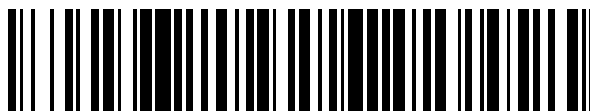


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 265**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 233/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2009 PCT/EP2009/003005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2009 WO09135598**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2009 E 09741817 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2280932**

54 Título: **Procedimiento de preparación de bifenilánilidas sustituidas**

30 Prioridad:

09.05.2008 EP 08155977
02.06.2008 US 130671 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2018

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

DOCKNER, MICHAEL;
RIECK, HEIKO;
MORADI, WAHED AHMED y
LUI, NORBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

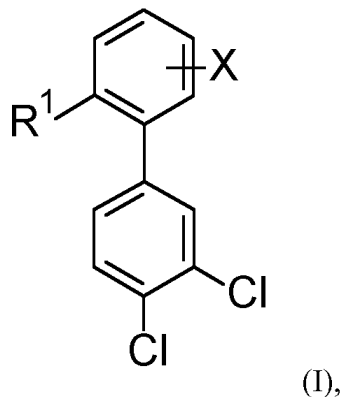
ES 2 655 265 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de bifenilánilidas sustituidas

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de bifenilánilidas sustituidas de la fórmula I



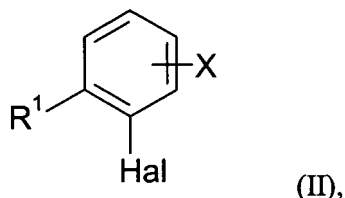
5 en la que

X es hidrógeno, flúor o cloro;

R¹ es -NH(CO)R³ o -N=CR⁴R⁵; y

R³, R⁴, R⁵, independientemente entre sí, representan hidrógeno, -CH₂-(C=O)CH₃, alquilo C₁-C₈, alquenilo que tiene hasta 8 átomos de carbono, alquinilo que tiene hasta 8 átomos de carbono o arilo C₆-C₁₈; o

10 R⁴, R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O o S; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



15 en la que Hal es halógeno y X es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base y de un catalizador de paladio seleccionado entre el grupo de:

sal de paladio en presencia de triarilfosfina o trialquilfosfina como un ligando complejo,

en un disolvente, con ácido di(3,4-diclorofenil)borónico,

donde las triarilfosfinas o trialquilfosfinas usadas pueden estar sustituidas.

20 Tsutomu Ishikawa y col., J. Org. Chem., Vol. 65, N° 26, 2000, 9143-9151 enseña la síntesis de 2-arilformanilidas fenólicas por acoplamiento de Suzuki entre ácidos arilborónicos protegidos y 2-bromoformanilida seguido de metilación y desprotección. Sin embargo, la presente invención no usa ácidos arilborónicos protegidos.

Tetrahedron Lett. 32, página 2277 (1991) establece que la reacción de acoplamiento entre ácido fenilborónico y clorobenceno con el uso del catalizador dicloruro de [1,4-bis(difenilfosfina)-butano]paladio (II) se desarrolla con un rendimiento de solo el 28 %.

25 El documento EP-A 0 888 261 desvela un procedimiento para preparar nitrobifenilos haciendo reaccionar cloronitrobenzenos con un ácido fenilborónico en presencia de un catalizador de paladio y de una base. En este procedimiento es necesaria una concentración de catalizador muy elevada.

30 Cada uno de los documentos WO 2006/092429 y WO 2007/138089 se refiere a un procedimiento para preparar bifenilos sustituidos por acoplamiento de ácidos difenilborónicos sustituidos con compuestos dihaloarilo en presencia de un catalizador de paladio. Los rendimientos de la reacción de acoplamiento descrita en esos documentos siguen siendo poco satisfactorios y puede observarse la formación de productos secundarios indeseables, tales como productos de deshalogenación, triarilos y bifenilos policlorados (PCB).

El documento US-B1-6 958 330 describe el acoplamiento de Suzuki de N-Boc-2-bromoanilina y 4-fluoro-2-metilfenilboronato pinacol éster en presencia de carbonato de potasio y tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0).

El documento DE 10 2006 036222 A1 describe el acoplamiento de Suzuki de aminas protegidas como sus derivados de amida en presencia de una base y Pd(PPh₃)₄.

- 5 Tsang, W.C.P. y col., J. Am. Chem. Soc., Vol. 127, N° 42 (2005), págs. 14560-14561 y Supporting Information S1-S19 describen la síntesis de bifenílanilidas sustituidas mediante acoplamiento de Suzuki en presencia de Pd(OAc)₂ y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo.

El documento DE 10 2004 041531 A1 desvela un procedimiento para la producción de aminas de bifenilo mediante intermediarios de anilideno de alquinilo que se someten a reacciones de Diels-Alder posteriores.

- 10 Por lo tanto, era un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento viable desde el punto de vista económico que pudiera implementarse a escala industrial para preparar selectivamente bifenílanilidas sustituidas con altos rendimientos.

Por consiguiente, se ha encontrado el procedimiento definido al principio.

- 15 Sorprendentemente, se ha descubierto que el acoplamiento de Suzuki de haluros de arilo sustituidos con amino puede realizarse en condiciones de reacción más moderadas, si el grupo amino del haluro de arilo está protegido con un grupo de protección. Por consiguiente, el procedimiento de acuerdo con la presente invención conduce a rendimientos superiores debido a una menor formación de productos secundarios.

Compuestos de organoboro

- 20 El compuesto de organoboro que se usa en el procedimiento de acuerdo con la presente invención es ácido di(3,4-diclorofenil)borónico.

Acoplamiento de Suzuki

De acuerdo con la presente invención, pueden obtenerse bifenílanilidas sustituidas de la fórmula I muy selectivas y con altos rendimientos.

- 25 Cuando el grupo amino del haluro de arilo de fórmula (II) está protegido con un grupo de protección, el acoplamiento de Suzuki puede realizarse en condiciones de reacción más suaves. Por consiguiente, la formación de productos secundarios indeseados, tales como productos de deshalogenación, triarilos y bifenilos policlorados (PCB) se reduce significativamente.

- 30 El grupo de protección, en este contexto, representa cualquier tipo de grupo químico que pueda usarse con el fin de modificar el grupo amino del haluro de arilo de fórmula (II) durante el acoplamiento de Suzuki y que pueda retirarse, después del acoplamiento, de la bifenílanilida sustituida de fórmula (I), por ejemplo, haciéndolo reaccionar con un ácido acuoso, dando de nuevo la amina original. Esta etapa se denomina desprotección.

Los grupos de protección que pueden emplearse generalmente para la protección de grupos amina se ejemplifican por los grupos:

- 35 grupo carbobenciloxi (Cbz) que se forma haciendo reaccionar una amina con cloroformiato de bencilo y una base débil. Se usa para proteger aminas de electrófilos. La amina protegida puede desprotegerse por hidrogenación catalítica o tratamiento con HBr. El grupo carbobenciloxi (Cbz) es conocido de la técnica anterior, por ejemplo, de Max Bergmann, Leonidas Zervas (1932). "Über ein allgemeines Verfahren der Peptid-Synthese". Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 65 (7): 1192-1201, doi:10.1002/cber.19320650722 o J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, "Organic Chemistry", Oxford University Press, 2001. Grupo terc-butiloxicarbonilo (BOC), que es un reactivo usado ampliamente en síntesis orgánica y bien conocido en la técnica anterior, por ejemplo, de Wakselman, M. "Di-t-butyl Dicarboxylate" en Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Ed: L. Paquette) 2004, J. Wiley & Sons, New York. Este éster de carbonato reacciona con aminas para dar N-terc-butoxicarbonilo o los denominados reactivos de t-BOC. Estos derivados no se comportan como aminas, lo que permite la realización de ciertas transformaciones posteriores que de otro modo habrían afectado al grupo funcional de amina. El t-BOC puede retirarse después de la amina usando ácidos. Por lo tanto, t-BOC sirve como un grupo protector, por ejemplo, en síntesis de péptidos en fase sólidas. Es estable con la mayoría de las bases y nucleófilos. El grupo Boc puede añadirse a la amina en condiciones acuosas usando dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base, tal como bicarbonato sódico. La protección de la amina también puede realizarse en solución de acetonitrilo usando 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como base. La retirada del t-BOC en los aminoácidos puede realizarse con ácidos fuertes, tales como ácido trifluoroacético puro o en diclorometano, o con HCl en metanol.
- 50

Grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) que es un grupo protector usado ampliamente que se retira generalmente del extremo N de un péptido en la síntesis iterativa de un péptido a partir de unidades aminoácídicas. La ventaja de Fmoc es que se escinde en condiciones básicas muy suaves (por ejemplo, piperidina), pero es estable en

condiciones ácidas. Esto permite que se usen grupos protectores lábiles para ácidos suaves que son estables en condiciones básicas, tales como grupos Boc y bencilo, en las cadenas laterales de restos aminoácídicos del péptido diana. Esta estrategia de grupos protectores ortogonales es común en la técnica de la síntesis orgánica.

- 5 Bases de Schiff (RR'C=N-R') que se obtienen haciendo reaccionar el grupo amino con un aldehído o cetona. La retirada del grupo protector de base de Schiff puede realizarse, por ejemplo, por tratamiento ácido, por hidrogenación con Pd/C/hidrógeno como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 5688 o con hidrazina en etanol como se describe en J. Chem. Soc. C, 1969, 1758. Preferentemente, se usan cetonas, tales como acetona, benzofenona o pinacolona o aldehídos, tales como formaldehído, acetaldehído o benzaldehído.

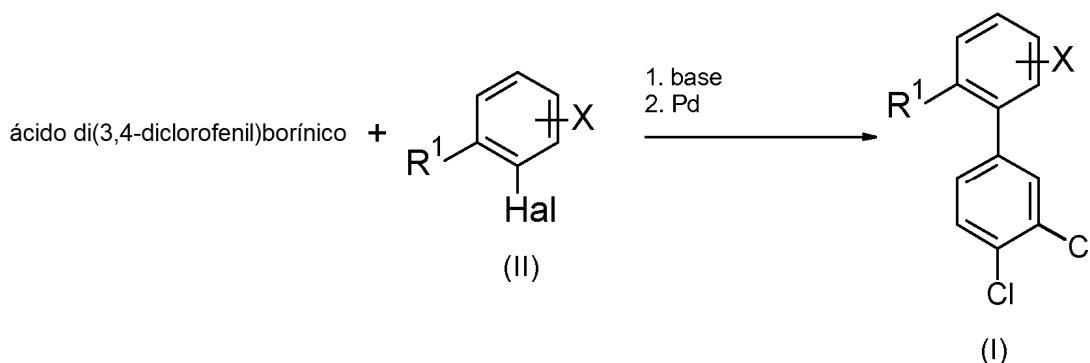
- 10 Los grupos acetilamino y acetacetilamino se obtienen haciendo reaccionar el grupo amino con ácido acético o con ésteres del ácido acetacético. La retirada de los grupos puede realizarse por tratamiento ácido. En una realización de la presente invención, el grupo amino del haluro de arilo de fórmula (II) se protege con una base de Schiff, con un grupo acetamino o con un grupo acetacetilamino.

En otra realización de la invención, los bifenilos sustituidos preparados por el presente procedimiento tienen los siguientes sustituyentes, en cada caso tanto de forma individual como en combinación.

- 15 R¹ es -NH(CO)CH₃;
X es hidrógeno, flúor, cloro, más preferentemente flúor.

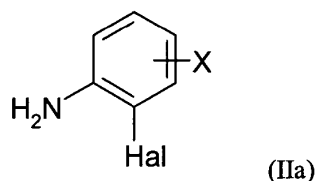
El posterior acoplamiento cruzado de Suzuki catalizado homogéneamente se realiza de acuerdo con el esquema 2.

Esquema 2



- 20 Son ejemplos de haluros de arilo de fórmula II que pueden usarse de acuerdo con la presente invención N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-bromofenil)acetamida, N-(2-clorofenil)acetamida, 2-bromo-N-(propan-2-ilideno)anilina, 2-cloro-N-(propan-2-ilideno)anilina, 2-bromo-4-fluoro-N-(propan-2-ilideno)anilina, 2-cloro-4-fluoro-N-(propan-2-ilideno)anilina, N-(2-clorofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida.

- 25 Los compuestos de acuerdo con formula (II) pueden prepararse por reacción de las anilinas de fórmula (IIa) con ácidos carboxílicos, aldehídos o cetonas.



- 30 Se usa el compuesto (II), basándose en el compuesto de organoboro (III) (equivalentes de boro), normalmente en una cantidad equimolar, preferentemente con un exceso de hasta el 20 por ciento, en particular con un exceso de hasta el 50 por ciento, lo más particular con un exceso de hasta el 100 por ciento.

Son ejemplos de combinaciones de compuestos (II) y ácido di(3,4-diclorofenil)borínico de acuerdo con la presente invención:

el compuesto (II) es N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida o 2-bromo-4-fluoro-N-(propan-2-ilideno)anilina y el compuesto de organoboro es ácido di(3,4-diclorofenil)borínico.

El compuesto (II) es N-(2-bromofenil)acetamida o 2-bromo-N-(propan-2-ilideno)anilina y el compuesto de organoboro es ácido di(3,4-diclorofenil)borínico.

Las bases usadas pueden ser bases orgánicas, por ejemplo, aminas terciarias. Se da preferencia al uso de, por ejemplo, trietilamina o dimetilciclohexilamina. Las bases usadas son preferentemente hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, carbonatos ácidos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinotérreos, hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinotérreos, en una mezcla y, en particular, individualmente. Son bases particularmente preferidas hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos y carbonatos ácidos de metales alcalinos. Son bases especialmente preferidas hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico e hidróxido potásico, y también carbonatos de metales alcalinos y carbonatos ácidos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico. La base se usa en el procedimiento de acuerdo con la invención preferentemente con una fracción del 100 a 500 % en moles, más preferentemente del 150 al 400 % en moles, basándose en la cantidad de ácido di(3,4-diclorofenil)borínico. Son catalizadores de paladio adecuados sales de paladio en presencia de ligandos complejos. Los ligandos complejos adecuados son triarilfosfinas y trialquilfosfinas, que pueden estar opcionalmente sustituidas en los anillos de arilo, tales como trifenilfosfina (TPP), di-1-adamantil-n-butilfosfina o tri-terc-butilfosfina (TtBP).

La reactividad de los ligandos complejos puede mejorarse añadiendo una sal de amonio cuaternario, tal como bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB) (véase, por ejemplo, D. Zim y col., *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8199). Si se requiere, la solubilidad en agua de los complejos de paladio puede mejorarse con diversos sustituyentes, tales como grupos ácido sulfónico o sal sulfonato, grupos ácido carboxílico o sal carboxilato, ácido fosfónico, grupos sal fosfonio o fosfonato, peralquilamonio, hidroxilo y grupos poliéter. En las sales de paladio que se usan en presencia de ligandos complejos, el paladio está presente normalmente en los dos estados de oxidación positivos. Se da preferencia particular al uso de cloruro de paladio, acetato de paladio o cloruro de bisacetoneitrilopaladio. Se da preferencia particular al uso de cloruro de paladio.

En general, de 6 a 60, preferentemente de 15 a 25, equivalentes de los ligandos complejos mencionados anteriormente, en particular trifenilfosfina y tri-terc-butilfosfina, se combinan con un equivalente de la sal de paladio.

El documento EP-A 0 888 261 describe el uso de 2 a 6 equivalentes de trifenilfosfina por equivalente del catalizador de paladio. El uso de grandes excesos de ligando se ha visto generalmente en la bibliografía como una desventaja, ya que se espera que dé como resultado la inactivación del complejo catalíticamente activo (véase, por ejemplo, J. Hassan y col., *Chem. Rev.* 2002, 102, 1359). Por lo tanto, fue sorprendente que este elevado uso de trifenilfosfina junto con el uso reducido de catalizador condujera a un aumento en el rendimiento global del procedimiento de la presente invención y, por consiguiente, a una mejora en la viabilidad económica.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, el catalizador de paladio se usa con una baja fracción del 0,001 al 1,0 % en moles, preferentemente del 0,005 al 0,5 % en moles o del 0,01 al 0,5 % en moles y en particular del 0,005 al 0,05 % en moles, basándose en la cantidad de compuesto (II).

El uso reducido de una sal de paladio, junto con un elevado uso de un ligando complejo, constituye una ventaja significativa en cuanto al coste de este procedimiento sobre los procedimientos de la técnica anterior.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse en un sistema bifásico compuesto por una fase acuosa y una fase sólida, es decir, el catalizador. En ese caso, la fase acuosa también puede comprender un disolvente orgánico soluble en agua además de agua.

Los disolventes orgánicos útiles para el procedimiento de acuerdo con la invención son éteres, tales como dimetoxietano, éter dimetilico de dietilenglicol, tetrahydrofurano, dioxano y terc-butil metil éter, hidrocarburos, tales como n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilenglicol, 1-butanol, 2-butanol y terc-butanol, cetonas, tales como acetona, etil metil cetona e isobutil metil cetona, amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, en cada caso individualmente o en una mezcla.

Los disolventes preferidos son éteres, tales como dimetoxietano, tetrahydrofurano y dioxano, hidrocarburos, tales como ciclohexano, tolueno y xileno, alcoholes, tales como etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y terc-butanol, en cada caso individualmente o en una mezcla. En una variante particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, se usan agua, uno o más disolventes insolubles en agua y uno o más disolventes solubles en agua, por ejemplo, mezclas de agua y dioxano, o agua y tetrahydrofurano, o agua, dioxano y etanol, o agua, tetrahydrofurano y metanol, o agua, tolueno y tetrahydrofurano, preferentemente agua y tetrahydrofurano, o agua, tetrahydrofurano y metanol.

La cantidad total de disolvente es normalmente de 3000 a 500 g y preferentemente de 2000 a 700 g, por mol del compuesto (II).

Apropiadamente, el procedimiento se realiza añadiendo el compuesto (II), ácido di(3,4-diclorofenil)borínico, la base y

la cantidad catalítica del catalizador de paladio a una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos inertes, y agitando a una temperatura de 20 °C a 100 °C, preferentemente de 50 °C a 90 °C, más preferentemente de 60 °C a 80 °C, durante un periodo de 1 a 50 horas, preferentemente de 2 a 24 horas.

5 Dependiendo del disolvente y la temperatura usados, se establece una presión de 1 bar a 6 bar, preferentemente de 1 bar a 4 bar. Se da preferencia a realizar la reacción en agua y tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en un aparato convencional adecuado para estos procedimientos. Cuando se completa la reacción, el catalizador de paladio obtenido en forma de un sólido se retira, por ejemplo por filtración, y el producto en bruto se libera del disolvente o de los disolventes. En el caso de productos que no son completamente solubles en agua, los catalizadores de paladio o ligandos complejos solubles en agua se retiran totalmente del producto en bruto en la fase de separación del agua. Posteriormente, puede realizarse una purificación adicional por procedimientos que son conocidos para los expertos en la materia y apropiados para el producto particular, por ejemplo, por 10 recristalización, destilación, sublimación, fusión por zonas, cristalización en fase fundida o cromatografía.

Por el procedimiento de acuerdo con la invención, es posible preparar, por ejemplo:

15 3',4'-dicloro-5-fluoro-N-(propan-2-ilideno)bifenil-2-amina, 3',4'-dicloro-N-(propan-2-ilideno)bifenil-2-amina, N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida y N-(3',4'-dicloro-bifenil-2-il)acetamida.

El procedimiento de acuerdo con la invención proporciona los compuestos I con rendimientos que varían de muy altos a cuantitativos y con una muy buena pureza. Los bifenilos sustituidos que pueden obtenerse por el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuados como precursores para principios activos (fungicidas) de protección de cultivos (véase el documento WO 03/070705). En la mayoría de los casos, el grupo de protección de amina se retirará antes de convertir adicionalmente las aminas. 20

Ejemplos de Preparación

1. Preparación de ácido (3,4-diclorofenil)borónico (comparación)

Se añadieron 100 kg de tetrahidrofurano y 6 kg de limaduras de magnesio a un recipiente de reacción en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se cargaron 10-20 kg de bromo(3,4-diclorofenil)magnesio que se habían preparado recientemente antes del uso y, posteriormente, 15 kg de una solución al 18 % de 4-bromo-1,2-diclorobenceno en THF. Cuando se observó exotermia, se continuó la adición de la solución de 4-bromo-1,2-diclorobenceno (293 kg) manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. 25

Después de enfriar la mezcla de reacción a -10 °C, a la mezcla de reacción se le añadieron 25 kg de borato de trimetilo. Después de 30 minutos de post-agitación, la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante dos horas a esta temperatura. 30

A la mezcla de reacción se le añadieron 230 kg de ácido sulfúrico al 10 %, manteniendo la temperatura en un intervalo de -10 °C a -5 °C. Después de que terminara la adición, la mezcla se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante dos horas. Se cargaron 400 kg de agua. La fase acuosa se retiró por separación.

35 Se obtuvo ácido (3,4-diclorofenil)borónico con un rendimiento del 70-80 % que se determinó mediante análisis por HPLC de la fase orgánica. Esta fase puede usarse directamente en la siguiente etapa de acoplamiento cruzado de Suzuki.

2. Síntesis de ácido bis(3,4-diclorofenil)borónico

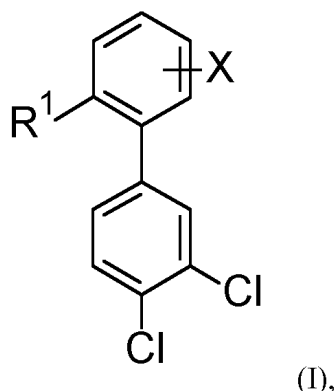
A un matraz seco se le añadió tribromoborano en DCM (13 ml, 13 mmol, 1 M). Esta solución se enfrió a -62 °C y a la solución fría se le añadió gota a gota bromo(3,4-diclorofenil)magnesio (50 ml, 25 mmol, 0,5 M en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM y se hidrolizó mediante la adición lenta de HCl IN. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 25 % como eluyente, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido 40 (3,34 g, 10,4 mmol, rendimiento del 80 %).

3. Síntesis de N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida

En una atmósfera de argón, una suspensión de N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida (1,00 g, 4,27 mmol), ácido bis(3,4-diclorofenil)borónico (0,685 g, 2,14 mmol), carbonato potásico (1,03 g, 7,44 mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (1,5 mg, 5 mmol) y Pd(acac)₂ (1,6 mg, 55 mmol) en 8 ml de agua y 2 ml de 1-butanol se calentó a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante aproximadamente 13 h, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl IN. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío. Después del secado, se obtuvieron 1,22 g de material en bruto (pureza por CG-EM del 80,5 %, rendimiento del 77 %). 50

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de bifenilánilidas sustituidas de la fórmula I



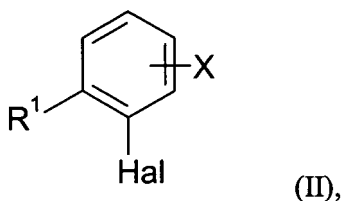
X es hidrógeno, flúor o cloro;

5 R¹ es -NH(CO)R³ o -N=CR⁴R⁵; y

R³, R⁴, R⁵, independientemente entre sí, representan hidrógeno, -CH₂-(C=O)CH₃, alquilo C₁-C₈, alqueno que tiene hasta 8 átomos de carbono, alquínilo que tiene hasta 8 átomos de carbono o arilo C₆-C₁₈; o

R⁴, R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que Hal es halógeno y X es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base y de un catalizador de paladio seleccionado entre el grupo de:

15 sal de paladio en presencia de triarilfosfina o trialquilfosfina como un ligando complejo, en un disolvente, con ácido di(3,4-diclorofenil)borínico, donde las triarilfosfinas o trialquilfosfinas usadas pueden estar sustituidas.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto (II) se selecciona entre el grupo que consiste en N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida, N-(2-cloro-4-fluorofenil)-acetamida, N-(2-bromofenil)acetamida, N-(2-clorofenil)acetamida, N-(2-clorofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, N-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, 2-bromo-N-(propan-2-ilideno)anilina, 2-cloro-N-(propan-2-ilideno)anilina, 2-bromo-4-fluoro-N-(propan-2-ilideno)anilina, 2-cloro-4-fluoro-N-(propan-2-ilideno)anilina.

20

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal del catalizador de paladio usada es cloruro de paladio, acetato de paladio o cloruro de bisacetanitrilopaladio.

25 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa un catalizador de paladio para el que se usan de 6 a 60 equivalentes de trifenilfosfina por equivalente de la sal de paladio.

5. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que se usa del 0,001 al 1,0 % en moles del catalizador de paladio, en base a en la cantidad de compuesto (II).

30 6. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción se realiza a una temperatura de 20 a 80 °C.

7. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción se realiza en una mezcla de agua y un disolvente orgánico.

8. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente orgánico usado es éter.