

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 026**

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: **29.07.2013 PCT/EP2013/065925**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14019995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013 E 13742231 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2880013**

54 Título: **Procedimiento de preparación de bifenilos sustituidos mediante activación C-H**

30 Prioridad:

**02.08.2012 EP 12179058**

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

**11.09.2018**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)**

**Alfred-Nobel-Straße 50**

**40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**RIEDRICH, MATTHIAS;**

**RODEFELD, LARS y**

**VOLZ, FRANK**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

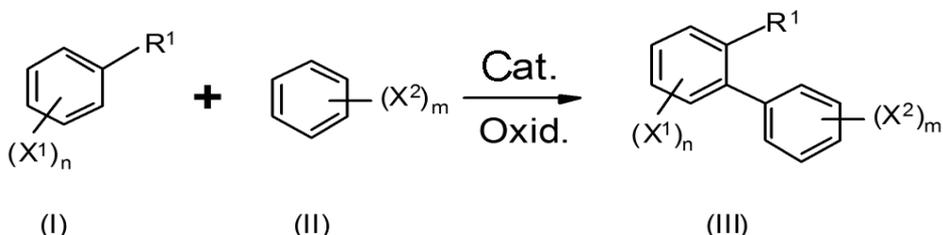
ES 2 681 026 T3

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 bifenilos sustituidos mediante activación C-H

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de preparación de bifenilos sustituidos de fórmula (III) mediante la reacción de arenos de fórmula (I) con arenos de fórmula (II) en presencia de un catalizador de metal de transición y de al menos un agente oxidante.



Los compuestos de biarilo, especialmente compuesto de bifenilo, tienen importancia industrial como intermedios de productos químicos finos para productos farmacéuticos, abrillantadores ópticos y productos agroquímicos.

Se sabe que pueden obtenerse bifenilos sustituidos mediante acoplamientos de Suzuki. Para este fin, sin embargo, se requieren ácidos borínicos/borónicos caros con haloarenos como compuestos de partida, acoplándose estos uno a otro en presencia de catalizador de metal de transición; véase el documento WO 2011/023324 A1. Recientemente, la síntesis de bifenilos mediante activación C-H directa doble se ha desarrollado como una alternativa atractiva a los procedimientos de síntesis existentes (por ejemplo, la reacción de Suzuki). En este procedimiento, los arenos que portan un grupo director se hacen reaccionar con arenos en presencia de catalizadores de metales de transición y/o reactivos de activación adecuados. Se pueden encontrar artículos de revisión de este tema, por ejemplo, por Charles S. Yeung, Vy M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215-1292. Se ofrece una revisión de acoplamiento arilo-arilo catalizado por Pd mediante activación C-H por Shu-Li You y Ji-Bao Xia, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 165-194. Puede encontrarse una revisión de acoplamientos cruzados oxidativos de arenos por James A. Ashenurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540-548. La ventaja particular de la activación C-H doble directa es la sostenibilidad potenciada en comparación con los procedimientos de síntesis existentes (por ejemplo, la reacción de Suzuki). No se requieren asociados de acoplamiento pre-funcionalizados, como consecuencia de lo cual el número de etapas de reacción y de residuos se reducen.

No obstante, en este tipo de reacción existen también múltiples dificultades, por ejemplo termodinámica desfavorable, la reactividad generalmente baja de enlaces C-H y problemas de selectividad (funcionalización de un enlace C-H en presencia de otros enlaces C-H y la competencia entre heteroacoplamiento y homoacoplamiento). En los acoplamientos arilo-arilo catalizados con Pd mediante activación C-H doble descritos en la técnica anterior, las descripciones, por ejemplo, por Gordon Brasche, Jorge García-Fortanet, Stephen L. Buchwald en *Org. Lett.* **2008**, *10*(11), 2207-2210 están restringidas a la reacción de anilidas con arenos ricos en electrones (que contienen sustituyentes donantes de electrones tales como Me, OMe, etc.). Así como el catalizador de paladio, el DMSO en combinación con oxígeno puro, y también el TFA en combinación con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, se usan en este caso como reactivos de activación o agentes oxidantes adicionales. Los compuestos aromáticos pobres en electrones (que contienen sustituyentes aceptores de electrones tales como F, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Cl, etc.) se consideran demasiado poco reactivos y pueden hacerse reaccionar, por lo tanto, con anilidas en estas condiciones de reacción solo con grandes dificultades, en caso de que se pueda.

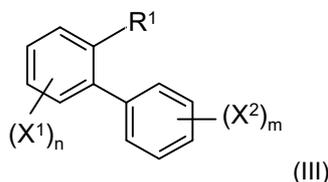
Bi-Jie Li, Shi-Liang Tian, Zhao Fang, y Zhang-lie Shi, en *Angew. Chem.*, **2008**, *47*, 1115-1118, divulgan procedimientos con activación C-H múltiple para la preparación de moléculas biológicamente activas, careciendo el procedimiento de compuestos de organohalógeno y organometálicos. Por ejemplo, se divulga un procedimiento para la orto-arilación catalizada con paladio de acetanilida con orto-xileno usando O<sub>2</sub> como agente oxidante y PrOH como disolvente (Tab. 1, N° 6) También se divulga el acoplamiento de un areno pobre en electrones (fluorobenceno) con N-acetil tetrahidroquinolina (Tab. 2, N° 8) No obstante, se requirió una cantidad significativamente superior de catalizador para ello, la reacción no fue estereoselectiva y el rendimiento fue solo del 48 %.

Joanna Wencel-Delord, Corinna Nimphius, Frederic W. Patureau y Frank Glorius describen, en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2247-2251, un acoplamiento arilo-arilo deshidrogenante catalizado con Rh que permite el uso de compuestos aromáticos pobres en electrones. Hasta la fecha, no obstante, estas conversiones mediante activación C-H se han realizado solo con benzamidas como asociados de acoplamiento directores. Los aditivos o agentes de oxidación usados en este caso fueron PivOH y CsOPiv, y también AgSbF<sub>6</sub> y Cu(OAc)<sub>2</sub>. El uso de anilidas en la reacción con arenos pobres en electrones (que contienen sustituyentes aceptores de electrones, por ejemplo F, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Cl, etc) no ha sido posible hasta la fecha en los procedimientos descritos anteriormente de la técnica anterior.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento novedoso de preparación de bifenilos pobres en electrones, especialmente aquellos sustituidos con una pluralidad (2, 3 o 4) de átomos de

halógeno, que no tengan las desventajas de los procedimientos conocidos, en particular la necesidad de unidades de síntesis no económicas tales como los reactantes mencionados anteriormente.

Este objeto se logra mediante un procedimiento de preparación de bifenilos sustituidos de fórmula (III)



5 donde

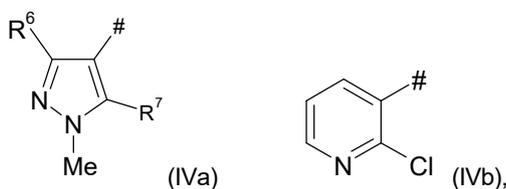
X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de flúor y cloro;

n se selecciona de 0 y 1;

m se selecciona de 1, 2 y 3;

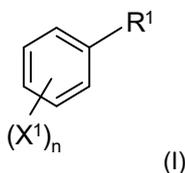
R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -NHR<sup>2</sup>, -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup> y -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

10 R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineales o ramificados, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>, grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



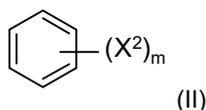
donde, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando R<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso,

15 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado y un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno; mediante la reacción de arenos de fórmula (I)



donde

20 R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> y n corresponden a las definiciones anteriores con arenos de fórmula (II)



donde

X<sup>2</sup> y m corresponden a las definiciones anteriores,

25 realizándose la reacción en presencia de un catalizador de metal de transición, de al menos un agente oxidante, hasta diez, preferentemente hasta cinco y más preferentemente hasta tres aditivos y en un disolvente.

30 Esta forma de lograr el objeto de la invención es sorprendente con respecto a la técnica anterior. Por ejemplo, Joanna Wencel-Delord y col., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2247-2251 describen un acoplamiento arilo-arilo deshidrogenante catalizado con Rh que permite el uso de compuestos aromáticos pobres en electrones. Hasta la fecha, no obstante, estas conversiones mediante activación C-H se han realizado solo con benzamidas como asociados de acoplamiento directores. Los arenos de fórmula (I) usados como reactantes en la presente invención tienen una situación electrónica diferente en comparación con benzamidas. No es posible necesariamente asumir un efecto dirigido a orto comparativamente bueno, tal como ocurre en la reacción de benzamidas, y no debe confundirse con el efecto +/I o +/-M en sustituciones aromáticas nucleófilas, para los arenos de fórmula (I) usados

como reactivos en el procedimiento según la invención. Ejemplos típicos de grupos orientadores a orto pueden encontrarse en Eric J.-G. Anctil y Victor Snieckus en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2ª edición 2004*, 761-813, eds.: A. de Meijere y F. Diederich, WILEY-VCH Verlag GmbH & KGaA, Weinheim (esquema 14-2, página 762). En dicho documento, las benzamidas se mencionan explícitamente como grupos orientadores a orto, pero no las anilidas correspondientes.

En el contexto de la presente invención, el término "halógenos" incluye, a menos que se defina de forma diferente, elementos seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, dando preferencia a flúor, cloro y bromo y preferencia particular a flúor y cloro.

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar monosustituidos o polisustituidos, pudiendo ser los sustituyentes, en el caso de polisustituciones, iguales o diferentes.

Los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno se seleccionan, por ejemplo, de trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>), difluorometilo (-CHF<sub>2</sub>), CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl y CCl<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Los grupos alquilo en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son grupos hidrocarburo lineales o ramificados que pueden tener opcionalmente uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. Además, los grupos alquilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales seleccionados de grupos -R', halógeno, alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, más preferentemente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que puede tener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

La definición alquilo C<sub>1-12</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.

Los grupos cicloalquilo en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son grupos hidrocarburo cíclicos que pueden tener opcionalmente uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. Además, los grupos cicloalquilo de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales seleccionados de grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, más preferentemente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que puede tener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

La definición cicloalquilo C<sub>3-8</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo cicloalquilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Los grupos arilo en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son grupos hidrocarburo aromáticos que pueden tener opcionalmente uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales seleccionados de grupos -R', halógeno, alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, más preferentemente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que puede tener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

La definición arilo C<sub>5-18</sub> abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilo que tenga de 5 a 18 átomos en el esqueleto, donde los átomos de carbono pueden estar intercambiados por heteroátomos. Específicamente, la definición abarca, por ejemplo, los significados de ciclopentadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

Los grupos arilalquilo (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son grupos alquilo que están sustituidos con grupos arilo, pueden tener una cadena de alquilenos C<sub>1-8</sub> y pueden seleccionarse en el esqueleto de arilo o la cadena de alquilenos con uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales seleccionados de grupos -R', halógeno, alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), sililo (-SiR'<sub>3</sub>), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'<sub>2</sub>), donde R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>2-10</sub>, más preferentemente un grupo alquilo C<sub>3-8</sub>, que puede tener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

La definición de grupo aralquilo  $C_{7-19}$  abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo aralquilo que tenga un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alquileo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de bencilo y feniletilo.

5 Los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se definan de forma diferente, son grupos arilo que están sustituidos con grupos alquilo, pueden tener una cadena de alquileo  $C_{1-8}$  y pueden seleccionarse en el esqueleto de arilo o la cadena de alquileo con uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales seleccionados de grupos  $-R'$ , halógeno, alcoxi ( $-OR'$ ), tioéter o mercapto ( $-SR'$ ), amino ( $-NR'_2$ ), sililo ( $-SiR'_3$ ), carboxilo ( $-COOR'$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R'$ ) y amida ( $-CONR'_2$ ), donde  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , más preferentemente un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede tener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

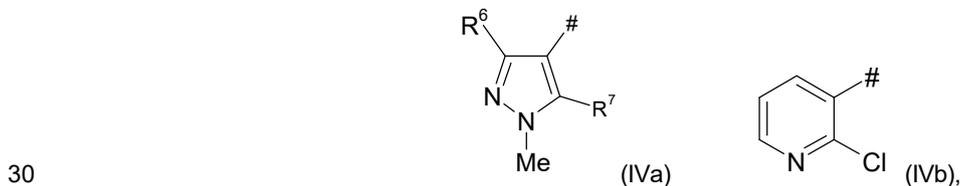
La definición de grupo alcarilo  $C_{7-19}$  abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alcarilo que tenga un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alquileo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de toliolo o 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

15 Los grupos alquilo, alqueniolo, alquiniolo, arilo, alcarilo y aralquilo pueden tener adicionalmente uno o más heteroátomos que, a menos que se definan de forma diferente, se seleccionan de N, O, P y S. Estos heteroátomos reemplazan los átomos de carbono numerados. Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de mezclas de cualesquiera formas isoméricas diferentes posibles, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro e isómeros ópticos, pero si es apropiado también de tautómeros. Se divulgan y se reivindican los isómeros tanto E como Z, y también los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualesquiera mezclas de estos isómeros y también las posibles formas tautómeras.

En una realización preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes se definen como sigue:

$X^1$  y  $X^2$  se seleccionan cada uno independientemente de flúor y cloro;

25 n se selecciona de 0 y 1;  
 m se selecciona de 1, 2 y 3;  
 $R^1$  se selecciona de  $-NHR^2$ ,  $-NR^3-CO-R^2$  y  $-N=CR^4R^5$ ;  
 $R^2-R^5$  se seleccionan cada uno de hidrógeno, grupos alquilo  $C_{1-6}$  lineales o ramificados,  $-CH_2-CO-CH_3$ , grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



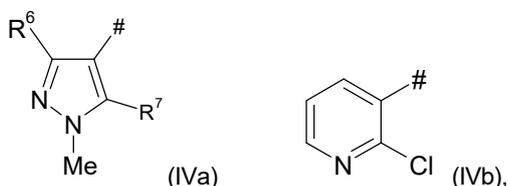
donde, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando  $R^1$  es  $-NR^3-CO-R^2$ , el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso,

$R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  lineal o ramificado y un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$  que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno.

35 En otra realización preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes se definen como sigue:

$X^1$  y  $X^2$  se seleccionan cada uno independientemente de flúor y cloro;

40 n se selecciona de 0 y 1;  
 m se selecciona de 1, 2 y 3;  
 $R^1$  se selecciona de  $-NHR^2$  y  $-NR^3-CO-R^2$ ;  
 $R^2-R^5$  se seleccionan cada uno de hidrógeno, grupos alquilo  $C_{1-6}$  lineales o ramificados,  $-CH_3-CO-CH_3$ , grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



donde, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando  $R^1$  es  $-NR^3-CO-R^2$ , el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en

cada caso,

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado y un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno.

5 En otra realización preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes se definen como sigue:

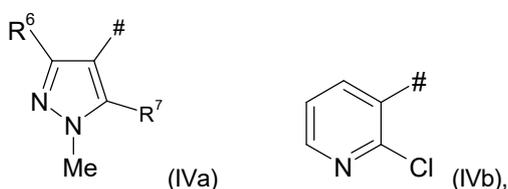
X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de flúor y cloro;

n se selecciona de 0 y 1;

m se selecciona de 1, 2 y 3;

R<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>;

10 R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno de hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineales o ramificados, -CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>3</sub>, grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



donde, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando R<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso,

15 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado y un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno.

En una realización particularmente preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes presentes en la fórmula (III) se definen como sigue:

20 X<sup>1</sup> es 5-flúor;

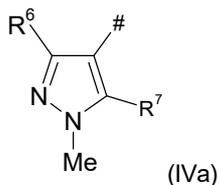
n es 1;

X<sup>2</sup> es 3,4-cloro;

m es 2;

R<sup>1</sup> se selecciona de -NH<sub>2</sub> y -NH-CO-R<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos pirazolilo de fórmula (IVa)



25 donde, en la fórmula (IVa), cuando R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso,

R<sup>6</sup> es difluorometilo y

R<sup>7</sup> es hidrógeno.

30 En una realización muy particularmente preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes presentes en la fórmula (III) se definen como sigue:

X<sup>1</sup> es 5-flúor;

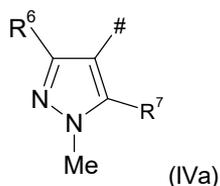
n es 1;

X<sup>2</sup> es 3,4-cloro;

m es 2;

35 R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos pirazolilo de fórmula (IVa)



donde, en la fórmula (IVa), cuando R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso,

R<sup>6</sup> es difluorometilo y

R<sup>7</sup> es hidrógeno.

- 5 En otra realización particularmente preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes presentes en la fórmula (III) se definen como sigue:

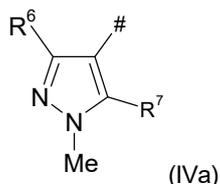
n es 0;

X<sup>2</sup> es 3,4,5-flúor;

m es 3;

- 10 R<sup>1</sup> se selecciona de -NH<sub>2</sub> y -NH-CO-R<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos pirazolilo de fórmula (IVa)



donde, en la fórmula (IVa), cuando R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo;

R<sup>6</sup> es difluorometilo y

- 15 R<sup>7</sup> es hidrógeno.

En otra realización particularmente preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes presentes en la fórmula (III) se definen como sigue:

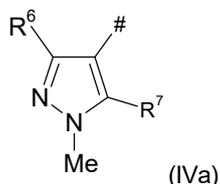
n es 0;

X<sup>2</sup> es 3,4,5-flúor;

- 20 m es 3;

R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos pirazolilo de fórmula (IVa)



donde, en la fórmula (IVa), cuando R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo;

- 25 R<sup>6</sup> es difluorometilo y

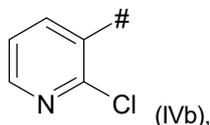
R<sup>7</sup> es hidrógeno.

En otra realización particularmente preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes presentes en la fórmula (III) se definen como sigue:

n es 0;

- X<sup>2</sup> es 4-cloro;  
 m es 1;  
 R<sup>1</sup> se selecciona de -NH<sub>2</sub> y -NH-CO-R<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos piradlo de fórmula (IVb)

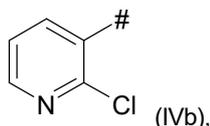
5



donde, en la fórmula (IVb), cuando R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo.

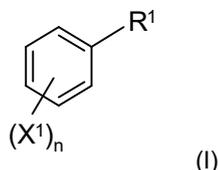
En otra realización particularmente preferente del procedimiento según la invención para preparar bifenilos sustituidos de fórmula (III), los sustituyentes presentes en la fórmula (III) se definen como sigue:

- 10 n es 0;  
 X<sup>2</sup> es 4-cloro;  
 m es 1;  
 R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos piridilo de fórmula (IVb)

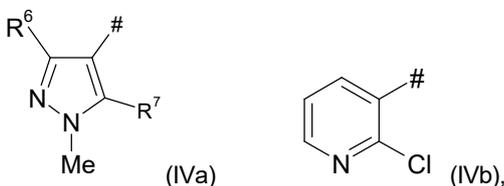


15 donde, en la fórmula (IVb), cuando R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo.

Los arenos de fórmula (I) en el contexto de la presente invención están sustituidos tal como sigue:



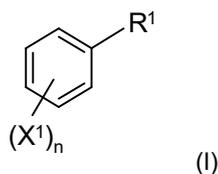
- X<sup>1</sup> se selecciona independientemente de átomos de flúor y cloro;  
 n se selecciona de 0 y 1;  
 20 R<sup>1</sup> se selecciona de -NHR<sup>2</sup>, -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup> y -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;  
 R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-12</sub> lineales o ramificados, grupos alquilo C<sub>3-8</sub> cíclicos, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>, grupos bencilo, grupos benzoílo, grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



25 donde, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando R<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso,

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado y un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno.

En una realización preferente de la presente invención, los arenos de fórmula (I) están sustituidos tal como sigue:

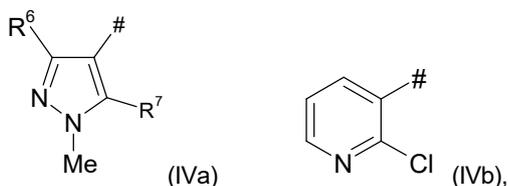


X<sup>1</sup> se seleccionan independientemente de átomos de halógeno;

n se selecciona de 0 y 1;

R<sup>1</sup> se selecciona de -NHR<sup>2</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup> y -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

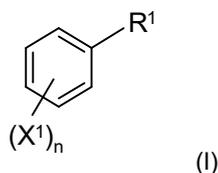
5 R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineales o ramificados, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>, grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



donde, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando R<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso;

10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado y un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno.

En una realización preferente de la presente invención, los arenos de fórmula (I) están sustituidos tal como sigue:

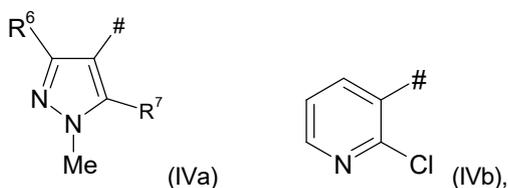


15 X<sup>1</sup> es 4-flúor;

n se selecciona de 0 y 1;

R<sup>1</sup> se selecciona de -NHR<sup>2</sup> y -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>;

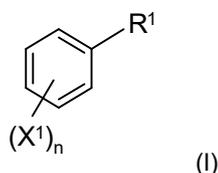
R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineales o ramificados, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>, grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



20 donde, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando R<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>, el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso,

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> lineal o ramificado y un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno.

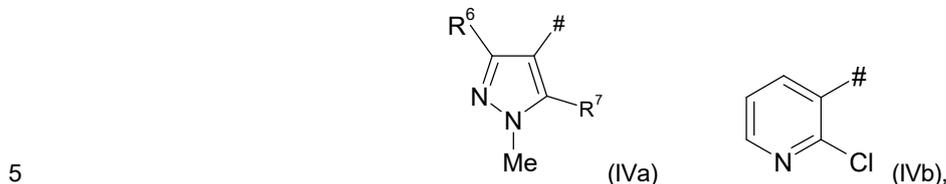
En una realización preferente de la presente invención, los arenos de fórmula (I) están sustituidos tal como sigue:



25 X<sup>1</sup> es 4-flúor;

n se selecciona de 0 y 1;  
 $R^1$  es  $-NR^3-CO-R^2$ ;

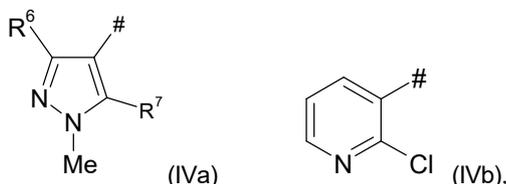
$R^2-R^5$  se seleccionan de hidrógeno, grupos alquilo  $C_{1-6}$  lineales o ramificados,  $-CH_2-CO-CH_3$ , grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



donde, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando  $R^1$  es  $-NR^3-CO-R^2$ , el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo en cada caso,

$R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-12}$  lineal o ramificado y un grupo haloalquilo  $C_{1-6}$  que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno.

10 En otra realización preferente de la invención, los arenos de fórmula (I) se seleccionan de pirazolil- o piridinilanilidas ( $R^1 = -NH-CO-R^2$ ), los grupos pirazolilo de fórmula (IVa) en la que  $R^6 = CHF_2$  y  $R^7 =$  hidrógeno o flúor y grupos piridilo de fórmula (IVb).



15 Se da particular preferencia a N-fenil-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4-fluorofenil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y N-fenil-2-cloronicotinamida.

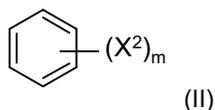
En otra realización preferente del procedimiento según la invención, los arenos de fórmula (I) se seleccionan de anilina, 4-fluoroanilina, acetanilida, 4-fluoroacetanilida, N-fenil-3-oxobutanamida, N-(4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, N-(propan-2-iliden)anilina, 4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina, N-fenil-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4-fluorofenil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y N-fenil-2-cloronicotinamida.

20 En una realización particularmente preferente del procedimiento según la invención, los arenos de fórmula (I) se seleccionan de anilina, 4-fluoroanilina, N-(propan-2-iliden)anilina y 4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina, del modo más preferente de anilina, 4-fluoroanilina.

25 En otra realización particularmente preferente del procedimiento según la invención, los arenos de fórmula (I) se seleccionan de acetanilida, 4-fluoroacetanilida, N-fenil-3-oxobutanamida, N-(4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, N-fenil-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4-fluorofenil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y N-fenil-2-cloronicotinamida, del modo más preferente de acetanilida, 4-fluoroacetanilida, N-fenil-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4-fluorofenil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y N-fenil-2-cloronicotinamida.

30 En otra realización particularmente preferente del procedimiento según la invención, los arenos de fórmula (II) se seleccionan de 1,2-diclorobenceno, clorobenceno y 1,2,3-trifluorobenceno.

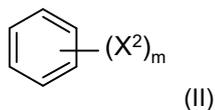
Los arenos de fórmula (II) en el contexto de la presente invención están sustituidos tal como sigue:



$X^2$  se selecciona de átomos de flúor y cloro;

m se selecciona de 1, 2 y 3.

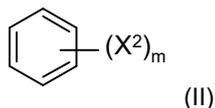
35 En una realización preferente de la presente invención, los arenos de fórmula (II) están sustituidos tal como sigue:



$X^2$  se selecciona de flúor y cloro;

m se selecciona de 1, 2 y 3.

En una realización preferente de la presente invención, los arenos de fórmula (II) están sustituidos tal como sigue:



5

$X^2$  se selecciona de cloro y flúor;

m se selecciona de 1, 2 y 3, más preferentemente de 2 y 3.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, los arenos de fórmula (II) se seleccionan de 1,2-diclorobenceno, clorobenceno y 1,2,3-trifluorobenceno.

10 El acoplamiento de los arenos de fórmula (I) con los arenos de fórmula (II) tiene lugar preferentemente en presencia de al menos un disolvente seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en agua, éteres alifáticos, hidrocarburos aromáticos o alifáticos opcionalmente halogenados, alcoholes, ésteres, nitrilos aromáticos o alifáticos y disolventes dipolares apróticos tales como dialquilsulfóxidos, N,N-dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos o lactamas alquiladas.

15 Se da particular preferente a disolventes seleccionados del grupo que consiste en 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, 1,2,3-trifluorobenceno, THF, dioxano, dietiléter, diglima, metil-terc-butiléter (MTBE), terc-amil-metiléter (TAME), dimetiléter (DME), 2-metil-THF, acetonitrilo, butironitrilo, tolueno, xilenos, mesitileno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, carbonato de etileno, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, agua y mezclas de los mismos.

20 En una realización particularmente preferente de la presente invención, el areno de fórmula (II) se usa como el disolvente. En una realización particularmente preferente de la presente invención, el disolvente se selecciona de 1,2-diclorobenceno, 1,2,3-trifluorobenceno y clorobenceno.

25 El acoplamiento arilo-arilo se realiza en presencia de catalizadores de metales de transición. En principio, es posible usar todos los catalizadores de metales de transición descritos en la técnica anterior con respecto a acoplamientos arilo-arilo.

Se da preferencia al uso de catalizadores basados en metales de transición M, donde

M se selecciona de los metales Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Co, Rh, Ir, Fe, Ru, Mn, Cr y Ti;

En una realización preferente, M se selecciona de Ru, Pd y Rh. En una realización particularmente preferente, M se selecciona de Ru y Pd. En una realización particularmente preferente, M es Ru.

30 Los metales de transición M pueden estar presentes en los estados de oxidación -II a +VI.

Los catalizadores usados también pueden ser sales metálicas que consisten en los metales M mencionados anteriormente en forma de  $MY_p$

donde

35 M se selecciona de Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Co, Rh, Ir, Fe, Ru, Mn, Cr y Ti, preferentemente de Ru, Pd y Rh, más preferentemente de Ru y Pd, siendo M del modo más preferente Ru;

Y se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OTf, OAc, OMe, OTos,  $CF_3CO_2$ ,  $SO_4$  y acetilacetato, preferentemente de Cl y OAc;

p se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, preferentemente de 2, 3 y 4.

40 Los catalizadores usados también pueden ser complejos de metales de transición de la fórmula  $MY_pL_r$  que pueden obtenerse mediante combinación de las sales de metales de transición  $MY_p$  mencionadas anteriormente con ligandos L, donde

M se selecciona de Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Co, Rh, Ir, Fe, Ru, Mn, Cr y Ti, preferentemente de Ru, Pd y Rh,

más preferentemente de Ru y Pd, siendo M del modo más preferente Ru;

Y se selecciona independientemente de F, Cl, Br, I, OTf, OAc, OMe, OTos, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>, SO<sub>4</sub> y acetilacetato, preferentemente de Cl y OAc;

p se selecciona de 1, 2, 3, 4,5 y 6, preferentemente de 2, 3 y 4.

5 L se selecciona independientemente de Cp (ciclopentadienida), Cp\*(pentametilciclopentadienida), p-cimeno, PR'<sub>3</sub> y fosforamidato;

R' se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, biarilo C<sub>12-24</sub> y ligandos de fosfinoferroceno; y

r se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4,5 y 6, preferentemente de 2, 3 y 4.

10 En una realización preferente de la presente invención, los ligandos de fosfinoferroceno se seleccionan de 1,1-bis-(di-terc-butilfosfino)ferroceno y pentafenil(di-terc-butilfosfino)ferroceno.

En una realización particularmente preferente, el complejo de metal de transición es de fórmula MY<sub>p</sub>L<sub>r</sub> [RhCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.

15 En el transcurso de la realización de la reacción, el sistema catalizador (metal de transición o sal de metal de transición y ligando) puede añadirse conjuntamente o por separado. La adición se efectúa a temperatura ambiente o a una temperatura de 30 °C a 100 °C. La adición se efectúa preferentemente a temperatura ambiente. Es posible producir el catalizador de complejo de metal de transición poco antes de la realización de forma separada mediante combinación de una sal de metal de transición y el ligando, o adquirirlo comercialmente en forma cristalina. Preferentemente, los catalizadores de metal de transición usados en la reacción se obtienen *in situ* a partir de al menos una sal de metal de transición MY<sub>p</sub> y los ligandos apropiados L. Las sales de metales de transición también pueden usarse directamente, es decir, sin combinación con los ligandos, sin que se produzca ninguna reducción en la actividad catalítica inicial.

20 En una realización preferente de la presente invención, el complejo de metal de transición MY<sub>p</sub>L<sub>r</sub> se obtiene *in situ* a partir de la sal de metal de transición MY<sub>p</sub> y el ligando L.

25 En una realización preferente de la presente invención, la relación molar de metal de transición M a ligando L se encuentra entre 4:1 y 1:50. En una realización particularmente preferente de la presente invención, la relación molar de metal de transición M a ligando L se encuentra entre 1:1 y 1:5. En una realización muy particularmente preferente de la presente invención, la relación molar de metal de transición M a ligando L se encuentra entre 1:1 y 1:2.

30 En el procedimiento según la invención, se usa del 0,001 al 10,0 % en moles, preferentemente del 0,01 al 5,0 % en moles, más preferentemente del 0,1 al 2,5 % en moles, del catalizador de metal de transición, en base al areno de fórmula (I).

35 Según la presente invención, los arenos (I) y (II) se acoplan usando al menos un agente oxidante independientemente combinable. En principio, es posible usar todos los agentes oxidantes adecuados y oxidación electroquímica. En una realización preferente, los agentes oxidantes se seleccionan de benzoquinonas, oxígeno atmosférico, O<sub>2</sub>, AgNO<sub>3</sub>, AgOAc, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AgSbF<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, H<sub>4</sub>PMo<sub>11</sub>VO<sub>40</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. En una realización particularmente preferente se usa oxígeno atmosférico como agente oxidante. En una realización muy particularmente preferente, se usan AgSbF<sub>6</sub> y Cu(OAc)<sub>2</sub> como agentes oxidantes.

40 En combinación con el catalizador, en el procedimiento según la invención, se usan de 0,1 a 10,0 equivalentes, preferentemente de 0,5 a 5 equivalentes, más preferentemente de 1,0 a 2,5 equivalentes, de agente oxidante o de los agentes oxidantes combinables independientemente, en base al areno de fórmula (I). En caso de usar AgSbF<sub>6</sub> y Cu(OAc)<sub>2</sub> como agentes oxidantes, se usan 0,05-0,5, preferentemente 0,05-0,2, equivalentes de AgSbF<sub>6</sub> y de 0,5 a 5 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 2,5, equivalentes de Cu(OAc)<sub>2</sub>, en base al areno de fórmula (I).

45 Según la presente invención, los arenos de las fórmulas (I) y (II) pueden acoplarse usando hasta diez, preferentemente hasta cinco, más preferentemente hasta tres, aditivos combinables independientemente. Los aditivos pueden ser, en primer lugar, quelantes con quelato en los sitios de coordinación 1-3. En este caso, los sitios de coordinación pueden ser heteroátomos y enlaces múltiples, preferentemente átomos de oxígeno y nitrógeno y enlaces dobles. Ejemplos no limitantes de los mismos son pTsOH, AcOH, TFA, CsOPiv, PivOH. Además, los aditivos pueden ser coadyuvantes que sirvan para liberar la actividad catalítica. Ejemplos no limitantes de los mismos son KPF<sub>6</sub>, PPh<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, NaBF<sub>4</sub>.

50 En una realización preferente de la presente invención, los aditivos se seleccionan de pTsOH, AcOH, TFA, CsOPiv, PivOH, KPF<sub>6</sub>, PPh<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> y NaBF<sub>4</sub>.

En otra realización preferente de la presente invención, los aditivos se seleccionan de pTsOH, AcOH, TFA, CsOPiv y PivOH. En una realización particularmente preferente, los aditivos se seleccionan de CsOPiv y PivOH.

En otra realización preferente de la presente invención, los aditivos se seleccionan de  $KPF_6$ ,  $PPh_3$ ,  $NH_4PF_6$  y  $NaBF_4$ .

En una realización preferente, se usan hasta cinco aditivos combinables independientemente. En una realización particularmente preferente, se usan hasta tres aditivos combinables independientemente.

5 En una realización preferente de la presente invención, se usan de 0,01 a 10 equivalentes, preferentemente de 0,05 a 5 equivalentes, más preferentemente de 0,1 a 1,5 equivalentes, del aditivo o de los aditivos combinables independientemente, en base al areno de fórmula (I).

10 Según la presente invención, los arenos de fórmula (I) y los arenos de fórmula (II) se usan en una relación entre 5:1 y 1:5, preferentemente en una relación entre 2:1 y 1:2 (I:II). Como alternativa, no obstante, uno de los dos componentes (I o II), preferentemente el areno de fórmula (II), también puede usarse con un gran exceso como disolvente.

En una realización preferente de la presente invención, el areno de fórmula (I) o el areno de fórmula (II), preferentemente el areno de fórmula (II), se usa con un gran exceso como disolvente.

15 La reacción se realiza generalmente a una temperatura de 20 a 200 °C, preferentemente de 50 a 150 °C, más preferentemente de 120 a 140 °C, y a una presión entre presión estándar y 10.000 kPa, preferentemente a una presión entre la presión estándar y 4.000 kPa.

En una realización preferente, la reacción se efectúa con exclusión de oxígeno atmosférico en atmósfera de un gas de protección, por ejemplo en atmósfera de argón o de nitrógeno.

20 Debido a las pequeñas cantidades de catalizador, el catalizador puede permener en la mayor parte de los casos en el producto final. Como alternativa, no obstante, también puede efectuarse una purificación de los bariilos obtenidos mediante filtración, por ejemplo a través de Celite.

El ejemplo siguiente sirve para ilustrar el procedimiento según la invención, sin que suponga de ningún modo una restricción al mismo:

#### Ejemplo de síntesis:

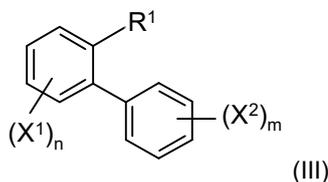
##### **Ejemplo 1: Acoplamiento de *N*-(4-fluorofenil)acetamida con 1,2-diclorobenceno en presencia de $[RhCp^*Cl_2]_2$**

25 Se cargaron inicialmente 153,2 mg (1,00 mmol) de *N*-(4-fluorofenil)acetamida, 15,5 mg (0,02 mmol) de  $[RhCp^*Cl_2]_2$ , 34,4 mg (0,10 mmol) de  $AgSbF_6$ , 399,6 mg (2,20 mmol) de  $Cu(OAc)_2$ , 112,3 mg (1,10 mmol) de PivOH y 46,8 mg (0,2 mmol) de CsOPiv con exclusión de oxígeno en un tubo de reacción Radley desgaseado por calentamiento, y se añadieron 5,0 ml (44,4 mmol) de 1,2-diclorobenceno. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 19 horas. Una vez hubo concluido la reacción (seguimiento por HPLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una columna de gel de sílice corta y se eluyó con EtOAc. El disolvente se eliminó por destilación y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Esto proporcionó 134,0 mg de *N*-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)acetamida con una pureza por CL del 99,9 % (45 % de rendimiento).

30

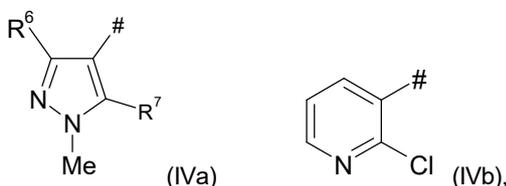
**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de preparación de bifenilos sustituidos de fórmula (III)



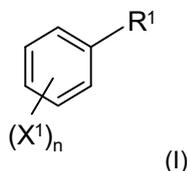
donde

- 5 X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son seleccionados o independientemente entre sí de flúor y cloro;  
 n es seleccionado de 0 y 1;  
 m es seleccionado de 1, 2 y 3;  
 R<sup>1</sup> es seleccionado de -NHR<sup>2</sup>, -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup> y -N=CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;  
 10 R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup> son seleccionados de hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineales o ramificados, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>, grupos pirazolilo de fórmula (IVa) y grupos piridilo de fórmula (IVb)



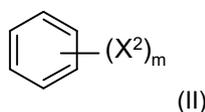
- 15 en el que, en las fórmulas (IVa) y (IVb), cuando R<sup>1</sup> representa -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>, en cada caso el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo,  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son seleccionados de hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado y un grupo haloalquilo C<sub>1-6</sub> que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno;

mediante la reacción de arenos de fórmula (I)



donde

- 20 R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> y n corresponden a las definiciones anteriores  
 con arenos de fórmula (II)



- 25 donde  
 X<sup>2</sup> y m corresponden a las definiciones anteriores,  
 realizándose la reacción en presencia de un catalizador de metal de transición, de al menos un agente oxidante,  
 hasta cinco aditivos y en un disolvente.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que

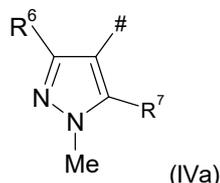
R<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>-CO-R<sup>2</sup>.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

- 30 X<sup>1</sup> en la fórmula (III) es 5-flúor;  
 n es 1;  
 X<sup>2</sup> en la fórmula (III) es 3,4-cloro;  
 m es 2;

R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>;

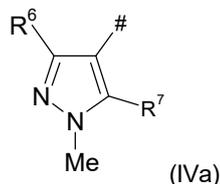
R<sup>2</sup> es seleccionado de metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos pirazolilo de fórmula (IVa)



5 en donde, en la fórmula (IVa), cuando R<sup>1</sup> representa -NH-CO-R<sup>2</sup>, en cada caso el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo,  
R<sup>6</sup> es difluorometilo y  
R<sup>7</sup> es hidrógeno.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

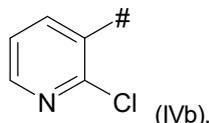
10 n es 0;  
X<sup>2</sup> en la fórmula (III) es 3,4,5-flúor;  
m es 3;  
R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>;  
R<sup>2</sup> es seleccionado de metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos pirazolilo de fórmula (IVa)



15 en donde, en la fórmula (IVa), cuando R<sup>1</sup> representa -NH-CO-R<sup>2</sup>, en cada caso el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo,  
R<sup>6</sup> es difluorometilo y  
R<sup>7</sup> es hidrógeno.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

20 n es 0;  
X<sup>2</sup> en la fórmula (III) es 4-cloro;  
m es 1;  
R<sup>1</sup> es -NH-CO-R<sup>2</sup>;  
R<sup>2</sup> es seleccionado del grupo que consiste en metilo, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> y grupos piridilo de fórmula (IVb)



25 en donde, en la fórmula (IVb), cuando R<sup>1</sup> representa -NH-CO-R<sup>2</sup>, en cada caso el enlace marcado con # se une al grupo carbonilo.

30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los arenos de fórmula (I) son seleccionados de anilina, 4-fluoroanilina, acetanilida, 4-fluoroacetanilida, N-fenil-3-oxobutanamida, N-(4-fluorofenil)-3-oxobutanamida, N-(propan-2-iliden)anilina, 4-fluoro-N-(propan-2-iliden)anilina, N-fenil-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4-fluorofenil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y N-fenil-2-cloronicotinamida.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los arenos de fórmula (II) son seleccionados de 1,2-diclorobenceno, clorobenceno y 1,2,3-trifluorobenceno.

35 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente es seleccionado de 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, 1,2,3-trifluorobenceno, THF, dioxano, dietiléter, diglima, metil-terc-butiléter (MTBE), terc-amil-metiléter (TAME), dimetiléter (DME), 2-metil-THF, acetonitrilo, butironitrilo, tolueno, xilenos, mesitileno, anisol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, carbonato de etileno, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, agua y mezclas de los mismos.

40

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el catalizador de metal de transición es seleccionado de metales de transición M, seleccionándose M de Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Co, Rh, Ir, Fe, Ru, Mn, Cr y Ti.
- 5 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el catalizador de metal de transición es seleccionado de sales de metales de transición MY<sub>p</sub>, donde
- M es seleccionado de Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Co, Rh, Ir, Fe, Ru, Mn, Cr y Ti;  
Y es seleccionado independientemente de F, Cl, Br, I, OTf, OAc, OMes, OTos, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>, SO<sub>4</sub> y acetilacetato;  
P es seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- 10 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el catalizador de metal de transición es seleccionado de complejos de metales de transición MY<sub>p</sub>L<sub>r</sub>, donde
- M es seleccionado de Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Co, Rh, Ir, Fe, Ru, Mn, Cr y Ti;  
Y es seleccionado independientemente de F, Cl, Br, I, OTf, OAc, OMes, OTos, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>, SO<sub>4</sub> y acetilacetato;  
p es seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;  
L es seleccionado independientemente de Cp (ciclopentadienida), Cp\*(pentametilciclopentadienida), p-cimeno, PR'<sub>3</sub> y fosforamidato;  
15 R' es seleccionado independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, biarilo C<sub>12-24</sub> y ligandos de fosfinoferroceno; y  
r es seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- 20 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el al menos un agente oxidante es seleccionado de benzoquinona, oxígeno atmosférico, O<sub>2</sub>, AgNO<sub>3</sub>, AgOAc, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AgSbF<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, H<sub>4</sub>PMo<sub>11</sub>VO<sub>40</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que los hasta cinco aditivos son seleccionados de pTsOH, AcOH, TFA, CsOPiv, PivOH, KPF<sub>6</sub>, PPh<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> y NaBF<sub>4</sub>.
- 25 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el areno de fórmula (I) o el areno de fórmula (II), preferentemente el areno de fórmula (II), se usan en un gran exceso como disolvente.