 mg, 0,473 mmol, 47 % del teórico).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 2,30 (s, 6H) ppm; RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 196,9, 137,4, 137,0, 133,1, 132,5, 128,7, 128,1, 128,0, 126,9, 39,7 ppm; EM (70 eV), m/z (%): 224 (11) [M^+], 119 (9), 106 (8), 105 (100), 91 (9), 77 (33), 51 (11); análisis elemental: (teórico): C = 85,68, H = 7,19, (exp): C = 85,39, H = 7,22; punto de fusión: 113-114 °C.

Ejemplo 12: N-(Fenilacetil)piperidina

Se colocan ácido bencenoborónico (122 mg, 1,00 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1,73 mg, 3,0 μmol), tri-1-naftalenfosfina

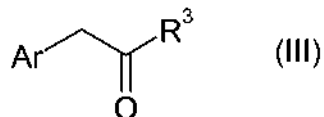
(3,71 mg, 9,00 μ mol), bromuro de benciltriethylamonio (27,2 mg, 0,10 mmol) y fluoruro de potasio (290 mg, 5,00 mmol) en un vial de 20 ml bajo oxígeno del aire. El recipiente se cierra, se evacua tres veces y se vuelve a llenar con nitrógeno. Se añaden mediante agitación N-(bromoacetil)-piperidina (309 mg, 1,50 mmol) y 2 ml de THF (seco, desgasificado con argón). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 24 horas. Tras el tiempo de reacción transcurrido se enfría, se añaden 50 μ l de n-tetradecano, se toman 0,25 ml de muestra, se lavan en 3 ml de éster etilacético y 2 ml de agua, se toman 0,25 ml, mediante una pipeta con Celite/bas. Alox. se filtra y a continuación se analiza por CG.

Tratamiento: La solución de reacción se filtra a través una combinación Celite/bas. Alox. (1:2). Las tortas del filtro se lavan con éster etilacético. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (1:2, hexano/éster etilacético, gel de sílice). Se obtiene N-fenilacetilpiperidina (169 mg, 0,714 mmol, 71 % del teórico).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ = 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,30-1,34 (m, 2H) ppm; RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ = 169,3, 135,5, 128,7, 126,6, 48,0, 47,3, 43,3, 42,9, 41,2, 31,0, 26,2, 25,5, 25,4, 24,3 ppm; EM (70 eV), m/z (%): 203 (44) [M^+], 112 (100), 91 (41), 84 (14), 69 (57), 65 (18), 41 (29).

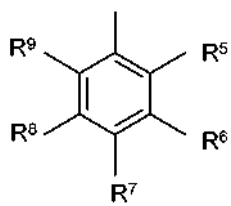
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III)



en la que

5 Ar representa el grupo



o

Ar representa un resto heteroaromático como 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo, o

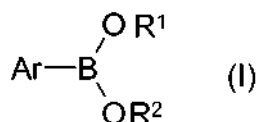
Ar representa 1- o 2-naftilo,

10 en la que R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ de forma independiente, iguales o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, -CO-alquilo C₁-C₃, -COO-alquilo C₁-C₆ o -COO-arilo C₆-C₁₀ dado el caso sustituidos con halógeno,

R³ representa hidroxilo, representa en cada caso alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, fenilo, arilo, fenoxi o ariloxi dado el caso sustituidos, o representa NR⁴R^{4'},

15 en el que R⁴ y R^{4'} de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o fenilo dado el caso sustituido con alquilo C₁-C₃, que puede estar sustituido con flúor o cloro, o con nitro, ciano o dialcamino C₁-C₃, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan un ciclo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido,

caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (I)



en la que

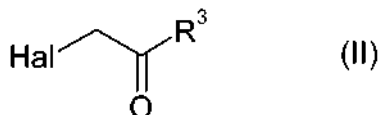
R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₈,

R² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₈, o

25 R¹ y R² junto con los átomos a los que están unidos representan un ciclo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido,

y Ar tiene los significados indicados anteriormente

con compuestos de la fórmula (II)



en la que

30 Hal representa halógeno,

y R³ tiene los significados indicados anteriormente

en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina, una base inorgánica y un catalizador de transferencia de fase, usando dado el caso un disolvente orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1,

35 **caracterizado porque**

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R² representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o

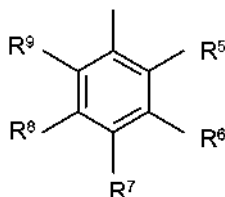
R¹ y R² junto con los átomos a los que están unidos representan alcanodiilo C₂-C₃ dado el caso sustituido con alquilo C₁-C₄ o arilo,

5 R³ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₄ dado el caso sustituido con flúor, alcoxi C₁-C₄, representa fenilo en cada caso dado el caso sustituido, fenoxi, o representa NR⁴R^{4'},

en donde R⁴ y R^{4'} de forma independiente, iguales o diferentes, representan hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, n-propilo o fenilo dado el caso sustituido con metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, nitro, ciano, N(metilo)₂, N(etilo)₂, N(n-propilo)₂, N(i-propilo)₂ o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un ciclo 5 o

10 6 saturado o insaturado, sustituido o no sustituido,

Ar representa 1- o 2-naftilo o representa el grupo



en donde

15 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ de forma independiente, iguales o diferentes, representan hidrógeno, flúor, cloro, representa alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fenilo, -CO-alquilo C₁-C₃, -COO-alquilo C₁-C₄ o -COO-arilo C₆-C₈ dado el caso sustituido con flúor,

Hal representa flúor, cloro, bromo o yodo.

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

20 R¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo o n-propilo,

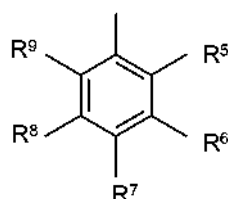
R² representa hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo o n-propilo, o

R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, representan alcanodiilo C₂ dado el caso sustituido de una a cuatro veces con metilo, alcanodiilo C₃ dado el caso sustituido de una a seis veces con metilo,

25 R³ representa metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi o terc-butoxi, representa en cada caso fenilo dado el caso sustituido, o representa NR⁴R^{4'},

en donde R⁴ y R^{4'} de forma independiente, iguales o diferentes, representan hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, n-propilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un ciclo de 5 o 6 saturado, no sustituido,

Ar representa 1-naftilo o el grupo



30 en el que
R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ de forma independiente, iguales o diferentes, representan hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, metoxi, etoxi, fenilo, -CO-metilo, -CO-etilo, -COO-metilo, -COO-etilo o -COO-fenilo,

35 Hal representa cloro, bromo o yodo.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

40 R³ representa metoxi, etoxi, terc-butoxi, fenilo o NR⁴R^{4'},

en donde R⁴ y R^{4'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un ciclo 6 saturado, no sustituido,

Ar representa 1-naftilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-cloro-2,6-dimetilfenilo, 2,6-dietil-4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxicarbonilfenil,

45 Hal representa bromo.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** como catalizadores de paladio se usan bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de paladio, bromuro de paladio o acetato de paladio.
6. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III), de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** como ligandos de fosfina se usan trifenilfosfina, tri(1-naftil)fosfina o tri(o-tolil)fosfina.
7. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III), de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** como bases se usan fluoruro de potasio, carbonato de potasio o fosfato de potasio.
8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (III), de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** como catalizadores de transferencia de fase se usan fluoruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, acetato de tetrabutilamonio, yoduro de tetraetilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio o cloruro de metiltridecilamonio.