

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 074**

51 Int. Cl.:

**C07C 51/363** (2006.01)

**C07C 51/367** (2006.01)

**C07C 51/377** (2006.01)

**C07C 65/05** (2006.01)

**C07C 65/21** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2015 PCT/US2015/033894**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15187774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2015 E 15803705 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3151670**

54 Título: **Compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico y procedimientos sintéticos relacionados**

30 Prioridad:

**04.06.2014 US 201462007578 P**

**26.08.2014 US 201462042068 P**

**03.02.2015 US 201562111303 P**

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

**28.04.2020**

73 Titular/es:

**MONSANTO TECHNOLOGY LLC (100.0%)  
800 North Lindbergh Boulevard. Mail Zone E1nA  
St. Louis, MO 63167, US**

72 Inventor/es:

**BOEHM, TERRI, L.;  
BORE, MANGESH;  
CARROLL, JEFFERY, N.;  
HARRIS, JR., G., DAVIS;  
MCREYNOLDS, MATTHEW, D.;  
STRUBLE, JUSTIN, R. y  
WALKER, DANIEL, P.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 757 074 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

Compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico y procedimientos sintéticos relacionados

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 62/007.578, presentada el 4 de junio de 2014, la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 62/042.068, presentada el martes, 26 de agosto de 2014, la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 62/111.303, presentada el 3 de febrero de 2015.

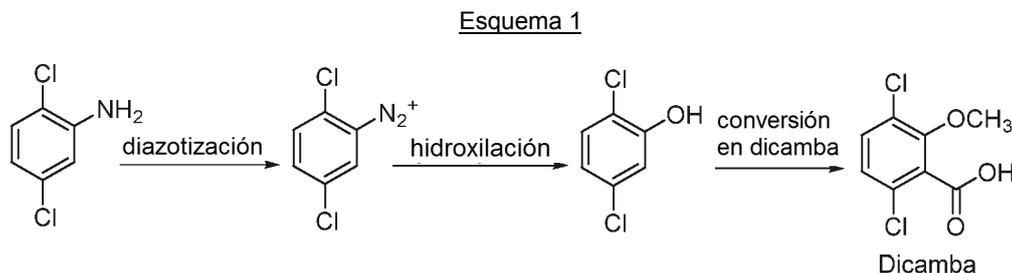
**Campo de la invención**

- 10 La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico, compuestos de 5-bromo-3,6-diclorosalicilaldehído, procedimientos para preparar compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico, procedimientos para preparar compuestos de 5-bromo-3,6-diclorosalicilaldehído, procedimientos para preparar compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico y procedimientos que emplean tales compuestos como intermedios en la preparación del herbicida dicamba.

**Antecedentes de la invención**

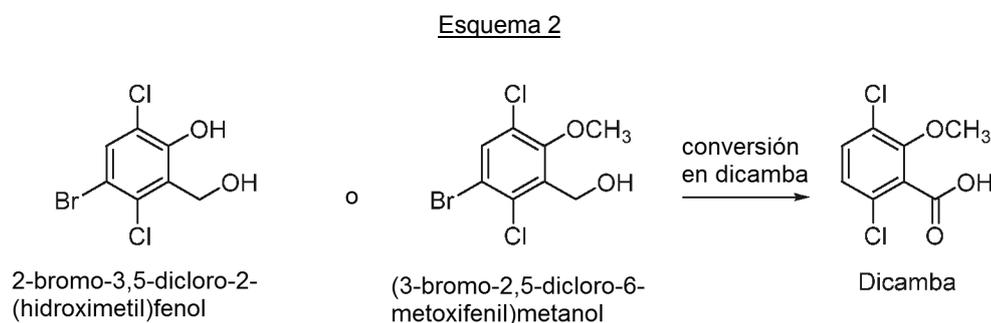
- 15 El ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico (también conocido por su nombre común dicamba) es un herbicida altamente eficaz e importante comercialmente que es útil para controlar una gran diversidad de vegetación indeseada, incluyendo malas hierbas agrícolas. Por lo tanto, también son de una importancia comercial significativa procedimientos convenientes y económicos para preparar dicamba.

- 20 En las referencias se ha informado de una variedad de rutas sintéticas para la preparación de dicamba. Una ruta de la que se ha informado tiene lugar través de un intermedio de 2,5-diclorofenol como se ilustra a continuación en el Esquema 1:



Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.161.611.

- 25 Otra ruta de la que se ha informado tiene lugar a través de un intermedio de 4-bromo-3,6-dicloro-2-(hidroximetil)fenol o un intermedio de (3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxifenil)metanol como se ilustra a continuación en el Esquema 2:



Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 3.928.432.

- 30 Otras rutas indicadas más emplean materiales de partida, o tienen lugar a través de intermedios, tales como 2,5-diclorofenol (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.232.172); 2,5-dicloro-4-bromofenol (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 3.728.403); 1,2,4-triclorobenceno (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 3.013.054), ácido 2,3,6-triclorobenzoico (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 3.444.192); o 2,6-diclorobenzonitrilo (véase, por ejemplo, Romanowski y col., *Prezem. Chem.* 54(1), págs. 26-31 (1975)).

- 35 En comparación con los procedimientos conocidos actualmente, sin embargo, los procedimientos de la presente

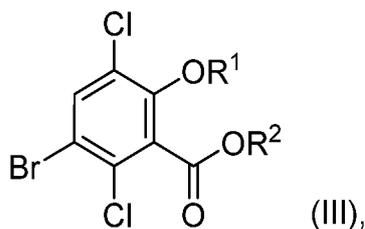
divulgación proporcionan una o más ventajas en la fabricación de dicamba a gran escala con respecto al coste y/o la disponibilidad de los materiales de partida, rendimiento y/o etapas de procesado requeridas (tales como etapas de procesado peligrosas y/o etapas de separación/purificación), requisitos de equipo (tales como reactores de alta presión y temperatura), condiciones de reacción, tiempos de reacción, rendimiento, consumo de energía, costes de capital, y similares.

5

### **Breve descripción de la invención**

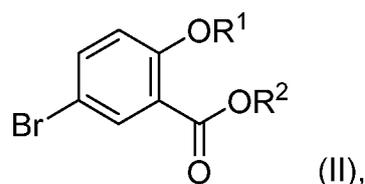
La presente divulgación se refiere a compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico, compuestos de 5-bromo-3,6-diclorosalicialdehído, compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico, procedimientos para preparar tales compuestos y procedimientos para convertir tales compuestos en dicamba.

10 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):



o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

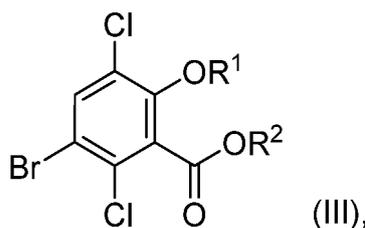
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):



15

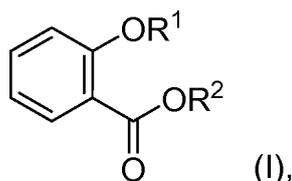
o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III);  
en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R² es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):

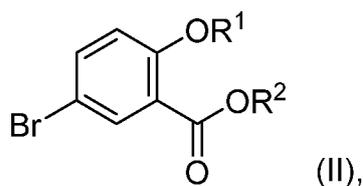


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

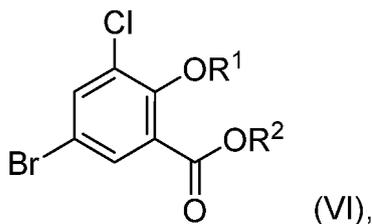
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I):



25 o una sal del mismo, con un agente de bromación en un medio de reacción ácido que comprende ácido sulfúrico para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):



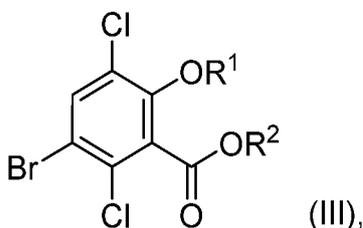
5 o una sal del mismo;  
 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (II) con un primer agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II) del medio de reacción para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



10 o una sal del mismo; y  
 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI) con un segundo agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III);  
 en la que:

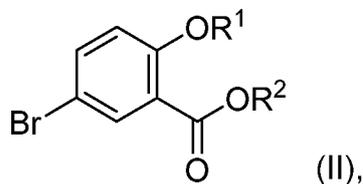
R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R² es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes.

15 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):

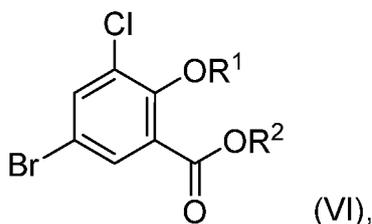


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):



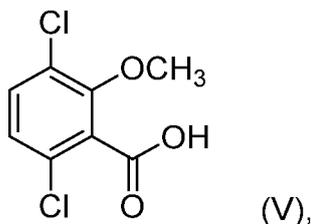
20 o una sal del mismo, con un primer agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II) del medio de reacción para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



o una sal del mismo;

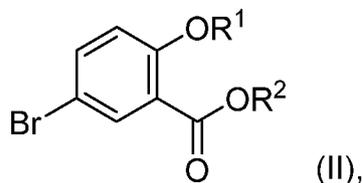
- 5 modificar el medio de reacción ácido para proporcionar un medio de reacción ácido que comprende aceite después de la formación del compuesto o sal de Fórmula (VI), y poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI) con un segundo agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (VI) del medio de reacción para proporcionar el compuesto de Fórmula (III); en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

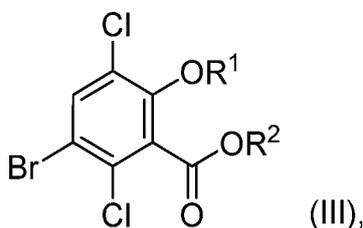


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

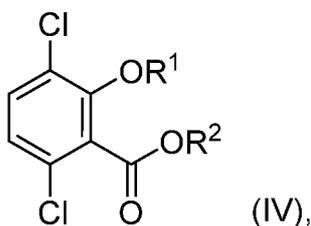
- 10 poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):



o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III):



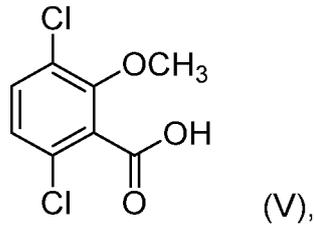
- 15 o una sal del mismo;  
desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV):



o una sal del mismo; y

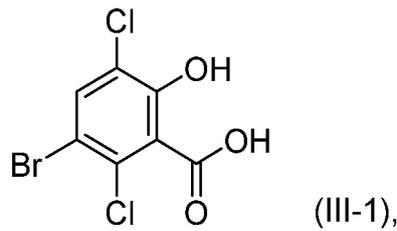
- 20 cuando R<sup>1</sup> es distinto de metilo y/o R<sup>2</sup> es distinto de hidrógeno, convertir el compuesto o sal de Fórmula (IV) en el compuesto o sal de Fórmula (V);  
en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

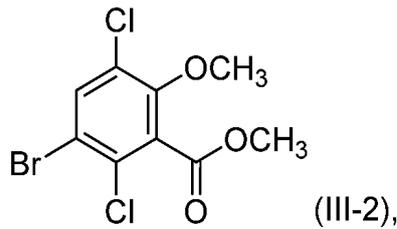


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

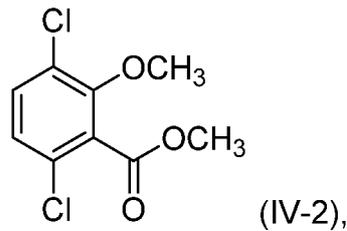
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):



- 5 o una sal del mismo, con un agente de metilación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-2):

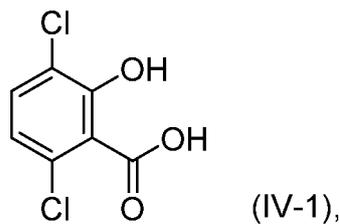


- 10 o una sal del mismo; desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III-2) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):

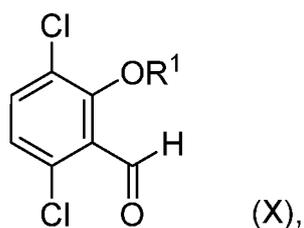


o una sal del mismo; y saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

- 15 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):

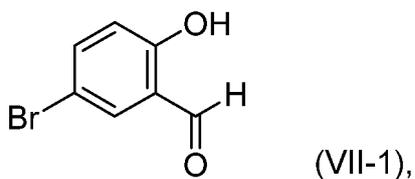


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X):

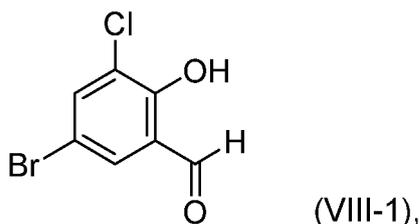


o una sal del mismo, con un agente de oxidación para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (VI-1); en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 5 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1), o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VII-1):



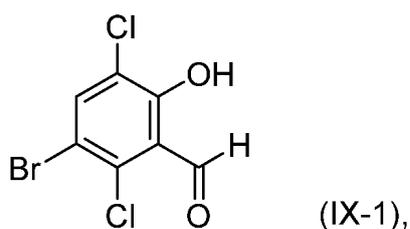
o una sal del mismo, con un primer agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VIII-1):



10

o una sal del mismo;

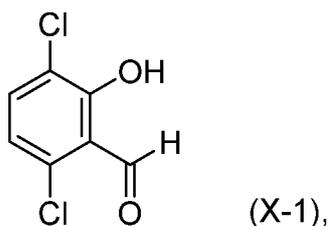
poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VIII-1) con un segundo agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX-1):



15

o una sal del mismo;

poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (IX-1) con un agente de desbromación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X-1):

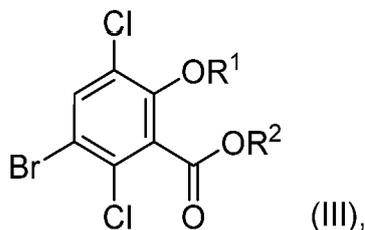


20

o una sal del mismo; del mismo; y

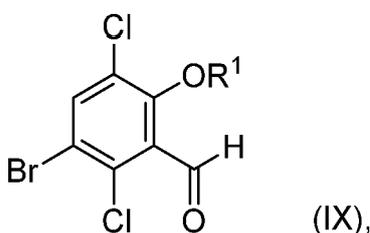
poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (X-1) con un agente de oxidación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1), o una sal del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):



o una sal del mismo, en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R² es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 5 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX):



o una sal del mismo, en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

### **Descripción detallada de la invención**

- 10 La descripción escrita utiliza ejemplos para desvelar la invención, que incluyen el mejor modo, y también para permitir que un experto en la materia ponga en práctica la invención, incluyendo preparar y utilizar cualquiera de las sales, sustancias o composiciones desveladas, y realizar cualquiera de los métodos o procedimientos desvelados. El ámbito patentable de la invención se define mediante las reivindicaciones, y puede incluir otros ejemplos que se les ocurran a los expertos en la materia. Estos otros ejemplos están destinados a quedar dentro del ámbito de las reivindicaciones si tienen elementos que no difieren del lenguaje literal de las reivindicaciones.
- 15

#### **I. Definiciones**

Los encabezados de sección según se usan en esta sección y la divulgación completa no pretenden ser limitantes.

- 20 Cuando se recita un intervalo numérico, cada número que interviene específicamente dentro de este intervalo está contemplado con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el intervalo de 6 a 9, se contemplan los números 7 y 8 además de 6 y 9, y para el intervalo de 6,0 a 7,0, se contemplan explícitamente los números 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0. De la misma manera, todas las proporciones recitadas también incluyen todas las subproporciones que entran dentro de la proporción más amplia.

Las formas en singular "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

- 25 El término "aproximadamente" se refiere generalmente a un intervalo de números que un experto en la materia consideraría equivalente al valor recitado (es decir, que tiene la misma función o resultado). En muchos casos, el término "aproximadamente" pueden incluir números que se redondean a la cifra significativa más cercana.

- 30 A menos que el contexto requiera otra cosa, los términos "comprender", "comprende", y "que comprende" se usan sobre la base y clara comprensión de que deben interpretarse de manera inclusiva, en lugar de exclusiva, y que el solicitante pretende que cada una de esas palabras se interprete de este modo al construir esta patente, incluyendo las reivindicaciones posteriores.

La abreviatura "BCSA" se refiere a ácido 5-bromo-3-clorosalicílico (también conocido como ácido 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzoico).

- 35 La abreviatura "BDCSA" se refiere a ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (también conocido como ácido 3-bromo-2,5-dicloro-6-hidroxibenzoico).

La abreviatura "3-Br-SA" se refiere a ácido 3-bromosalicílico (también conocido como ácido 3-bromo-2-hidroxibenzoico).

La abreviatura "5-Br-SA" se refiere a ácido 5-bromosalicílico (también conocido como ácido 5-bromo-2-hidroxibenzoico).

La abreviatura "3,5-Br2-SA" se refiere a ácido 3,5-dibromosalicílico (también conocido como ácido 3,5-dibromo-2-hidroxibenzoico).

- 5 La abreviatura "DBCSA" se refiere a ácido 3,5-dibromo-6-clorosalicílico (también conocido como ácido 3,5-dibromo-2-cloro-6-hidroxibenzoico).

La abreviatura "HCl" se refiere a ácido clorhídrico.

La abreviatura "SA" se refiere a ácido salicílico.

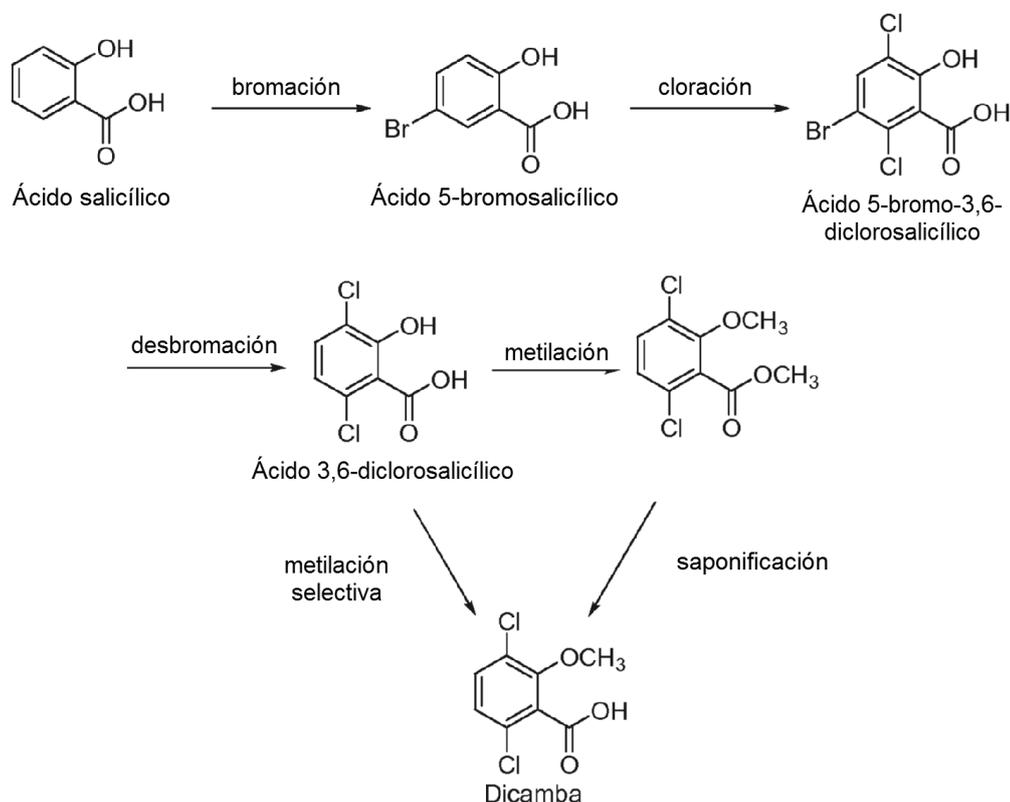
La abreviatura "TCICA" se refiere a ácido tricloroisocianúrico.

10 II. Preparación de compuestos de ácido 5-halo-3,6-diclorosalicílico (Procedimiento de BDCSA 1)

En una realización, la presente divulgación se refiere, en parte, a procedimientos para convertir compuestos de ácido 5-bromosalicílico en los compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico correspondientes. Los compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico preparados pueden emplearse como intermedios en la fabricación de dicamba. En particular, la presente divulgación se refiere a procedimientos para convertir ácido 5-bromosalicílico en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

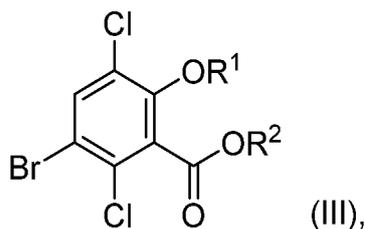
En una realización ventajosa, se utiliza ácido salicílico, un material relativamente económico y fácilmente disponible, como material de partida para preparar ácido 5-bromosalicílico, que después se convierte en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico. En otras realizaciones, el ácido 5-bromosalicílico puede prepararse a partir de un material de partida que es un análogo alquilado de ácido salicílico. El Esquema 3 posterior ilustra una ruta representativa para la preparación de dicamba que comienza con un material de partida de ácido salicílico y tiene lugar a través de un intermedio de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

Esquema 3



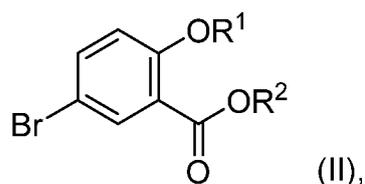
25 Aunque se ilustran principalmente a lo largo de la presente solicitud con ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico, los procedimientos desvelados en la presente solicitud pueden utilizarse para sintetizar otros compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico a partir de los compuestos de ácido 5-bromosalicílico correspondientes. Por consiguiente, en una realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se

corresponde en estructura a la Fórmula (III):



o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):

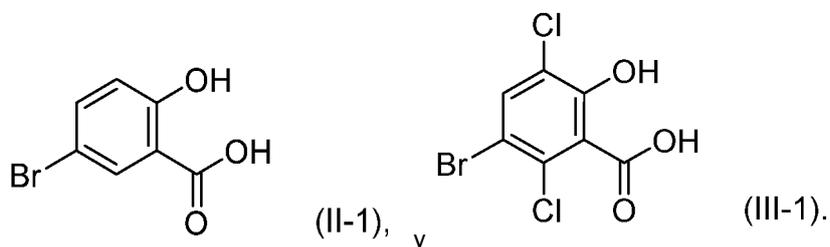


5

o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III); en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R² es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En ciertas realizaciones del compuesto o sal de Fórmula (II) y el compuesto o sal de Fórmula (III), R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; y R² es hidrógeno, metilo o etilo. En otro aspecto, R¹ es hidrógeno o metilo; y R² es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R¹ y R² son cada uno hidrógeno (es decir, el compuesto de Fórmula (II) es ácido 5-bromosalicílico y el compuesto de Fórmula (III) es ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico) y los compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III) se corresponden en estructura a la Fórmula (II-1) y la Fórmula (III-1), respectivamente:

10



15

En otro aspecto, R¹ y R² son cada uno metilo. En otro aspecto, uno de R¹ y R² es hidrógeno; y el otro de R¹ y R² es metilo.

#### A. Agente de cloración

20

El agente de cloración conectado con el compuesto o sal de Fórmula (II) es generalmente un compuesto que es adecuado en las condiciones de procedimiento aplicables para efectuar la cloración de un compuesto o sal de Fórmula (II) de acuerdo con los procedimientos desvelados. En una realización, el agente de cloración se selecciona entre el grupo que consiste en gas de cloro, ácido tricloroisocianúrico, 1,3-diclorohidantoína, N-clorosuccinimida y monocloruro de yodo. En un aspecto, el agente de cloración se selecciona entre el grupo que consiste en gas de cloro y ácido tricloroisocianúrico. En otro aspecto, el agente de cloración es ácido tricloroisocianúrico. En otro aspecto, el agente de cloración es gas de cloro. La utilización de gas de cloro como agente de cloración puede ser ventajosa en relación a otro agente de cloración. Entre otras ventajas, el gas de cloro es un reactivo relativamente económico y reduce o elimina generalmente los subproductos residuales que se generan cuando se utilizan otros agentes de cloración (por ejemplo, se produce ácido cianúrico cuando se utiliza ácido tricloroisocianúrico como agente de cloración).

25

#### B. Medio de reacción

30

Generalmente, el medio de reacción que es adecuado para la cloración del compuesto o sal de Fórmula (II) con el agente de cloración en las condiciones de procedimiento aplicables de acuerdo con los procedimientos de la invención. En una realización, el medio de reacción comprende uno o más ácidos seleccionados entre el grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido clorosulfónico y aceite. En un aspecto, el medio de reacción comprende menos de aproximadamente el 5 % en peso de agua. En otro aspecto, el medio de reacción comprende menos de aproximadamente el 2 % en peso de agua. En otro aspecto, el medio de reacción es sustancialmente anhidro. El medio de reacción puede prepararse de cualquier manera adecuada antes de la introducción del agente de cloración.

35

En una realización, el medio de reacción comprende ácido sulfúrico. En un aspecto, el medio de reacción comprende

al menos aproximadamente un 95 % en peso de ácido sulfúrico. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 96 % en peso de ácido sulfúrico. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 97 % en peso de ácido sulfúrico. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 98 % en peso de ácido sulfúrico. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 99 % en peso de ácido sulfúrico.

En una realización, el medio de reacción comprende aceite. El medio de reacción contendrá generalmente una cantidad de aceite que es suficiente para mantener el medio de reacción en un estado líquido en las condiciones de procedimiento aplicables. Véase, por ejemplo, Secciones 4.2.2 (página 37) y 12.3.1 (página 113) de Ashar, N.G., A Practical Guide to the Manufacture of Sulfuric Acid, Oleums, and Sulfonating Agents, Springer International Publishing AG (2013).

En un aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 5 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 10 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 15 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 20 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 25 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 50 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 60 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende de aproximadamente 5 % en peso de aceite a aproximadamente un 70 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende de aproximadamente 10 % en peso de aceite a aproximadamente un 50 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende de aproximadamente 15 % en peso de aceite a aproximadamente un 40 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende de aproximadamente 20 % en peso de aceite a aproximadamente un 40 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende de aproximadamente 20 % en peso de aceite a aproximadamente un 30 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende de aproximadamente 50 % en peso de aceite a aproximadamente un 80 % en peso de aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende de aproximadamente 60 % en peso de aceite a aproximadamente un 70 % en peso de aceite. Según se ilustra adicionalmente en la presente solicitud, la concentración de aceite deseada en el medio puede conseguirse, por ejemplo, añadiendo una cantidad suficiente de trióxido de azufre y/o aceite a un medio de ácido sulfúrico concentrado (por ejemplo, añadiendo una cantidad suficiente de un 65 % en peso de aceite a un medio que contiene un 95 % en peso de ácido sulfúrico para proporcionar un medio que contenga un 25 % en peso de aceite).

#### C. Catalizador

En una realización, el medio de reacción comprende además un catalizador. En un aspecto, el catalizador es yodo ( $I_2$ ) o monoclورو de yodo ("ICl"). En otro aspecto, el catalizador es yodo. En otro aspecto, el catalizador es monoclورو de yodo. El yodo es sólido a temperatura ambiente mientras que el monoclورو de yodo es un líquido a temperatura ambiente. Puesto que el yodo y el monoclورو de yodo proporcionan resultados catalíticos sustancialmente similares en la reacción de cloración, la selección entre los dos catalizadores puede depender de si se desea un catalizador sólido o líquido.

#### D. Estequiometrías de reacción

Se requiere una estequiometría de 2,0 equivalentes de cloro activo en el agente de cloración para que la reacción de cloración convierta el compuesto o sal Fórmula (II) en el compuesto o sal de Fórmula (III). Aunque pueden emplearse cantidades menores o mayores del agente de cloración para la reacción de cloración, una cantidad estequiométrica o un exceso estequiométrico del cloro activo, por ejemplo, al menos aproximadamente 2,0 equivalentes de cloro activo del agente de cloración, proporciona generalmente una mejor conversión del compuesto o sal de Fórmula (II) en el compuesto o sal de Fórmula (III). Cuando se utiliza un agente de cloración relativamente caro, tal como ácido tricloroisocianúrico, un exceso estequiométrico del cloro activo se controla más estrechamente que en el caso de un agente de cloración relativamente económico como el gas de cloro. Por consiguiente, en una realización, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 8,0 equivalentes de cloro activo del agente de cloración. En un aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes de cloro activo del agente de cloración. En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes de cloro activo del agente de cloración. En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes de cloro activo del agente de cloración. En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,4 equivalentes de cloro activo del agente de cloración. En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,2 equivalentes de cloro activo del agente de cloración.

Cuando el agente de cloración es gas de cloro, el gas de cloro puede introducirse en el medio de reacción, por ejemplo, por medio de rociadores, burbujeadores, o similares. En un aspecto, el gas de cloro se introduce en el medio de reacción a una tasa de alimentación sustancialmente constante. En otro aspecto, el gas de cloro se introduce en el medio de reacción a una tasa de alimentación y durante un periodo de tiempo suficientes para convertir al menos aproximadamente un 60 % del compuesto o sal de Fórmula (II) en el compuesto o sal de Fórmula (III). En otro aspecto,

el gas de cloro sin reaccionar se recupera de la parte superior y se recicla de nuevo al medio de reacción. La cantidad de gas de cloro utilizada durante la reacción puede medirse pesando el tanque de gas de cloro antes y después de la reacción. En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con al menos aproximadamente 2,0 equivalentes del gas de cloro. Por consiguiente, en una realización, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes del gas de cloración. En otra realización, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes del gas de cloro. En otra realización, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes del gas de cloro.

En algunas realizaciones, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con el agente de cloración en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador. En un aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con el agente de cloración en presencia de una cantidad catalítica de yodo o monoclóruo de yodo. En otro aspecto, la cantidad catalítica de yodo o monoclóruo de yodo es de aproximadamente 0,0001 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes en relación al compuesto o sal de Fórmula (II). En otro aspecto, la cantidad catalítica de yodo o monoclóruo de yodo es de aproximadamente 0,0005 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes en relación al compuesto o sal de Fórmula (II). En otro aspecto, la cantidad catalítica de yodo o monoclóruo de yodo es de aproximadamente 0,001 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes en relación al compuesto o sal de Fórmula (II). En otro aspecto, la cantidad catalítica de yodo o monoclóruo de yodo es de aproximadamente 0,005 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes en relación al compuesto o sal de Fórmula (II).

El compuesto de Fórmula (II) puede introducirse en el medio de reacción como una sola carga antes del inicio de la reacción de cloración. Como alternativa, un poco o todo el compuesto de Fórmula (II) puede introducirse en el medio de reacción, por ejemplo, como una corriente de alimentación continua o en forma de una o más adiciones en bolo durante el transcurso de la reacción de cloración. En general, la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,05 moles a aproximadamente 4,0 moles por litro del medio de reacción. En un aspecto, la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,1 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del medio de reacción. En otro aspecto, la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 1,0 moles a aproximadamente 2,5 moles por litro del medio de reacción. En otro aspecto, la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,1 moles a aproximadamente 2,0 moles por litro del medio de reacción. En otro aspecto, la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,4 moles a aproximadamente 1,5 moles por litro del medio de reacción.

En ciertas realizaciones, por ejemplo, la concentración del compuesto o sal de Fórmula (II) en un medio de reacción que comprende aceite (es decir, la carga útil) puede aumentarse con resultados aceptables manteniendo una proporción molar adecuada del trióxido de azufre libre en el compuesto o sal de Fórmula (II). Las proporciones molares adecuadas serán generalmente al menos aproximadamente 4,0 o superior. En un aspecto, el medio de reacción comprende al menos un 25 % de aceite y aproximadamente de 1,5 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del compuesto o sal de Fórmula (II). En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos un 25 % de aceite y aproximadamente de 2,0 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del compuesto o sal de Fórmula (II). En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos un 25 % de aceite y aproximadamente 2,25 moles por litro del compuesto o sal de Fórmula (II). Cuando se aumenta la concentración del compuesto o sal de Fórmula (II), el volumen total de ácido sulfúrico y ácido necesario para la reacción se reduce de una manera correspondiente que puede ser una ventaja potencial en la fabricación a gran escala y también dará como resultado un ahorro en el coste. Además, las mayores concentraciones del compuesto o sal de Fórmula (II) en estas realizaciones también parecen permitir una reducción en la cantidad de catalizador requerida en relación a las realizaciones en las que el medio de reacción comprende aproximadamente un 20 % de aceite y aproximadamente 1,5 moles por litro del compuesto o sal de Fórmula (II).

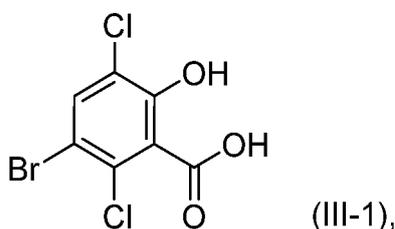
#### E. Condiciones de reacción

En general, el medio de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C durante la etapa de poner en contacto. En un aspecto, el medio de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C durante la etapa de poner en contacto. En otro aspecto, el medio de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C durante la etapa de poner en contacto.

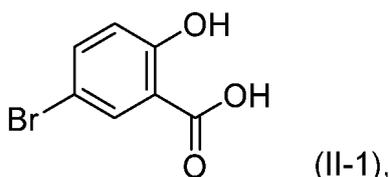
Los procedimientos mejorados de la presente divulgación proporcionan una conversión adecuada del compuesto o sal de Fórmula (II) en el compuesto o sal de Fórmula (III). En una realización, el porcentaje de conversión del compuesto o sal de Fórmula (II) en el compuesto o sal de Fórmula (III) es al menos aproximadamente un 60 %. En un aspecto, el porcentaje de conversión del compuesto o sal de Fórmula (II) en el compuesto o sal de Fórmula (III) es al menos aproximadamente un 65 %. En otro aspecto, el porcentaje de conversión del compuesto o sal de Fórmula (II) en el compuesto o sal de Fórmula (III) es al menos aproximadamente un 70 %.

#### F. Realización ilustrativa: Gas de cloro

En una realización representativa, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):



- 5 o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:  
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):



o una sal del mismo, con gas de cloro en un medio de reacción ácido que comprende aceite para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III-1) (es decir, R<sup>1</sup> es hidrógeno; y R<sup>2</sup> es hidrógeno en los compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III)).

- 10 En otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,05 moles a aproximadamente 4,0 moles por litro del medio de reacción;

- 15 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con al menos aproximadamente 2,0 equivalentes de gas de cloro; y el medio de reacción comprende de aproximadamente 5 % en peso de aceite a aproximadamente 70 % en peso de aceite.

En otra realización:

- 20 la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,1 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del medio de reacción;  
el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con al menos aproximadamente 2,0 equivalentes de gas de cloro; y el medio de reacción comprende de aproximadamente 10 % en peso de aceite a aproximadamente 70 % en peso de aceite.

En otra realización:

- 25 la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 1,0 moles a aproximadamente 2,5 moles por litro del medio de reacción;  
el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con al menos aproximadamente 2,0 equivalentes de gas de cloro; y el medio de reacción comprende de aproximadamente 15 % en peso de aceite a aproximadamente 40 % en peso de aceite.

En otra realización:

- 30 la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,1 moles a aproximadamente 2,0 moles por litro del medio de reacción;  
el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con al menos aproximadamente 2,0 equivalentes de gas de cloro; y el medio de reacción comprende de aproximadamente 20 % en peso de aceite a aproximadamente 40 % en peso de aceite.

- 35 En otra realización:

- 40 la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,4 moles a aproximadamente 1,5 moles por litro del medio de reacción;  
el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con al menos aproximadamente 2,0 equivalentes de gas de cloro; y el medio de reacción comprende de aproximadamente 20 % en peso de aceite a aproximadamente 30 % en peso de aceite.

En otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 1,5 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con al menos aproximadamente 2,0 equivalentes de gas de cloro; y el medio de reacción comprende de aproximadamente 25 % en peso de aceite a aproximadamente 80 % en peso de aceite.

En otra realización:

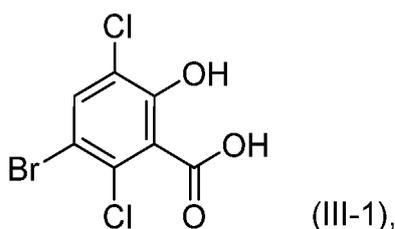
la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 2,0 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con al menos aproximadamente 2,0 equivalentes de gas de cloro; y el medio de reacción comprende de aproximadamente 25 % en peso de aceite a aproximadamente 40 % en peso de aceite.

En cada una de las realizaciones anteriores, el equivalente del gas de cloro puede controlarse recuperando el gas de cloro sin reaccionar en la parte superior y reciclándolo de nuevo al medio de reacción. Por consiguiente, en una realización, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes del gas de cloración. En otra realización, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes del gas de cloro. En otra realización, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes del gas de cloro.

En cada una de las realizaciones anteriores, el medio de reacción puede comprender adicionalmente un catalizador, tal como yodo o monoclóruo de yodo. En un aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con gas de cloro en presencia de aproximadamente 0,0001 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de yodo en relación al compuesto o sal de Fórmula (II-1). En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con gas de cloro en presencia de aproximadamente 0,0005 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes en relación al compuesto o sal de Fórmula (II-1). En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con gas de cloro en presencia de aproximadamente 0,001 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de yodo en relación al compuesto o sal de Fórmula (II-1). En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con gas de cloro en presencia de aproximadamente 0,005 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de yodo en relación al compuesto o sal de Fórmula (II-1).

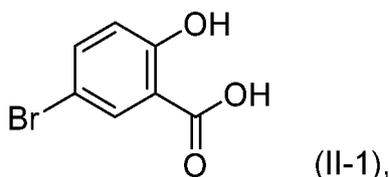
#### G. Realización ilustrativa: Ácido tricloroisocianúrico

En una realización representativa, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):



o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):



o una sal del mismo, con ácido tricloroisocianúrico en un medio de reacción ácido que comprende aceite para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III-1) (es decir, R<sup>1</sup> es hidrógeno; y R<sup>2</sup> es hidrógeno en los compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (III)).

Una molécula de ácido tricloroisocianúrico puede proporcionar hasta tres especies de cloro activo (por ejemplo, Cl<sup>+</sup>) en la reacción de cloración. Los equivalentes descritos en el presente documento son los equivalentes de cloro activo de ácido tricloroisocianúrico (es decir, 1,0 equivalente de ácido tricloroisocianúrico es igual a aproximadamente 3,0 equivalentes de cloro activo).

Por consiguiente, en otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,05 moles a aproximadamente 4,0 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 8,0 equivalentes de cloro activo de ácido tricloroisocianúrico; y  
 el medio de reacción comprende de aproximadamente 5 % en peso de aceite a aproximadamente un 70 % en peso de aceite.

5

En otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,1 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes de cloro activo de ácido tricloroisocianúrico; y  
 el medio de reacción comprende de aproximadamente 10 % en peso de aceite a aproximadamente un 70 % en peso de aceite.

10

En otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 1,0 moles a aproximadamente 2,5 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes de cloro activo de ácido tricloroisocianúrico; y  
 el medio de reacción comprende de aproximadamente 15 % en peso de aceite a aproximadamente un 40 % en peso de aceite.

15

20

En otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,1 moles a aproximadamente 2,0 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes de cloro activo de ácido tricloroisocianúrico; y  
 el medio de reacción comprende de aproximadamente 20 % en peso de aceite a aproximadamente un 40 % en peso de aceite.

25

En otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 0,4 moles a aproximadamente 1,5 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,4 equivalentes de cloro activo de ácido tricloroisocianúrico; y  
 el medio de reacción comprende de aproximadamente 20 % en peso de aceite a aproximadamente un 30 % en peso de aceite.

30

35

En otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 1,5 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes de cloro activo de ácido tricloroisocianúrico; y  
 el medio de reacción comprende de aproximadamente 25 % en peso de aceite a aproximadamente un 80 % en peso de aceite.

40

En otra realización:

la cantidad total del compuesto o sal de Fórmula (II-1) introducida en el medio de reacción es de aproximadamente 2,0 moles a aproximadamente 3,0 moles por litro del medio de reacción;  
 el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes de cloro activo de ácido tricloroisocianúrico; y  
 el medio de reacción comprende de aproximadamente 25 % en peso de aceite a aproximadamente un 40 % en peso de aceite.

45

En cada una de las realizaciones anteriores, el medio de reacción puede comprender adicionalmente un catalizador, tal como yodo o monocloruro de yodo. En un aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con ácido tricloroisocianúrico en presencia de aproximadamente 0,0001 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de yodo en relación al compuesto o sal de Fórmula (II-1). En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con ácido tricloroisocianúrico en presencia de aproximadamente 0,0005 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes en relación al compuesto o sal de Fórmula (II-1). En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con ácido tricloroisocianúrico en presencia de aproximadamente 0,001

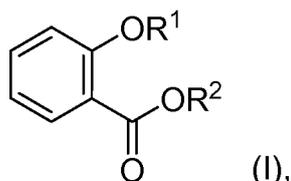
50

55

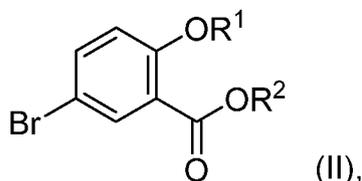
equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de yodo en relación al compuesto o sal de Fórmula (11-1). En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II-1) se pone en contacto con ácido tricloroisocianúrico en presencia de aproximadamente 0,005 equivalentes a aproximadamente 0,1 equivalentes de yodo en relación al compuesto o sal de Fórmula (11-1).

5 III. Preparación de compuestos de ácido 5-bromosalicílico

El compuesto o sal de Fórmula (II) empleado en los procedimientos descritos anteriormente puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado. En una realización, el compuesto o sal de Fórmula (II) se prepara bromando un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I):

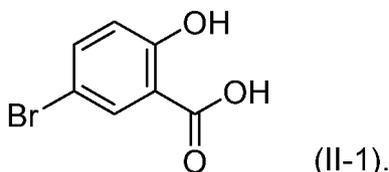


10 o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto de Fórmula (II):



o una sal del mismo; en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 En ciertas realizaciones del compuesto o sal de Fórmula (I) y el compuesto o sal de Fórmula (II), R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; y R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo o etilo. En otro aspecto, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno hidrógeno (es decir, el compuesto de Fórmula (I) es ácido salicílico y el compuesto de Fórmula (II) es ácido 5-bromosalicílico) y el compuesto de Fórmula (II) se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):



En otro aspecto, R<sup>1</sup> es R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo. En otro aspecto, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno; y el otro de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo.

20 La etapa de bromación puede realizarse de cualquier manera adecuada, tal como, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto o sal de Fórmula (I) con bromo (Br<sub>2</sub>), bromuro de hidrógeno (HBr) o un haluro de metal alcalino (tal como un bromuro de metal alcalino) en un medio de reacción que comprende ácido sulfúrico para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (II). En una realización, el compuesto o sal de Fórmula (I) se pone en contacto con bromo (Br<sub>2</sub>). En otra realización, el compuesto o sal de Fórmula (I) se pone en contacto con bromuro de hidrógeno (HBr). En otra realización, el compuesto o sal de Fórmula (I) se pone en contacto con un haluro de metal alcalino. En otra realización, el haluro de metal alcalino es bromuro sódico. Se ha informado de la preparación de ácido 5-bromosalicílico a partir de ácido salicílico, por ejemplo, en Hussey, Allen S. y col., "The Reaction of Magnesium with 2,4-Dibromoanisole", J. Am. Chem. Soc., 72(2): 830-832 (1950); y Adibi, Hadi y col., "A convenient and regioselective oxidative bromination of electron-rich aromatic rings using potassium bromide and benzyltriphenylphosphonium peroxymonosulfate under nearly neutral reaction conditions", Tetrahedron Lett. 48: 1255-1259 (2007).

25 En una realización, la etapa de bromación se realiza en un medio que comprende un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido sulfúrico, aceite y ácido acético. En un aspecto, el medio de reacción comprende ácido sulfúrico. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 95 % en peso de ácido sulfúrico. En otro aspecto, el medio de reacción comprende al menos aproximadamente un 98 % en peso de ácido sulfúrico. En otro aspecto, el medio de reacción comprende aceite. En otro aspecto, el medio de reacción comprende ácido sulfúrico y ácido acético. En otro aspecto, el medio de reacción comprende aceite y ácido acético.

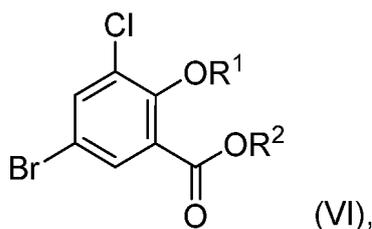
35 IV. Procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (Procedimiento 2 de BDCSA)

La presente divulgación se refiere además a un procedimiento alternativo ("Procedimiento 2 de BDCSA") para preparar un compuesto de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico. Este procedimiento alternativo difiere, en parte, del procedimiento descrito previamente (Procedimiento 1 de BDCSA) en que el material de partida del compuesto de ácido salicílico se broma y monoclora en el mismo recipiente de reacción para proporcionar un compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico sin aislar en primer lugar el intermedio bromado. Después, el compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico resultante se clora adicionalmente para proporcionar el compuesto de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico. El compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico puede aislarse y después clorarse adicionalmente para proporcionar el compuesto de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico o, como alternativa, el medio del recipiente de reacción puede modificarse para proporcionar condiciones adecuadas para una cloración adicional del compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico como parte de un procedimiento de "un recipiente".

Aunque el Procedimiento 1 de BDCSA proporciona un rendimiento total aceptable de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico, el Procedimiento 2 de BDCSA del mismo modo proporciona un rendimiento total aceptable y adicionalmente puede proporcionar ventajas de procesado en operaciones de fabricación a gran escala. Como el Procedimiento 1 de BDCSA se realiza a una escala inferior generalmente ha implicado verter la mezcla de reacción en bruto en agua enfriada con hielo para interrumpir la reacción de bromación y después aislar el ácido 5-bromosalicílico mediante extracción orgánica para su uso en la reacción de cloración posterior. Dicho procedimiento de tratamiento acuoso, sin embargo, puede presentar una diversidad de desafíos de procesado para fabricación a gran escala, incluyendo: (a) se requiere una gran cantidad de agua enfriada (típicamente al menos un exceso de 10 veces) para la inactivación, (b) la reacción de inactivación es muy exotérmica, (c) puede suceder la sulfonilación del ácido 5-bromosalicílico en la posición 3 si no se controla adecuadamente la temperatura durante la inactivación y se vuelve demasiado caliente, (d) la solución de ácido sulfúrico acuoso resultante es corrosiva y puede afectar negativamente a las tuberías y equipos que entran en contacto con la mezcla, y (e) el ácido 5-bromosalicílico debe secarse y ser sustancialmente anhídrido para su uso la etapa de cloración posterior (lo que puede añadir costes y desafíos técnicos). Además, puede suceder la sulfonilación del ácido 5-bromosalicílico aislado en la posición 3 durante la etapa de cloración posterior. Cuando el medio de reacción ácido comprende aceite, por ejemplo, la sulfonilación compite en cierto modo con la cloración en la posición 3 rica en electrones del anillo.

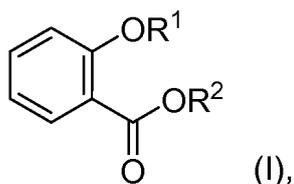
Por el contrario, el Procedimiento 2 de BDCSA comprende generalmente: (a) bromar el material de partida del compuesto de ácido salicílico para proporcionar una mezcla de reacción que comprende un compuesto de ácido 5-bromosalicílico, (b) clorar el compuesto de ácido 5-bromosalicílico para proporcionar un compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico sin aislar en primer lugar el compuesto de ácido 5-bromosalicílico de la mezcla de reacción, y (c) clorar adicionalmente el compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico para proporcionar el compuesto de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico. Controlar adecuadamente las condiciones de reacción reduce eficazmente el impacto de la competencia de la reacción de sulfonilación y otros desafíos del procesado. Por ejemplo, la bromación y monoclорación del material de partida del compuesto de ácido salicílico puede realizarse en un medio de reacción ácido que comprende ácido sulfúrico para proporcionar el compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico. El compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico resultante puede tanto aislarse y después clorarse adicionalmente como clorarse *in situ* para proporcionar el compuesto de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico. Durante la monoclорación de ácido 5-bromosalicílico, el compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico resultante precipita en el medio de reacción ácido que comprende ácido sulfúrico (por ejemplo, el ácido sulfúrico concentrado de aproximadamente un 96 % en peso de ácido sulfúrico). Por tanto, el compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico puede aislarse en forma de un sólido por filtración desde el medio de reacción ácido. Si se desea un procedimiento en "un recipiente", el medio de reacción que comprende el compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico puede modificarse para proporcionar un medio de reacción ácido que comprende aceite en el que el compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico se clora adicionalmente para proporcionar el compuesto de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico. Puede emplearse cualquier medio adecuado para convertir el medio de reacción inicial en un medio de reacción ácido que comprende aceite, por ejemplo, añadiendo una cantidad suficiente de trióxido de azufre y/o aceite al medio de reacción (por ejemplo, añadiendo una cantidad suficiente de aceite al 65 % a ácido sulfúrico al 95 % para producir un medio de reacción ácido que comprende un 20 %, 25 % u otras concentraciones adecuadas de aceite).

Por consiguiente, en una realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI):

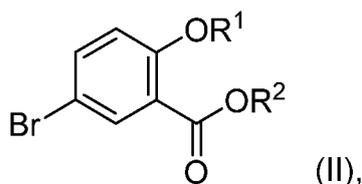


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I):



o una sal del mismo, con un agente de bromación en un medio de reacción ácido para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):

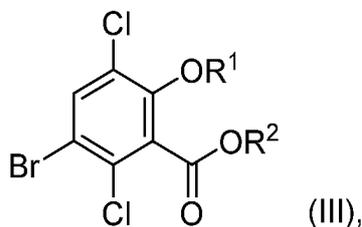


5 o una sal del mismo; y  
poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (II) con un agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (VI);  
en la que:

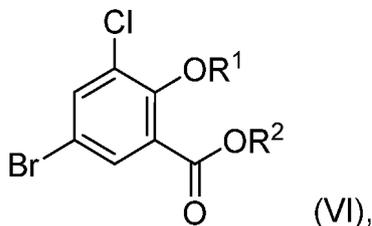
10 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En un aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con el agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II) del medio de reacción para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (VI). En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (II) se aísla de la mezcla de reacción y después se pone en contacto con el agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (VI).

15 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):



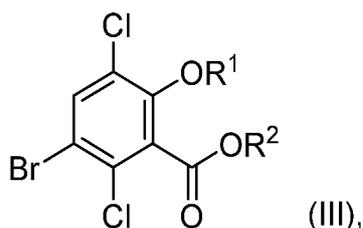
o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:  
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



20 o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido que comprende aceite para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III);  
en la que:

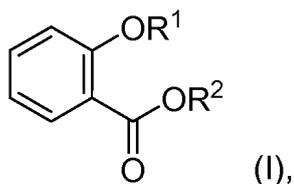
25 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):

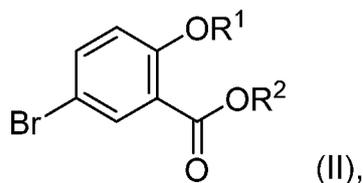


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I):

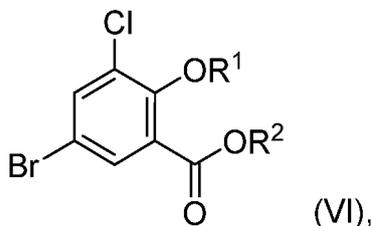


- 5 o una sal del mismo, con un agente de bromación en un medio de reacción ácido que comprende ácido sulfúrico para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):



o una sal del mismo;

- 10 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (II) con un primer agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II) del medio de reacción para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



o una sal del mismo;

- 15 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI) con un segundo agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III);  
en la que:

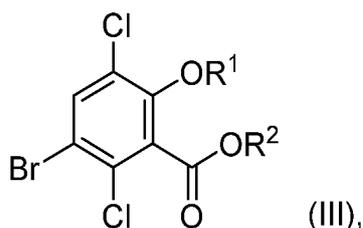
R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R² es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes.

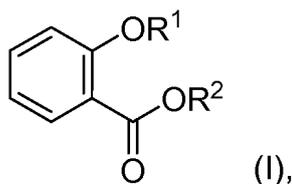
- 20 En un aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (VI) se pone en contacto con el segundo agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (VI) del medio de reacción para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III). En otro aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (VI) se aísla del medio de reacción y posteriormente se pone en contacto con el segundo agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III).

- 25 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):

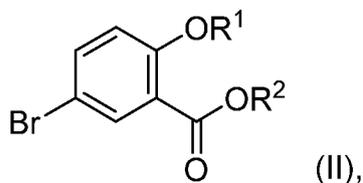


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I):

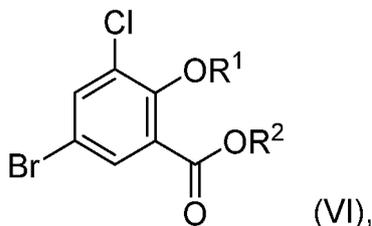


- 5 o una sal del mismo, con un agente de bromación en un medio de reacción ácido que comprende ácido sulfúrico para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):



o una sal del mismo;

- 10 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (II) con un primer agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II) del medio de reacción para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI):

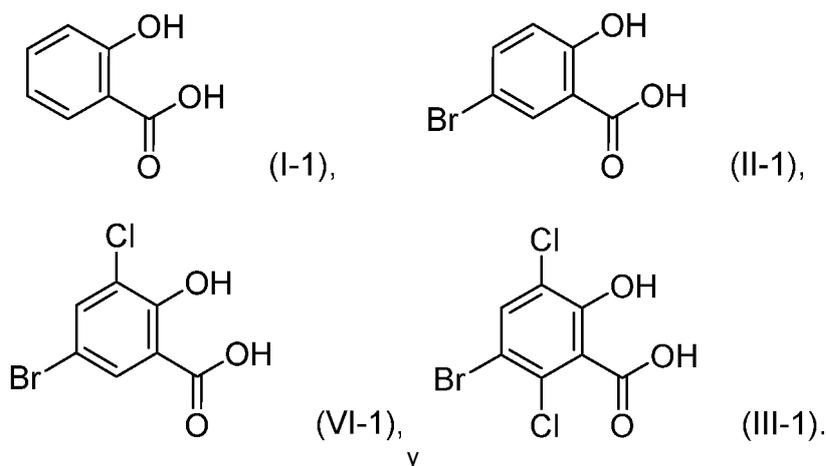


o una sal del mismo;

- 15 modificar el medio de reacción ácido para proporcionar un medio de reacción ácido que comprende aceite después de la formación del compuesto o sal de Fórmula (VI), y poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI) con un segundo agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (VI) del medio de reacción para proporcionar el compuesto de Fórmula (III);  
en la que:

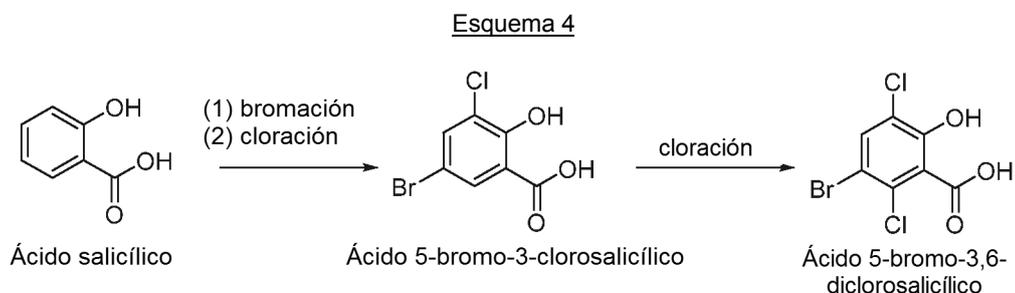
- 20 R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R² es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes.

- 25 En ciertas realizaciones de los procedimientos descritos anteriormente que se refieren a los compuestos o sales de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III) y Fórmula (VI), R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; y R² es hidrógeno, metilo o etilo. En un aspecto, R¹ es hidrógeno o metilo; y R² es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R¹ y R² son cada uno metilo. En otro aspecto, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro de R¹ y R² es metilo. En otro aspecto, R¹ y R² son cada uno hidrógeno y los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (VI) u Fórmula (III) se corresponden en sus estructuras con la Fórmula (1-1), Fórmula (11-1), Fórmula (VI-1) y Fórmula (111-1), respectivamente:



5

En algunas realizaciones ilustrativas, se prepara ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico a partir de ácido salicílico de acuerdo con el Procedimiento 2 de BDCSA con o sin aislar ácido 5-bromo-3-clorosalicílico, como se ilustra más adelante en el Esquema 4:



10

15

20

Se pone ácido salicílico en contacto con bromo en un medio de reacción de ácido sulfúrico concentrado (por ejemplo, ácido sulfúrico al 98 %) para proporcionar ácido 5-bromosalicílico. El ácido 5-bromosalicílico resultante, que no se aísla del medio de reacción, se clora después para proporcionar ácido 5-bromo-3-clorosalicílico (por ejemplo, burbujeando gas de cloro en el medio de ácido sulfúrico concentrado). En una realización, el compuesto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico se aísla por filtración del medio de reacción de ácido sulfúrico concentrado. Después, el sólido de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico se pone en el medio de reacción de ácido sulfúrico que comprende aceite (por ejemplo, una solución de aceite al 20 %). En otra realización, el medio de ácido sulfúrico concentrado que comprende el ácido 5-bromo-3-clorosalicílico se convierte después en un medio de reacción que comprende aceite (por ejemplo, burbujeando trióxido de azufre en el medio de ácido sulfúrico concentrado o añadiendo una solución de aceite al medio de ácido sulfúrico concentrado para proporcionar el medio de aceite deseado (por ejemplo, añadiendo una cantidad suficiente de una solución de aceite al 65 % al medio de ácido sulfúrico concentrado para producir un medio de aceite al 20 %). Después, el ácido 5-bromo-3-clorosalicílico se clora para proporcionar ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (por ejemplo, burbujeando gas de cloro en el medio de aceite en presencia de un catalizador adecuado, tal como yodo). Como las posiciones 3 y 5 ricas en electrones de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico ya están sustituidas, la exposición a trióxido de azufre no debería dar como resultado una sulfolización significativa del ácido 5-bromo-3-clorosalicílico.

25

En general, las condiciones de bromación y cloración para el Procedimiento 2 de BDCSA son como se han descrito previamente para el Procedimiento 1 de BDCSA excepto que se indique de otro modo. Por ejemplo, las estequiometrías de cloración se ajustan adecuadamente para cada reacción de cloración (es decir, se reducen en aproximadamente un 50 % para la reacción de cloración de la posición 3 y aproximadamente un 50 % para la reacción de cloración de la posición 6).

30

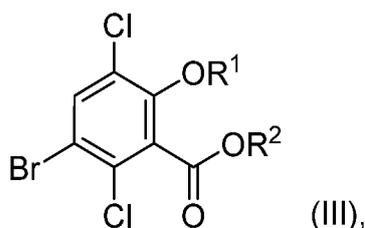
35

El ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico resultante puede aislarse de la mezcla de reacción y, si se desea, purificarse usando técnicas convencionales. En general, una porción del ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico se precipitará del medio de aceite durante la reacción de cloración. Se ha descubierto, sin embargo, que diluir el medio de aceite para proporcionar una solución de ácido sulfúrico una vez se completa la reacción de cloración (por ejemplo, diluyendo el medio de reacción que comprende aceite con, por ejemplo, una cantidad suficiente de una solución del 50 % al 95 % de ácido sulfúrico) puede ser ventajoso puesto que da como resultado una precipitación adicional del ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico. Como alternativa, el ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico puede filtrarse directamente desde el medio de aceite. El sólido filtrado de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico puede lavarse adicionalmente con un ácido sulfúrico concentrado, seguido de agua, y posteriormente secarse. La filtración directa puede ser ventajosa puesto que reduce el uso de la solución de ácido sulfúrico en el procedimiento de disolución mencionado anteriormente.

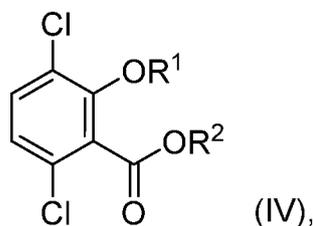
Pueden emplearse otras técnicas de aislamiento, sin embargo, tales como destilar el medio de reacción para retirar aceite y/o ácido clorosulfónico promoviendo de este modo la precipitación del ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

#### V. Preparación de compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico

- 5 Los compuestos y sales de Fórmula (III) pueden desbromarse selectivamente para proporcionar los compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico correspondientes (tales como ácido 3,6-diclorosalicílico) que pueden emplearse como intermedios en la fabricación de dicamba. Por consiguiente, los procedimientos descritos previamente pueden comprender adicionalmente desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III):



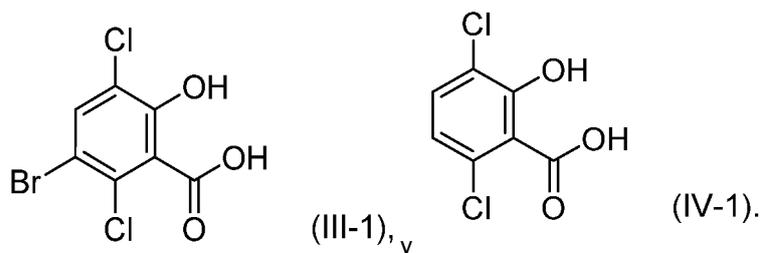
para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV):



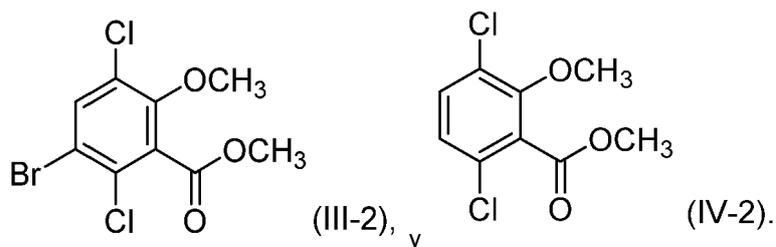
10

o una sal del mismo; en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 15 En ciertas realizaciones del compuesto o sal de Fórmula (III) y el compuesto o sal de Fórmula (IV), R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; y R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo o etilo. En otro aspecto, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno hidrógeno (es decir, el compuesto de Fórmula (III) es ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico y el compuesto de Fórmula (IV) es ácido 3,6-diclorosalicílico) y el compuesto de Fórmula (III) y Fórmula (IV) se corresponden en estructuras a la Fórmula (111-1) y la Fórmula (IV-1):



En otro aspecto, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo (es decir, el compuesto de Fórmula (III) es 3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxibenzoato de metilo y el compuesto de Fórmula (IV) es 2,5-dicloro-6-metoxibenzoato de metilo) y el compuesto de Fórmula (III) y Fórmula (IV) se corresponden en estructuras a la Fórmula (III-2) y la Fórmula (IV-2):



20

En otro aspecto, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno; y el otro de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo.

- 25 La etapa de desbromación puede realizarse de cualquier manera adecuada, tal como, por ejemplo, hidrogenolizando catalíticamente el compuesto o sal de Fórmula (III) para generar el compuesto o sal de Fórmula (IV). En un aspecto, el compuesto o sal de Fórmula (III) se pone en contacto con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado para generar el compuesto o sal de Fórmula (IV). En otro aspecto, el catalizador se selecciona entre el grupo que consiste

en catalizadores de paladio y catalizadores de platino. En otro aspecto, el catalizador es un catalizador de paladio. En otro aspecto, el catalizador es un catalizador de platino.

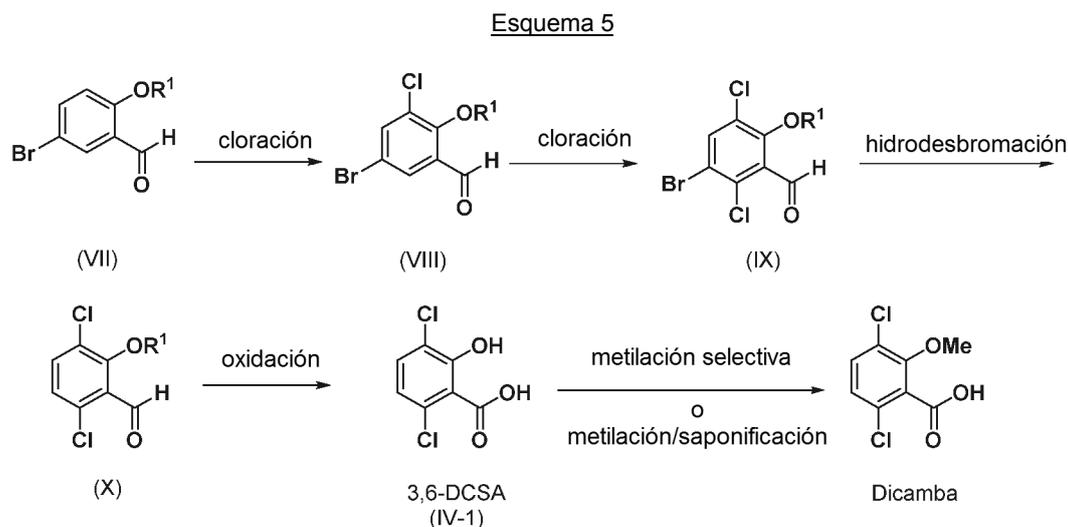
La etapa de desbromación puede realizarse en cualquier disolvente o combinación de disolventes adecuada. En general, la etapa de desbromación se realizará en un disolvente o combinación de disolventes no polar. En un aspecto, el disolvente o combinación de disolventes comprende uno o más miembros del grupo que consiste en ácidos alcanoicos, ésteres de carboxilato y ácido sulfúrico acuoso. En otra realización, el disolvente o combinación de disolventes comprende uno o más miembros del grupo que consiste en ácido acético y acetato de etilo.

En una realización, la etapa de desbromación comprende poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (III) con un catalizador en presencia de una base en un medio de reacción que comprende un disolvente no polar. En un aspecto, la base es un alcanoato de metal alcalino. En la Tabla 10-A del Ejemplo 10 se ilustran ejemplos no limitantes adicionales de condiciones de desbromación adecuadas.

Sin quedar ligado a una teoría particular, en algunas realizaciones, se cree que las impurezas (por ejemplo, especies que contienen yodo) en el compuesto de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico envenenan el catalizador; por lo tanto pueden afectar a la eficacia de la deshalogenación. En general, dichas impurezas pueden retirarse suspendiendo el sólido de color amarillo-naranja de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico en un disolvente orgánico, por ejemplo, xilenos. El sólido filtrado resultante de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico puede estar sustancialmente exento de color y desbromarse eficazmente en la siguiente etapa. Se ha descubierto, sin embargo, que el compuesto de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico obtenido del procedimiento de filtración directa descrito previamente (es decir, filtración directa del medio de aceite) puede utilizarse directamente para la etapa de deshalogenación sin ningún procedimiento adicional.

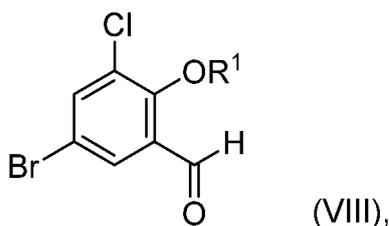
#### VII. Cloración selectiva y desbromación de compuestos de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído

La presente divulgación se refiere además a un procedimiento alternativo para preparar compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico a partir de compuestos de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído como se ilustra a continuación en el Esquema 5:



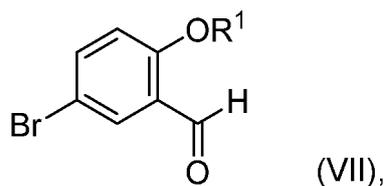
En particular, la presente divulgación se refiere a procedimientos para preparar selectivamente ácido 3,6-diclorosalicílico a partir de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído, es decir, los compuestos del Esquema 5 en los que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

Por consiguiente, en una realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VIII):



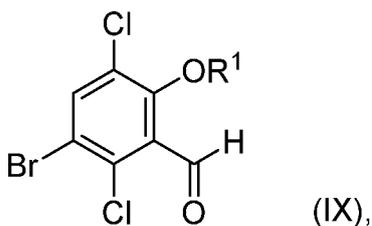
o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VII):



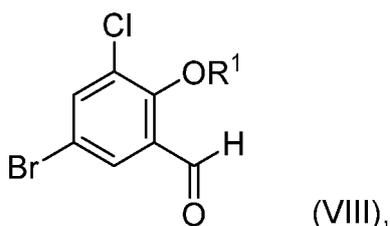
o una sal del mismo, con un agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (VIII); en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 5 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX):



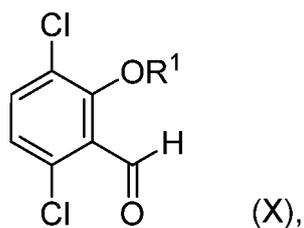
o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VIII):



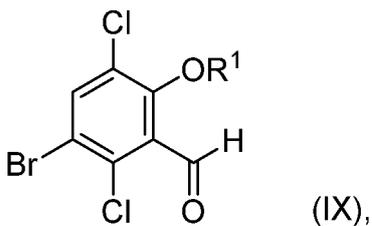
- 10 o una sal del mismo, con un agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (IX); en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X):



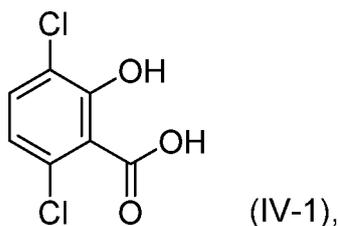
- 15 o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX):



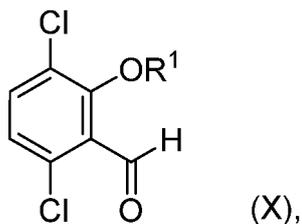
o una sal del mismo, con un agente de desbromación para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (X); en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 20 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):



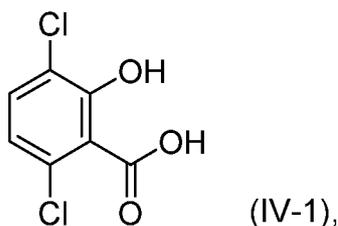
o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X):



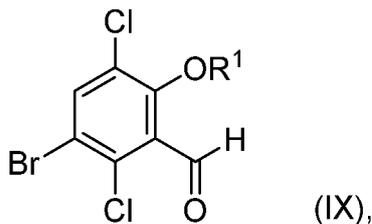
- 5 o una sal del mismo, con un agente de oxidación para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (VI-1); en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):

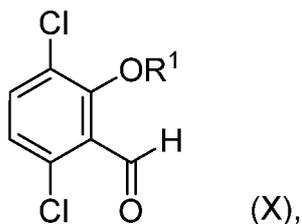


- 10 o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX):



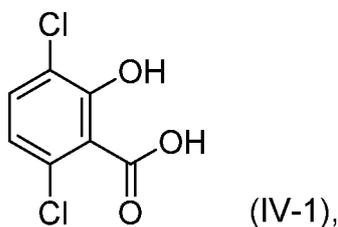
o una sal del mismo, con un agente de desbromación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X):



- 15 o una sal del mismo; y  
poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (X) con un agente de oxidación para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (IV-1);  
en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

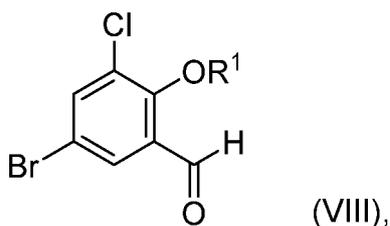
- 20 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se

corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):



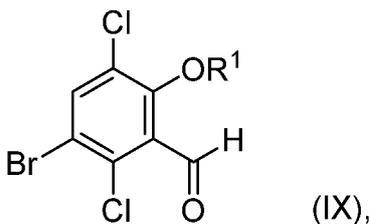
o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VIII):



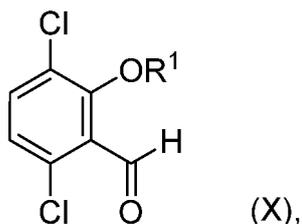
5

o una sal del mismo, con un agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX):



10

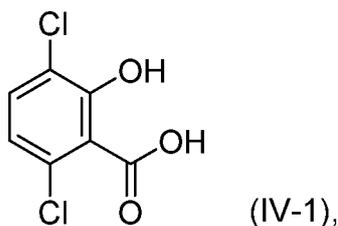
o una sal del mismo; y  
poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (IX) con un agente de desbromación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X):



15

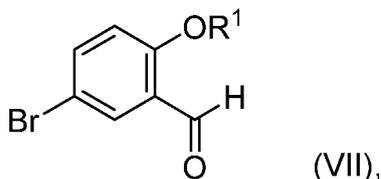
o una sal del mismo; y  
poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (X) con un agente de oxidación para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (IV-1);  
en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):

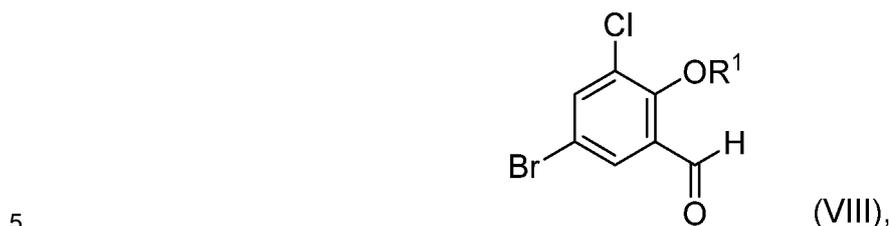


20 o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VII):

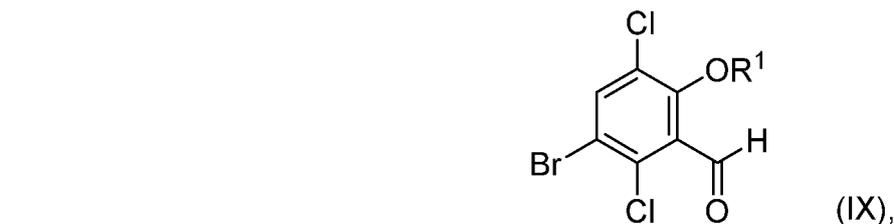


o una sal del mismo, con un primer agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VIM):



o una sal del mismo;

poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VIII) con un segundo agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX):



o una sal del mismo;

poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (IX) con un agente de desbromación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X):



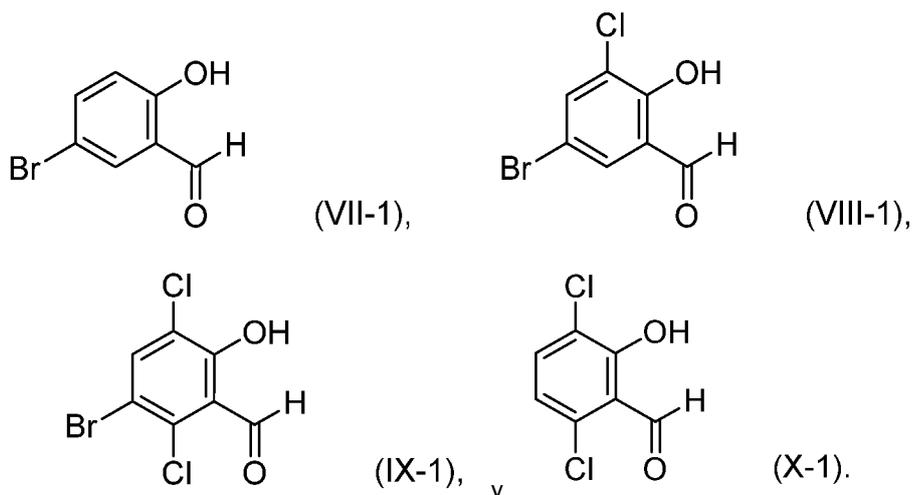
o una sal del mismo; y

poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (X) con un agente de oxidación para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (IV-1);

en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes.

20 En ciertas realizaciones de los procedimientos descritos anteriormente que se refieren a los compuestos o sales de Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) y Fórmula (X), R¹ es hidrógeno, metilo o etilo. En un aspecto, R¹ es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R¹ es metilo. En otro aspecto, R¹ es hidrógeno y los compuestos de Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) y Fórmula (X) se corresponden en sus estructuras a la Fórmula (VII-1), Fórmula (VIII-1), Fórmula (IX-1) y Fórmula (X-1), respectivamente:



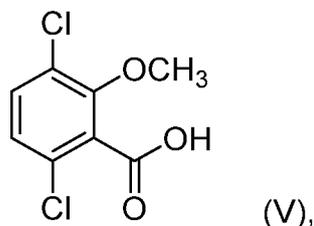
En general, las condiciones de procedimiento adecuadas para la cloración selectiva y denominación de compuestos de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído se corresponde sustancialmente a las condiciones de procedimiento descritas previamente para las etapas correspondientes del Procedimiento 1 de BDCSA y el Procedimiento 2 de BDCSA excepto que se indique lo contrario. Puede emplearse una amplia diversidad de agentes de oxidación y condiciones de oxidación para convertir el compuesto de Fórmula (X) en el compuesto de Fórmula (IV-1). Algunos ejemplos de agentes de oxidación y condiciones de oxidación adecuadas se describen, por ejemplo, en Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (Wiley-VCH Verlag GmbH 1999).

10 VIII. Conversión de compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico en dicamba

A. Conversión de ácido 3,6-diclorosalicílico en dicamba

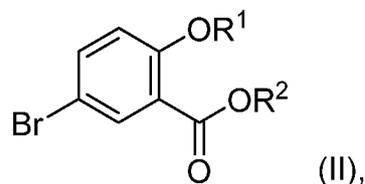
Como se ha indicado previamente, los compuestos de ácido 3,6-diclorosalicílico preparados como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ácido 3,6-diclorosalicílico) pueden convertirse adicionalmente en dicamba.

15 Por consiguiente, en una realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

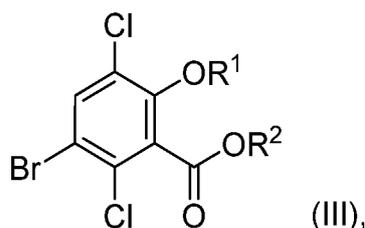


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):



20 o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III):



o una sal del mismo;  
desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV):

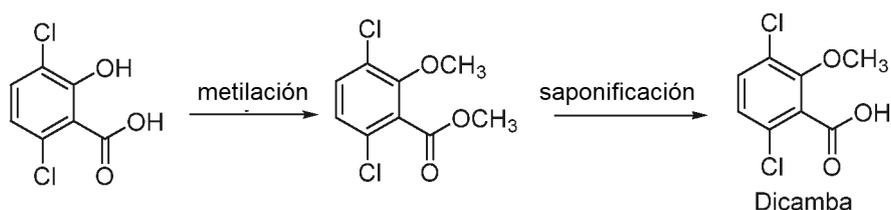


o una sal del mismo;  
en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; R² es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
en el que el procedimiento comprende adicionalmente convertir el compuesto o sal de Fórmula (IV) en el compuesto o sal de Fórmula (V) cuando el compuesto de Fórmula (IV) es distinto de dicamba.

10 En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; y R² es hidrógeno, metilo o etilo. En un aspecto, R¹ es hidrógeno o metilo; y R² es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R¹ y R² son cada uno hidrógeno (es decir, el compuesto de Fórmula (II) es ácido 5-bromosalicílico y el compuesto de Fórmula (III) es ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico). En otro aspecto, R¹ y R² son cada uno metilo. En otro aspecto, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro de R¹ y R² es metilo.

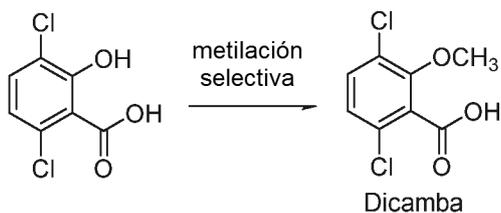
15 En las referencias se ha indicado una diversidad de rutas sintéticas para convertir ácido 3,6-diclorosalicílico en dicamba y puede emplearse cualquiera de tales rutas adecuadas. Por ejemplo, un enfoque implica metilar ácido 3,6-diclorosalicílico para proporcionar 3,6-dicloro-2-metoxibenzoato de metilo (por ejemplo, metilación por tratamiento con sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo o un halometano, tal como cloruro de metilo, bromuro de metilo o yoduro de metilo) y después saponificar el grupo éster del 3,6-dicloro-2-metoxibenzoato de metilo (por ejemplo, saponificación) para proporcionar dicamba como se muestra a continuación en el Esquema 6:

20 Esquema 6



Otro enfoque implica metilar selectivamente ácido 3,6-diclorosalicílico para proporcionar dicamba como se muestra a continuación en el Esquema 7:

Esquema 7

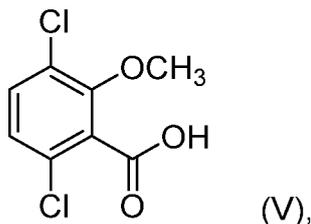


25 Entre las diversas publicaciones que informan sobre procedimientos sintéticos que emplean ácido 3,6-diclorosalicílico

como material de partida o un intermedio en la preparación de dicamba están, por ejemplo, las siguientes:

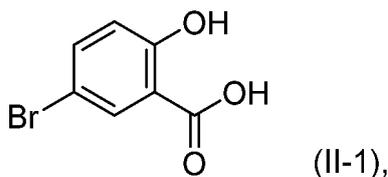
- (a) La Patente de Estados Unidos 3.345.157 informa sobre un procedimiento para metilar ácido 3,6-diclorosalicílico para proporcionar dicamba.  
 (b) La Patente de Estados Unidos 4.161.611 informa sobre un procedimiento para metilar ácido 3,6-diclorosalicílico para proporcionar dicamba.  
 (c) Matyakh, y col., "2-Methoxy-3,6-dichloro-benzoic acid", Otkrytiya, Izobret. Prom. Obraztsy, Tovarnye, Znake 1973, 50 (18), 177-178, informa sobre un procedimiento para metilar una sal sódica del ácido 3,6-diclorosalicílico para proporcionar dicamba.  
 (d) Zhang, y col., "Study on the O-Alkylation for 3,6-dichlorosalicylic Acid by Chloromethane", Huangong Shikan 2002, 16 (12) 45-48 (Ch.), informa sobre la O-alquilación de ácido 3,6-diclorosalicílico para proporcionar dicamba.  
 (e) Los documentos CN102942474A y CN 102838483A informan sobre un procedimiento para metilar ácido 3,6-diclorosalicílico con clorometano para proporcionar dicamba.  
 (f) El documento CN102125035B informa sobre un procedimiento para metilar ácido 3,6-diclorosalicílico con carbonato de dimetilo para proporcionar dicamba.  
 (g) La solicitud de patente china CN1830942A informa sobre un procedimiento para metilar ácido 3,6-diclorosalicílico con sulfato de dimetilo para proporcionar dicamba.  
 (h) La Patente de Estados Unidos 3.013.054 informa sobre un procedimiento para preparar dicamba que tiene lugar a través de un intermedio de 2,5-diclorofenol.  
 (i) Zhang, y col., "Synthesis of Herbicide Dicamba", Nongyao 2002, 41 (11), 13-14 (Ch.), informa sobre un procedimiento para preparar dicamba que tiene lugar a través de un intermedio de 2,5-diclorofenol.  
 (j) Zhang, y col., "Study on the Preparation of Dicamba", Nongyao 2002, 41 (7), 15-17 (Ch.), informa sobre un procedimiento para preparar dicamba que tiene lugar a través de un intermedio de 2,5-diclorofenol.  
 (k) Eckstein, y col., Przem. Chem. 1979, 58 (10), 533-536 (Pol.), informa sobre un procedimiento para preparar dicamba que tiene lugar a través de un intermedio de 2,5-diclorofenol.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

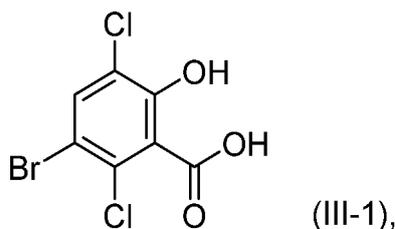


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):

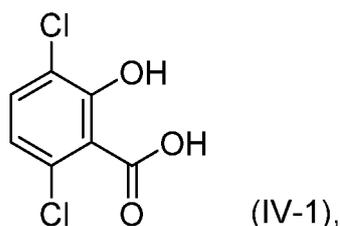


o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):

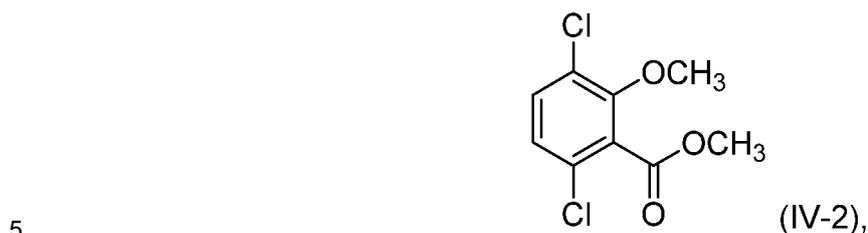


o una sal del mismo;

desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):



o una sal del mismo;  
 metilar el compuesto o sal de Fórmula (IV-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):



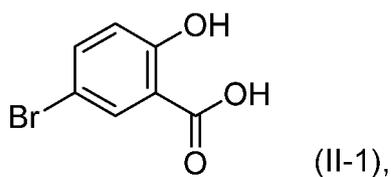
o una sal del mismo; y  
 saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

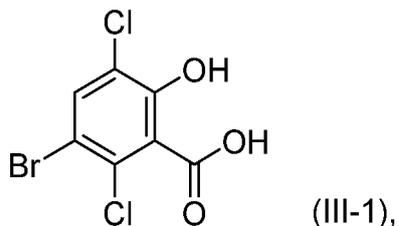


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

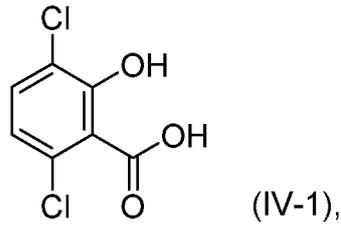
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):



15 o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):

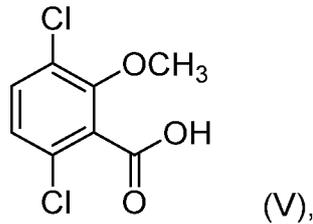


o una sal del mismo;  
 desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):



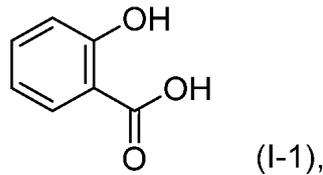
o una sal del mismo; y  
 metilar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (IV-1) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

5 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

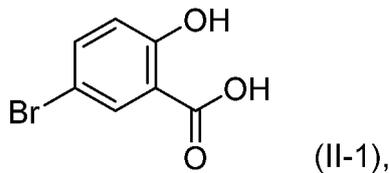


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I-1):

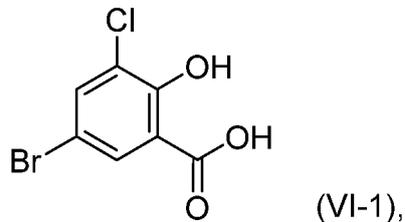


10 o una sal del mismo, con un agente de bromación en un medio de reacción ácido que comprende ácido sulfúrico para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):



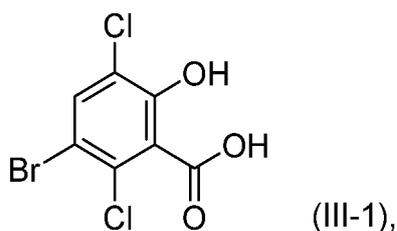
o una sal del mismo;

15 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (II-1) con un primer agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II-1) del medio de reacción para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI-1):

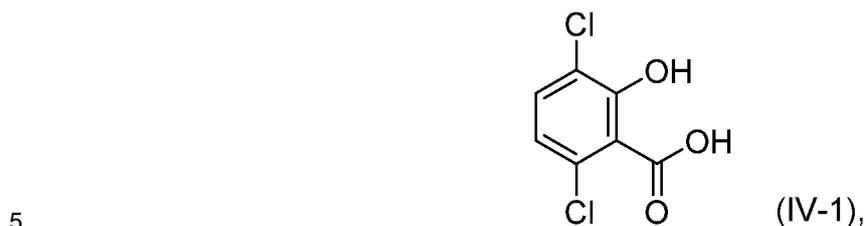


o una sal del mismo; y

20 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI-1) con un segundo agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III-1):



o una sal del mismo; en el que el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes; desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (111-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):

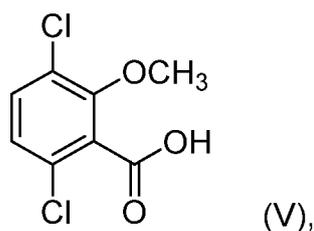


o una sal del mismo; y metilar el compuesto o sal de Fórmula (IV-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):



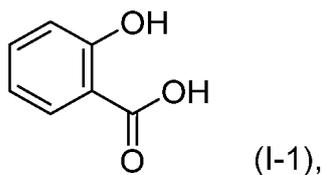
o una sal del mismo; y saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

En una realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

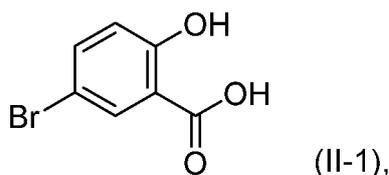


15 o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I):



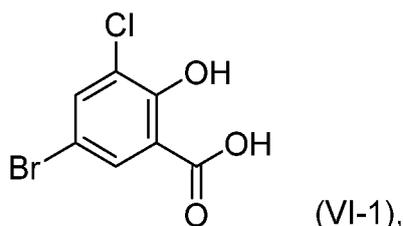
o una sal del mismo, con un agente de bromación en un medio de reacción ácido que comprende ácido sulfúrico para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):



o una sal del mismo;

poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (II-1) con un primer agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II-1) del medio de reacción para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI-1):

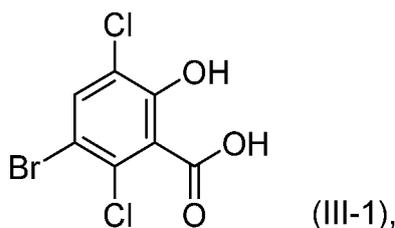
5



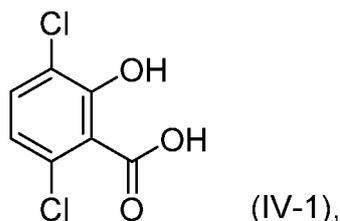
o una sal del mismo; y

poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI) con un segundo agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III-1):

10

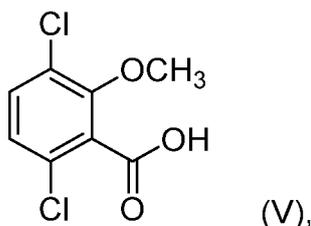


o una sal del mismo; en el que el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes; desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (111-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):



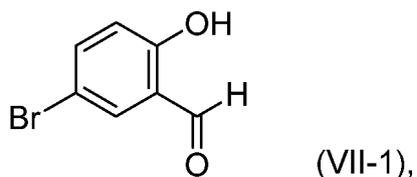
15 o una sal del mismo; y metilar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (IV-1) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

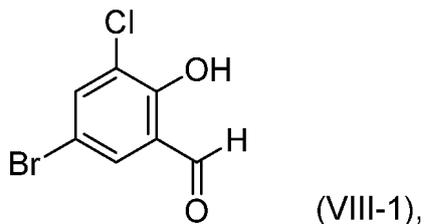


20 o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

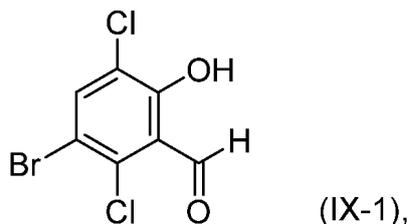
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VII-1):



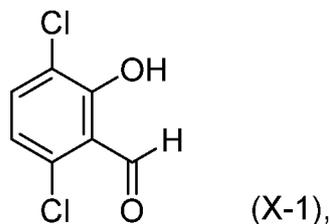
o una sal del mismo, con un primer agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VIII-1):



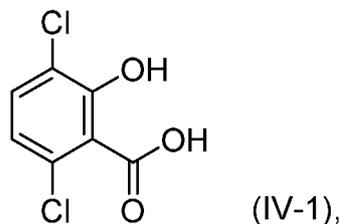
- 5 o una sal del mismo; poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VIII-1) con un segundo agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX-1):



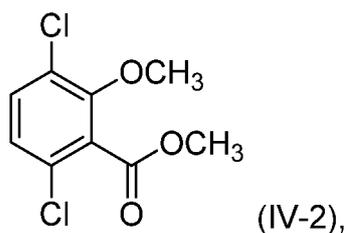
- 10 o una sal del mismo; en el que el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes; poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (IX-1) con un agente de desbromación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X-1):



- 15 o una sal del mismo; y poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (X-1) con un agente de oxidación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):

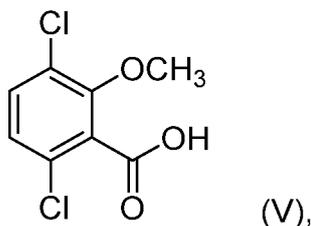


o una sal del mismo; metilar el compuesto o sal de Fórmula (IV-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):



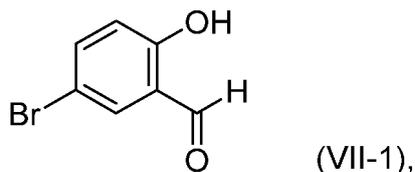
o una sal del mismo; y  
saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

5 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

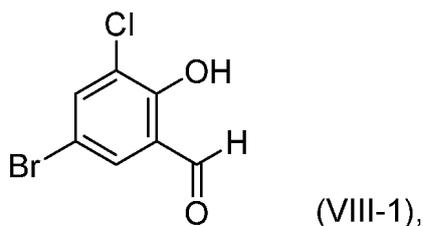


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VII-1):

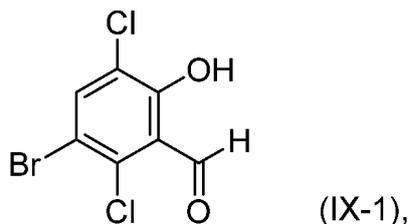


10 o una sal del mismo, con un primer agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VIII-1):

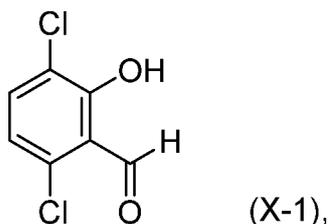


o una sal del mismo;

15 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VIII-1) con un segundo agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX-1):



o una sal del mismo; en el que el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes; poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (IX-1) con un agente de desbromación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (X-1):



o una sal del mismo; y

poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (X-1) con un agente de oxidación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):



5 o una sal del mismo; y  
metilar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (IV-1) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

10 En realizaciones alternativas del procedimiento descrito inmediatamente antes, el procedimiento emplea los Compuestos de Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX) y Fórmula (X) en lugar de los Compuestos de Fórmula (VII-1), Fórmula (VMM), Fórmula (IX-1) y Fórmula (X-1) para proporcionar a el Compuesto de Fórmula (IV) en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno. Cuando R<sup>1</sup> es distinto de metilo, se necesita además convertir el Compuesto o sal de Fórmula (IV) para proporcionar el Compuesto o sal de Fórmula (V).

#### B. Conversión de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico en dicamba

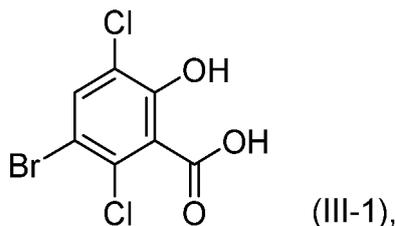
15 Como alternativa, los compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico preparados como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico) pueden convertirse en primer lugar en los compuestos de éster metílico correspondientes. Se convierte dicamba mediante desbromación selectiva de los compuestos de éster metílico (por ejemplo, 3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxibenzoato de metilo), seguido de saponificación.

Por consiguiente, en una realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

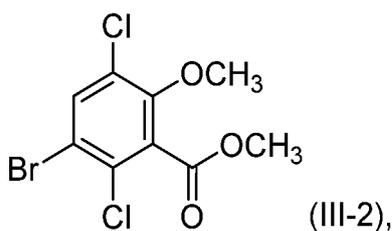


20 o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):

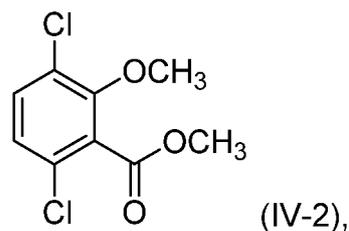


25 o una sal del mismo, con un agente de metilación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-2):



o una sal del mismo;  
desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (111-2) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):

5

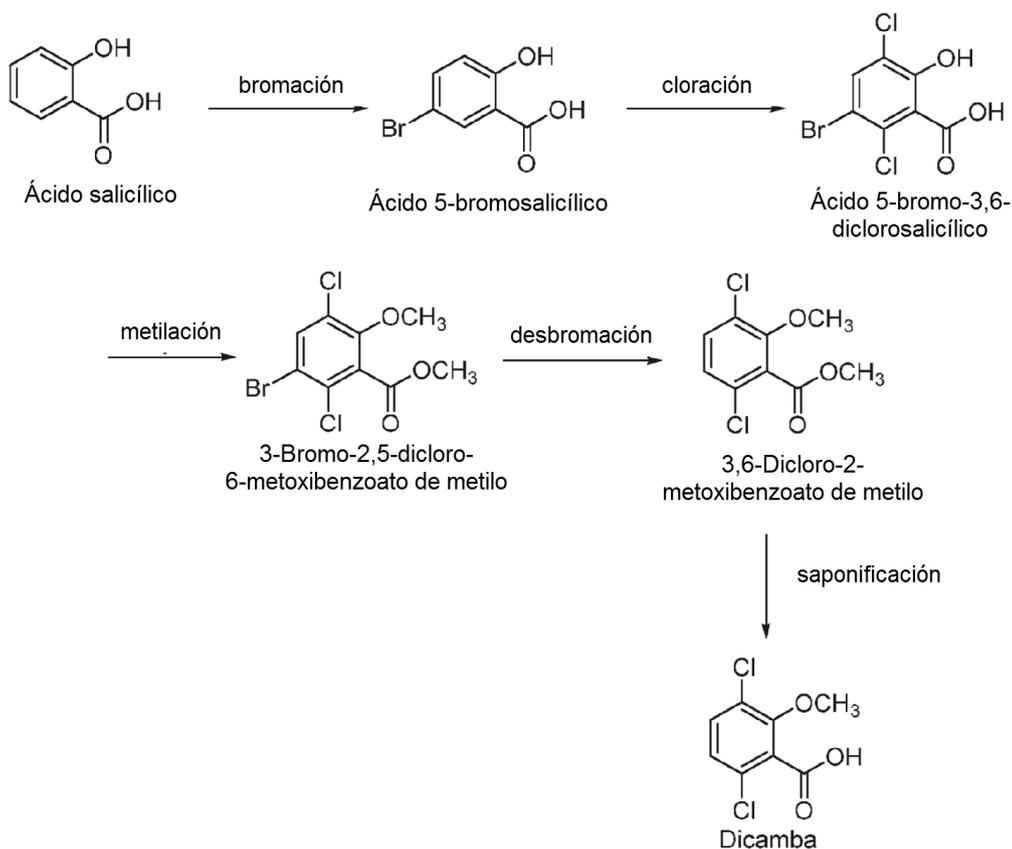


o una sal del mismo; y  
saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

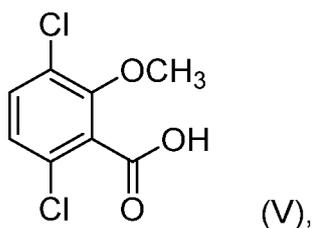
10

Por consiguiente, el enfoque implica la metilación de los compuestos de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico, la desbromación selectiva y la saponificación para proporcionar dicamba como se muestra a continuación en el Esquema 8:

Esquema 8

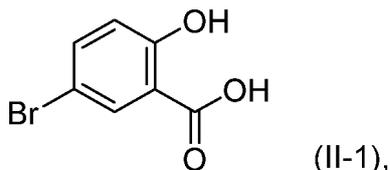


En una realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

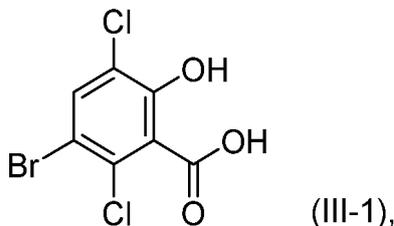


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

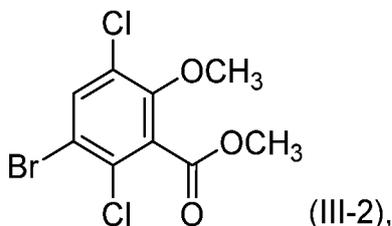
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):



- 5 o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):



- 10 o una sal del mismo;  
metilar el compuesto o sal de Fórmula (III-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-2):

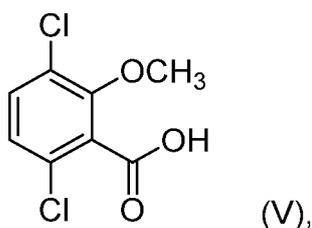


o una sal del mismo;  
desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III-2) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):



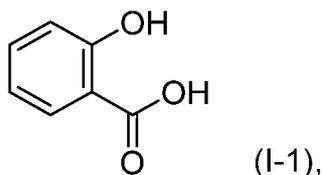
o una sal del mismo; y  
saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

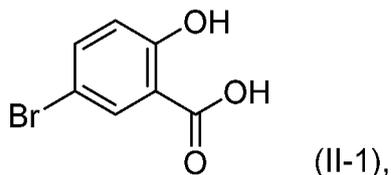


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I-1):

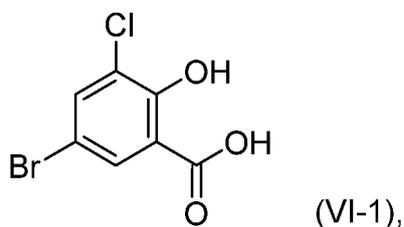


- 5 o una sal del mismo, con un agente de bromación en un medio de reacción ácido que comprende ácido sulfúrico para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II-1):



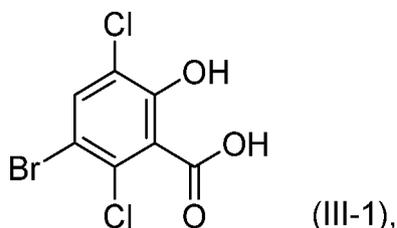
o una sal del mismo;

- 10 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (II-1) con un primer agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II-1) del medio de reacción para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI-1):

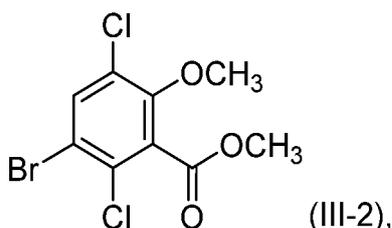


o una sal del mismo; y

- 15 poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI-1) con un segundo agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III-1):

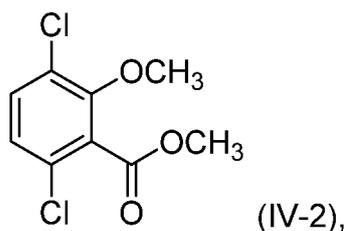


o una sal del mismo; en el que el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes; metilar el compuesto o sal de Fórmula (III-1) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-2):



o una sal del mismo;

desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (111-2) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):



5

o una sal del mismo; y

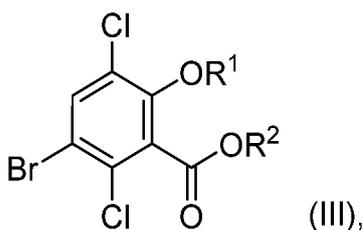
saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

En cada una de las realizaciones desveladas en la presente solicitud cuando sea deseable y adecuado, el procedimiento puede comprender adicionalmente el aislamiento y/o purificación de uno o más de los intermedios empleados en los procedimientos antes de hacer reaccionar el intermedio o intermedios en una etapa posterior del procedimiento. Por ejemplo, los procedimientos desvelados pueden comprender adicionalmente una o más de las siguientes etapas cuando sea deseable y adecuado: (1) aislar y/o purificar el compuesto o sal de Fórmula (II), (2) aislar y/o purificar el compuesto o sal de Fórmula (III), (3) aislar y/o purificar el compuesto o sal de Fórmula (IV), y/o (4) aislar o purificar el compuesto o sal de Fórmula (V) (es decir, dicamba).

#### 15 IX. Compuestos

En realizaciones adicionales, la presente divulgación se refiere nuevos compuestos de los procedimientos que se han descrito anteriormente.

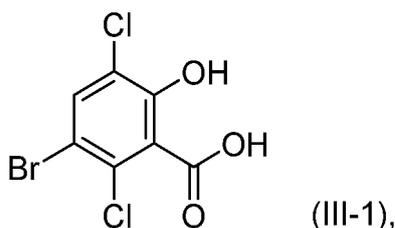
En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):



20

o una sal del mismo, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En un aspecto, R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; y R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo o etilo. En otro aspecto, R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno hidrógeno. En otro aspecto, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno metilo.

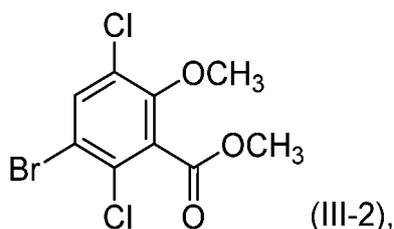
En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):



25

o una de sus sales.

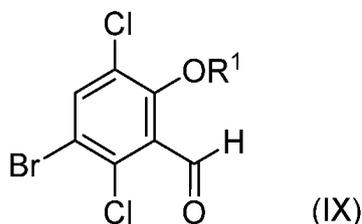
En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-2):



o una de sus sales.

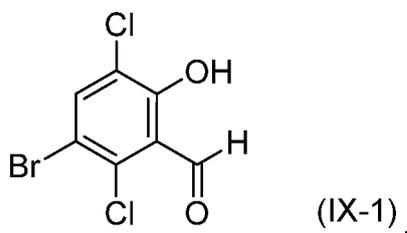
- 5 Como se ha analizado anteriormente, dichos compuestos o sales de Fórmula (III); Fórmula (111-1); y Fórmula (III-2) son útiles, por ejemplo, como intermedios en procedimientos para la preparación de dicamba.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX):



- 10 o una sal del mismo, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o d-alkilo<sub>1-6</sub>. En un aspecto, R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o etilo. En otro aspecto, R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IX-1):



- 15 o una sal del mismo.

Como se ha analizado anteriormente, dichos compuestos o sales de Fórmula (IX) y Fórmula (IX-1) son útiles, por ejemplo, como intermedios en procedimientos para la preparación de dicamba.

### X. Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

#### 20 **Ejemplo 1: Procedimientos analíticos**

##### A. Procedimiento de cromatografía líquida de alto rendimiento y fase inversa ("HPLC FI")

- 25 El análisis de HPLC FI utilizado para controlar las reacciones se realizó en un sistema de purificación de CL/EM a escala analítica Agilent 1260 Infinity equipado con un detector UV de matriz de diodos y controlado a 315 nm. La columna fue una Agilent Poroshell 120 C-18EC, 4,6 x 50 mm, 2,7 micrómetros con un filtro pre-columna. La HPLC FI se realizó a un caudal de 2 ml/minuto de fase móvil de agua (0,05 % de ácido trifluoroacético) y acetonitrilo como se describe a continuación en la Tabla 1-A:

Tabla 1-A: Procedimiento de HPLC de FI

TIEMPO	% de AGUA	% de ACETONITRILLO
0,00	70	30

(continuación)

TIEMPO	% de AGUA	% de ACETONITRILLO
0,25	70	30
4,00	5	95
4,25	70	30
5,00	70	30

**B. Procedimiento de resonancia magnética nuclear**

El análisis de resonancia magnética nuclear se ejecutó en un instrumento Bruker 600 MHz. Según se requirió, se utilizaron disolventes deuterados de Cambridge Isotope Laboratories, Ltd., incluyendo metanol-d<sub>4</sub>, cloroformo-d y dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>.

**Ejemplo 2: Preparación de ácido 5-bromosalicílico**

Se cargaron ácido salicílico (6,0 g, 43,47 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (98 %, 21,5 ml) en un matraz de tres bocas y 250 ml equipado con una sonda de temperatura, una manta calefactora, un agitador en la parte superior y una entrada para una bomba de aguja/jeringa de Teflón para liberar bromo. Se comenzó la agitación para disolver el ácido salicílico, que fue ligeramente exotérmico. Una vez la mezcla alcanzó temperatura ambiente, la jeringa se cargó con un ligero exceso de bromo para asegurar la entrega de 0,575 equivalentes durante 5 minutos. Según se añadía bromo a la solución en agitación rápida, se observó una ligera exotermia. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos más antes de calentar a 60 °C, lo que requirió aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante un total de 60 minutos, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua helada (aproximadamente 100 g) a la mezcla de reacción, lo que provocó que se formara un sólido de color blanco. Durante la adición de agua helada, la temperatura se elevó a aproximadamente entre 50 °C y 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 10 °C, después se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. El precipitado se lavó con 4 x 30 ml de agua fría, resuspendiendo la torta cada vez antes de extraer el lavado de agua. La torta se secó al aire durante 30 minutos, después se secó al vacío (55 °C) durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,7 g, 92 %). Las HPLC FI (315 nm) y RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) indicaron que el material en bruto tenía la siguiente composición: ácido 5-bromosalicílico (96 %), ácido 3-bromosalicílico (0,4 %) y ácido 3,5-dibromosalicílico (3,5 %).

Dados analíticos para ácido 5-bromosalicílico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,9-10,9, 7,85, 7,65, 6,95. CLEM (IEN) m/z 214,9 (M-H).

**Ejemplo 3: Preparación de ácido 5-bromosalicílico (condiciones alternativas)**

Se bromó ácido salicílico con bromo molecular como se describe en el Ejemplo 2 excepto porque los equivalentes de reactivo y el tiempo de calentamiento y la temperatura tras la finalización de la adición de bromo se variaron como se indica a continuación en la Tabla 3-A. La Tabla 3-A también informa sobre el ácido salicílico ("SA"), ácido 3-bromosalicílico ("3-Br-SA"), ácido 5-bromosalicílico ("5-Br-SA") y ácido 3,5-dibromosalicílico ("3,5-Br<sub>2</sub>-SA") presentes en el material en bruto resultante según se determinó mediante las áreas de pico de HPLC FI (que se ajustaron usando factores de respuesta de los analitos respectivos posteriores).

Tabla 3-A

N.º	Condiciones	Br <sub>2</sub> (equiv.)	Tiempo (min.)	Temp. (°C)	SA (%)	3-Br-SA (%)	5-Br-SA (%)	3,5-Br <sub>2</sub> -SA (%)
1	A	1,0	40	30 a 100	0,0	1,6	80,2	18,2
2	A	1,0	30	30 a 60	0,2	5,9	88,1	5,8
3	A	1,0	120	30	5,8	6,2	87,6	0,4
4	A	1,0	(12 h)	<20	6,9	8,7	83,6	0,5
5	B	1,0	120	20	22,5	2,0	74,3	1,1
6	B	1,75	120	20	0,0	1,0	95,5	3,5
7	C	1,0	60	20	0,0	0,0	90,9	9,1
8	C	0,90	60	20	0,0	0,9	95,5	3,6
9	C	0,80	60	20	0,0	0,8	95,7	3,5
10	C	0,70	60	20	0,0	1,1	95,5	3,4
11	C	0,60	60	20	0,0	0,4	94,5	5,0
12	C	0,56	60	20	0,9	2,2	94,9	2,0
13	C	0,50	60	20	14,5	2,3	82,7	0,6

Las condiciones A, B y C a los que se hace referencia en la Tabla 3-A se describen más completamente a continuación en la Tabla 3-B.

Tabla 3-B

REACTIVOS	EQUIVALENTES		
	CONDICIÓN A	CONDICIÓN B	CONDICIÓN C
Ácido salicílico	1,0	1,0	1,0
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2,0 (Añadido como H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> al 98 %)	A 1,0 M (Añadido como H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> al 98 %)	A 1,0 M (Añadido como H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> al 98 %)
Br <sub>2</sub>	1,0 (Añadido como una solución 2,0 M de Br <sub>2</sub> en ácido acético)	1,0 (Añadido como una solución 10,0 M de Br <sub>2</sub> en ácido acético)	1,0 (Br <sub>2</sub> puro)
Ácido acético	A 1,0 M		

#### **Ejemplo 4: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico usando hipoclorito sódico**

Se disolvió ácido 5-bromosalicílico (1,0 g, 4,6 mmol) en hidróxido sódico 2,5 M (3,7 ml). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo a 0 °C, momento en el que se añadió gota a gota una solución al 12 % en peso de hipoclorito sódico (4,6 ml). Una vez se completó la adición, se añadió gota a gota HCl concentrado hasta que la mezcla se volvió turbia. La reacción se calentó a 40 °C durante 5 horas. Una alícuota de la mezcla de reacción se retiró y se analizó por HPLC FI, lo que indicó que el producto principal era ácido 5-bromo-3-clorosalicílico cuando se comparó con un patrón conocido. El calentamiento durante una noche a 40 °C con 4,6 ml más de solución al 12 % en peso de hipoclorito sódico (4,6 ml) no produjo el ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico deseado.

#### **Ejemplo 5: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico usando ácido tricloroisocianúrico en ácido sulfúrico concentrado**

Se disolvió ácido 5-bromosalicílico (1,0 g, 4,6 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (98 %, 10 ml), lo que provocó una ligera exotermia. Se añadió yodo (25 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido tricloroisocianúrico (0,440 g, 1,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. Una alícuota de la mezcla de reacción se retiró y se analizó por HPLC FI, lo que indicó que el producto principal era ácido 5-bromo-3-clorosalicílico cuando se comparó con un patrón conocido. Se añadió más cantidad de ácido tricloroisocianúrico (0,440 g, 1,90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora, seguido de calentamiento a 40 °C durante una hora y finalmente a 70 °C durante dos horas. Una alícuota de la mezcla de reacción se retiró y se analizó por HPLC FI. Todavía había presente ácido 5-bromo-3-clorosalicílico, junto con dos componentes más polares y un componente menos polar. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo. La RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) mostró una mezcla de cuatro compuestos: ácido 5-bromo-3-clorosalicílico, ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico, ácido 3,5,6-triclorosalicílico y un compuesto de estructura desconocida en una proporción de 20:35:20:25.

#### **Ejemplo 6: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico usando ácido tricloroisocianúrico en aceite (ácido sulfúrico fumante)**

Se suspendió yodo (29 mg, 0,115 mmol) en aceite al 20 % (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos, momento en el que se añadió ácido 5-bromosalicílico (5,00 g, 23,04 mmol). La suspensión resultante se enfrió con un baño de hielo hasta que se alcanzó una temperatura interna de 5 °C. Se añadió en una porción ácido tricloroisocianúrico (7,74 mmol) en forma de un sólido. El baño de refrigeración se retiró y se dejó que la mezcla de reacción se calentara por sí misma durante un periodo de 75 minutos a una temperatura de 30 °C. La mezcla de reacción se puso de nuevo en un baño de refrigeración aproximadamente dos horas después de la retirada inicial del baño de refrigeración y se añadió yodo (88 mg, 0,346 mmol) junto con ácido tricloroisocianúrico (7,74 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C con un baño de hielo y después se vertió lentamente en hielo picado. La mezcla de reacción acuosa se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una capa de Celite para retirar el material insoluble. El filtrado resultante se lavó con salmuera, una solución de NaHSO<sub>3</sub> (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Una porción del sólido resultante (2,0 g) se sometió a cromatografía de fase inversa (agua con 0,1 % de TFA: acetonitrilo) para dar el producto deseado (0,730 g) en forma de un sólido cristalino de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8-10,0 (s a, 2H), 7,91 (s, 1H); IEN-EM m/z 284,9 (M+H).

#### **Ejemplo 7: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico usando ácido tricloroisocianúrico en aceite (condiciones alternativas)**

Se dicloró ácido 5-bromosalicílico usando ácido tricloroisocianúrico (ACL® 90, Occidental Chemical Corporation) y yodo catalítico en ácido sulfúrico fumante como se describe en el Ejemplo 6 excepto porque las condiciones de reacción se variaron como se indica a continuación en la Tabla 7-A. La Tabla 7-A también informa sobre el rendimiento de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico en las diferentes condiciones.

Tabla 7-A

N.º	Temp. de reacción	I <sub>2</sub> (%mol)	Escala de BSA* (mmol)	TCICA* (mmol)	Cloro activo (equivalentes)	Tiempo de reacción (horas)	% de rendimiento de BDCSA*
1	de 5 °C a ambiente	2,25	23,0	17,6	2,3	20	78** 77***
2	de 5 °C a 30 °C	1,5	46,0	36,8	2,4	5	88***
3	de 5 °C a 40 °C	2,1	4,6	3,5	2,3	4	73**
4	de 5 °C a 40 °C	2,5	4,6	3,1	2,05	4	66**
5	de 5 °C a 40 °C	1	4,6	3,1	2,0	4	76** 79***
6	de 5 °C a 40 °C	1	4,6	3,1	2,05	4	73***
7	de 5 °C a 40 °C	1	23,0	15,3	2,0	3	61***
8	de 5 °C a 30 °C	0,5	23,0	16,0	2,09	3,5	67***
9	de 5 °C a 40 °C	0,5	23,0	15,5	2,02	4	80***
10	de 5 °C a 40 °C	0,5	46,0	31,9	2,08	4	79***
11	de 5 °C a 35 °C	0,5	55,3	37,2	2,02	5	82***
12	de 5 °C a 35 °C	0,5	69,0	50,6	2,2	6	85***

\*BSA: ácido 5-bromosalicílico; BDCSA: ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico; TCICA: ácido tricloroisocianúrico  
 \*\* Rendimientos basados en integraciones de pico de HPLC FI a 315 nm.  
 \*\*\* Rendimientos basados en integraciones de señales aromáticas en el espectro de RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del producto aislado en bruto.

#### **Ejemplo 8: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico usando gas de cloro**

Se suspendieron yodo (30 mg, 0,118 mmol) y ácido 5-bromosalicílico (12,0 g, 55,3 mmol) en aceite (120 ml) y la suspensión resultante se enfrió con un baño de hielo hasta que se alcanzó una temperatura interna de 10 °C. El baño se retiró y se burbujó gas de cloro en la mezcla de reacción durante 10 horas. Después de dos horas, se añadieron 30 mg más (0,118 mmol) de yodo. Después de 3,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se volvió homogénea. Después de 10 horas de burbujear cloro en la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla era una suspensión. La agitación se detuvo y se dejó que el precipitado se asentara. El aceite se decantó del precipitado. El precipitado se lavó con hielo-agua y se secó al vacío para proporcionar 9,9 g de un sólido de color blanquecino. El aceite se vertió en hielo picado (aproximadamente 700 g) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4,7 g de un sólido de color blanquecino. Este sólido se combinó con el precipitado sólido de antes para proporcionar 14,6 g (92 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. La HPLC FI y la RMN <sup>1</sup>H en el sólido indicaron un nivel de pureza de aproximadamente el 85 %. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8-10,0 (s a, 2H), 7,91 (s, 1H); IEN-EM m/z 284,9 (M+H).

#### **Ejemplo 9: Preparación de ácido 3,6-diclorosalicílico**

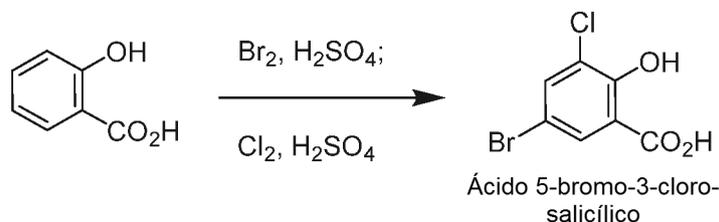
Una mezcla que contenía ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (5,0 g, 18 mmol), acetato sódico (1,50 g, 18,5 mmol) y Pd al 10 %/C (contenido de agua del 50 %, 250 mg) en ácido acético glacial (80 ml) se hidrogenó (1 atmósfera) a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y se lavó con ácido acético. La solución se concentró al vacío. El sólido restante se repartió entre una solución 1,0 M de HCl y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3,5 g (97 %) de un sólido de color blanco. La HPLC FI y la RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del material en bruto indicaron una pureza de aproximadamente el 90 %, siendo el material restante material de partida sin reaccionar (aproximadamente 3 %) y ácido 3-clorosalicílico (7 %). Datos analíticos para ácido 3,6-diclorosalicílico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14,5-13,5, 7,34, 6,77; CLEM (IEN) m/z 204,7 (M-H).

#### **Ejemplo 10: Preparación de ácido 3,6-diclorosalicílico (condiciones alternativas)**

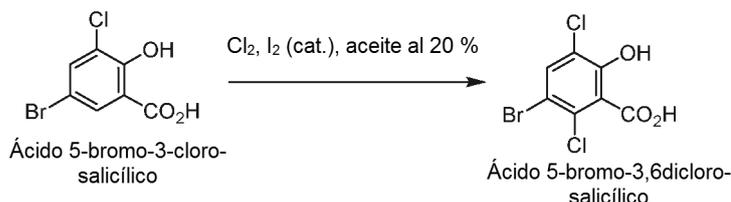
Se deshidrobromó ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico para proporcionar ácido 3,6-diclorosalicílico como se describe en el Ejemplo 9, excepto porque las condiciones de reacción se variaron según se indica a continuación en la Tabla 10-A. La Tabla 10-A también informa sobre el rendimiento de ácido 3,6-diclorosalicílico en las diferentes condiciones.

Tabla 10-A

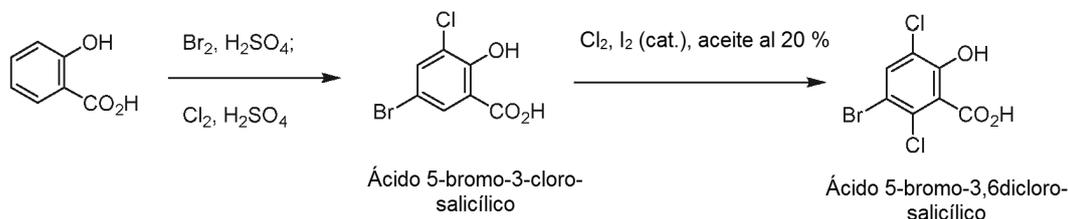
N.º	Catalizador	Disolvente	Base	Presión de H <sub>2</sub> /fuente de H <sub>2</sub>	Temp.	% de rendimiento de DCSA
1	Pd/C	Metanol	-	NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	Reflujo	10
2	Pd/C	Metanol	Hidróxido sódico	NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	Reflujo	11
3	Pd(OH) <sub>2</sub> /C	Etanol	-	NH <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	80 °C	5
4	Pd/C	Ácido acético	Acetato potásico	1 atm	Ambiente	75
5	Pd/C	Ácido acético	Acetato sódico	1 atm	Ambiente	85
6	Pd/C	Metanol/agua	Hidróxido sódico	1 atm	Ambiente	5
7	Pd/C	Metanol/agua	Bicarbonato potásico	1 atm	Ambiente	40
8	Pd(OH) <sub>2</sub> /C	Ácido acético	Acetato potásico	1 atm	Ambiente	<1
9	Pd/BaSO <sub>4</sub>	Ácido acético	Acetato potásico	1 atm	Ambiente	<1
10	Pd/C	Acetato de etilo	Acetato potásico	1 atm	Ambiente	90
11	Pd/C	Ácido butanoico	Acetato potásico	1 atm	Ambiente	90
12	Pd/C	Ácido hexanoico	Acetato potásico	1 atm	Ambiente	65
13	Pd/C	Ácido acético	-	1 atm	Ambiente	5
14	Pd/C	Ácido acético	Acetato potásico (cat.)	1 atm	Ambiente	15
15	Pd/C	Ácido acético	Acetato potásico (3 equiv.)	1 atm	Ambiente	45
16	níquel Raney	Acetato de etilo	Acetato potásico	1 atm	Ambiente	<1
17	Pd/C	Ácido acético	Hidróxido sódico	1 atm	Ambiente	85
18	Pd/C	Ácido acético/acetato de etilo	Acetato sódico	1 atm	Ambiente	95 %
19	Pd/C	Acetato de etilo/agua	Hidróxido sódico	1 atm	Ambiente	93 %

**Ejemplo 11: Preparación de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico**

- 5 Se cargó ácido sulfúrico concentrado (98 %, 50 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una sonda de temperatura y un agitador mecánico. La solución se enfrió en un baño de hielo con agitación hasta que se alcanzó una temperatura interna de 5 °C. Después, se añadió en porciones ácido salicílico (15,0 g, 109 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después se acopló una entrada para una bomba de
- 10 aguja/jeringa de Teflón al matraz de reacción a través de la boca restante para entregar bromo. Se añadió lentamente bromo (3,2 ml, 62 mmol) durante 30 minutos, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. Después completarse la adición, el baño de hielo se retiró y se reemplazó por una manta calefactora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 40 °C durante 30 minutos más. Una traza de UV de la HPLC FI de la mezcla de reacción indicó la formación de ácido 5-bromosalicílico sin ningún ácido salicílico restante. La mezcla de reacción se diluyó con ácido sulfúrico concentrado (98 %, 151 ml). Se burbujó gas de cloro a través de un tubo de dispersión de gas en la mezcla de reacción a 40 °C. Después de 2,5 horas, una
- 15 traza de UV de HPLC FI UV indicó que el ácido 5-bromosalicílico restante era menos del 1 % en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y después se vertió lentamente sobre hielo picado para formar un precipitado sólido. El precipitado resultante se filtró y los sólidos filtrados se disolvieron en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar sólidos de color amarillo. Los sólidos en bruto se secaron adicionalmente en un horno de vacío a 55 °C durante 15 horas para
- 20 proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (26 g, 95 %). Una traza de UV de la HPLC FI del sólido indicó que el material en bruto tenía la siguiente composición: ácido 5-bromo-3-clorosalicílico (90 %), ácido 3,5-dibromosalicílico (9 %) y ácido 3-bromosalicílico (1 %).

**Ejemplo 12: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico**

Se puso aceite (20 %, 125 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, equipado con un agitador en su parte superior, una sonda de temperatura, un tubo de dispersión de gas y un tubo de salida de vidrio insertado en un baño base de solución de hidróxido sódico para atrapar el exceso de cloro. La solución se enfrió en un baño de hielo-agua para alcanzar una temperatura interna de 5 °C. Se añadieron ácido 5-bromo-3-clorosalicílico (25 g, 100 mmol) y yodo (190 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C con burbujeo de gas de cloro a través del tubo de dispersión. Después de 15 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se calentó a 33 °C con un baño de aceite. Se añadió otra porción de yodo (190 mg, 0,75 mmol) a la mezcla de reacción después de 3 horas a 33 °C. Durante el transcurso, se burbujeó cloro en la mezcla de reacción durante un total de 5,5 horas. El calentamiento y la adición de cloro se detuvieron después de 5,5 horas y la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado (aproximadamente 1200 g) con un mezclado vigoroso y se extrajo con acetato de etilo (1 x 300 ml, 3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar polvos de color amarillo. El producto en bruto se trituró en hexanos (100 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (26 g, 92 %). La RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) indicó que el material tenía una pureza de aproximadamente el 81 %.

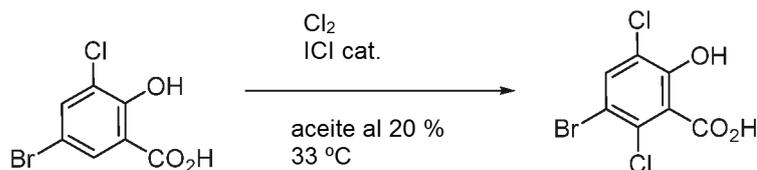
**Ejemplo 13: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (condiciones alternativas)**

Se cargó ácido sulfúrico concentrado (96 %, 145 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1000 ml equipado con una sonda de temperatura y un agitador mecánico. La solución se enfrió en un baño de hielo con agitación hasta que se alcanzó una temperatura interna de 5 °C. Después, se añadió en porciones ácido salicílico (30,0 g, 217 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después, se acopló una entrada para una bomba de aguja/jeringa de Teflón al matraz de reacción a través de la boca restante para entregar bromo. Se añadió lentamente bromo (6,12 ml, 119 mmol) durante 30 minutos, durante los cuales la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. Después de completarse la adición y de la retirada del baño de hielo, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. Después del consumo de ácido salicílico según se controló por HPLC FI, se retiró la bomba de aguja/jeringa de Teflón. Al recipiente de reacción se le aplicó vacío (de 3,33 kPa a 4 kPa (de 25 a 30 mmHg)) para retirar el exceso de bromo. Se usó una trampa en línea de bisulfito sódico acuoso al 5 % entre el recipiente de reacción y el vacío para eliminar el bromo. La mezcla de reacción se agitó al vacío durante aproximadamente 1 hora, tiempo durante el cual el color naranja inicial de la mezcla se volvió amarillo claro, indicando que el exceso de bromo se había retirado.

La línea de vacío se reemplazó por un sistema de entrada/salida de gas consistente en un tubo de dispersión para introducir gas de cloro y una salida de aguja/tuvo separada conectada a la trampa de base (solución al 5 % de NaOH) para el exceso de cloro. Se burbujeó gas de cloro en la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante los 30 minutos iniciales y después la mezcla resultante se calentó a 45 °C. Se burbujeó cloro continuamente en la mezcla de reacción durante un total de 18 horas mientras se mantenía la temperatura a 45 °C. A las 9 horas de cloración, se añadió más cantidad de ácido sulfúrico concentrado (96 %, 32 ml) a la mezcla de reacción en una sola porción.

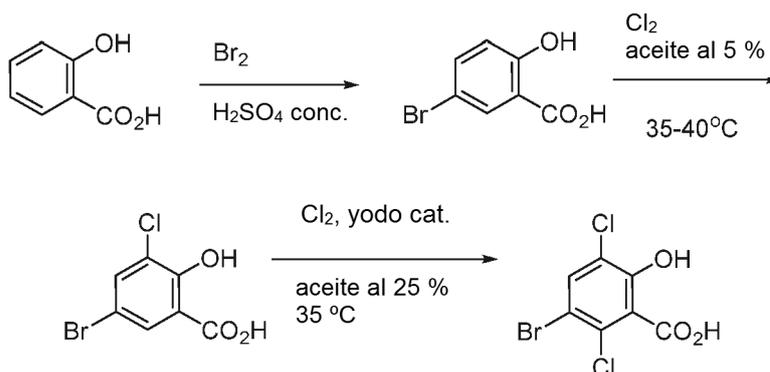
El sistema de entrada/salida de gas mencionado anteriormente se reemplazó por un embudo de adición y la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. Se añadió ácido sulfúrico fumante (aceite al 65 %, 141 ml) a través del embudo de adición durante 45 minutos a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 20 °C. Al final de la adición, el disolvente de reacción constaba de aproximadamente un 20 % de aceite. El embudo de adición se cambió





Se puso aceite (20 %, 30 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, equipado con un agitador en su parte superior, una sonda de temperatura, un tubo de dispersión de gas y un tubo de salida de vidrio insertado en un baño base de solución de hidróxido sódico para atrapar el exceso de cloro. La solución se enfrió en un baño de hielo-agua para alcanzar una temperatura interna de 5 °C. Se añadieron ácido 5-bromo-3-clorosalicílico (6 g, 24 mmol) y monoclورو de yodo (18 µl, 0,36 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con burbujeo de gas de cloro a través del tubo de dispersión. Después de una hora, la mezcla de reacción se calentó a 35 °C con un baño de aceite. El calentamiento y la adición de cloro se detuvieron después de 4 horas y la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C con un baño de hielo. La mezcla se vertió en hielo picado con mezclado vigoroso y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de polvos de color amarillo-naranja (6,44 g, 94 %). El análisis de HPLC FI indicó que el material obtenido de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico tenía una pureza del 82 %.

Ejemplo 17: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (carga útil de ácido salicílico 2,25 M)



Se cargó ácido sulfúrico concentrado (98 %, 129 ml) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 500 ml equipado con una sonda de temperatura y un agitador mecánico. La solución se enfrió en un baño de hielo con agitación hasta que se alcanzó una temperatura interna de 3 °C. Después, se añadió en porciones ácido salicílico (40,0 g, 290 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Se añadió lentamente bromo (8,02 ml, 157 mmol) durante 30 minutos, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. Después completarse la adición de bromo y la retirada del baño de hielo, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. Después del consumo del ácido salicílico (controlado por HPLC FI), el recipiente de reacción se puso al vacío para retirar el exceso de bromo. La mezcla de reacción se agitó al vacío durante aproximadamente 1,5 horas, tiempo durante el cual el color de la mezcla cambió desde el naranja inicial a amarillo claro.

Después de enfriar la mezcla de reacción a 3 °C, se añadió gota a gota ácido sulfúrico fumante (aceite al 65 %, 45 ml) a través del embudo de adición mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 10 °C. La mezcla resultante se volvió homogénea con una concentración final de ácido sulfúrico de aproximadamente el 99,5 %. Se burbujeó gas de cloro en la mezcla de reacción a través de un tubo de dispersión de entrada de gas. Se mantuvo un sistema de reacción pseudocerrado liberando el exceso de gas de cloro en un globo unido a un tubo de dispersión de salida de gas. El globo se vació aproximadamente cada hora liberando el exceso de gas de cloro en una trampa base de hidróxido sódico acuoso. La mezcla resultante se calentó a 35 °C durante 8 horas, seguido de calentamiento a 40 °C durante 3 horas más. Después de detener el burbujeo de gas de cloro y el calentamiento, la mezcla se enfrió a 3 °C.

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico fumante (aceite al 65 %, 82 ml) a través del embudo de adición mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 20 °C. Al final de la adición, el disolvente de reacción constaba de aproximadamente un 25 % de aceite. Se añadieron cristales de yodo (550 mg, 2,2 mmol) y se burbujeó gas de cloro en la mezcla a través de los tubos de dispersión de gas de entrada/salida. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 4 horas con agitación constante. La mezcla de reacción espesa se enfrió a 5 °C y se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido sulfúrico (79 %, 153 ml) a través del embudo de adición a la mezcla de reacción mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 15 °C. Después de haber añadido aproximadamente 40 ml de ácido

sulfúrico acuoso, se observó la liberación de gas de HCl y la mezcla de reacción heterogénea inicial se volvió una solución de color naranja quemado prácticamente homogénea. Se observó burbujeo vigoroso y espumación después de la adición de 60 ml de ácido sulfúrico acuoso y se produjo una espumación constante durante toda la adición. Al final de la adición, el disolvente de reacción consistía en aproximadamente un 95,5 % de ácido sulfúrico.

- 5 La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de filtro sinterizado (porosidad gruesa). El precipitado se lavó con ácido sulfúrico acuoso (79 %, 1 x 200 ml, 1 x 100 ml) y se secó al vacío (aproximadamente 4 kPa (30 mmHg)) durante una hora. El sólido se suspendió en agua fría a 5 °C (400 ml) y se agitó durante 45 minutos. Los sólidos filtrados se aclararon con una solución acuosa al 1 % de HCl (1 x 200 ml, 1 x 100 ml) y se secaron al vacío (aproximadamente 4 kPa (30 mmHg)) durante más de 12 horas. El sólido se disolvió en acetato de etilo (400 ml) y la solución se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El sólido resultante se secó a alto vacío durante aproximadamente una hora para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (66,6 g, 80,3 %). El análisis de HPLC FI indicó que el ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico obtenido tenía una pureza del 83 %.

#### **Ejemplo 18: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (proporción molar de SO<sub>3</sub>/ácido salicílico)**

- 15 Experimento 18.1: El procedimiento descrito en el Ejemplo 13 se repitió usando un medio de reacción con una concentración de 1,5 M, aceite al 20 % y 0,1 equiv. de I<sub>2</sub> como catalizador para la segunda etapa de cloración. La proporción molar de SO<sub>3</sub> con respecto a ácido salicílico del medio de reacción en el Experimento 18.1 fue 6,3.

- 20 Experimento 18.2: El procedimiento descrito en el Ejemplo 13 se repitió usando un medio de reacción con una concentración de 2,25 M, aceite al 20 % y 1,5 %mol de I<sub>2</sub> como catalizador para la segunda etapa de cloración. La proporción molar de SO<sub>3</sub> con respecto a ácido salicílico del medio de reacción en el Experimento 19.2 fue 3,8. El Experimento 18.2 falló para dar el ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico durante la segunda cloración de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico.

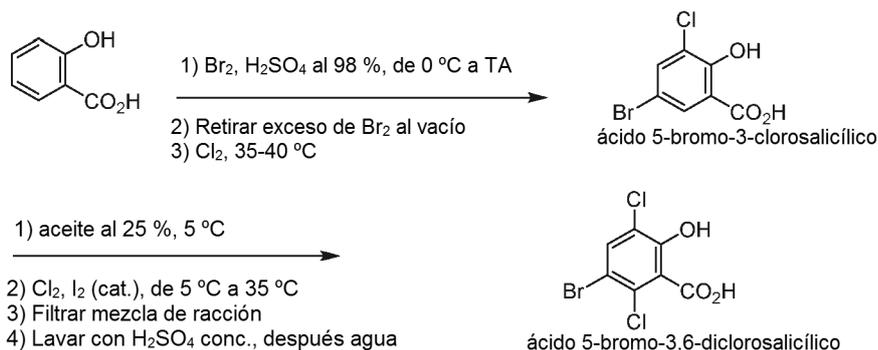
- 25 Experimento 18.3: El procedimiento descrito en el Ejemplo 17 se repitió usando un medio de reacción con una concentración de 2,25 M, aceite al 25 % y 0,75 %mol de I<sub>2</sub> como catalizador para la segunda etapa de cloración. La proporción molar de SO<sub>3</sub> con respecto a ácido salicílico del medio de reacción en el Experimento 18.2 fue 5,3.

Los resultados de los Experimentos 18.1, 18.2 y 18.3 se presentan a continuación en la Tabla 18-A y sugieren que una proporción molar de SO<sub>3</sub>/ácido salicílico de al menos aproximadamente 4,0 o superior es necesaria generalmente en el medio de reacción para una conversión adecuada de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico mediante la segunda cloración.

- 30 Tabla 18-A: Efecto de proporción molar de SO<sub>3</sub>/ácido salicílico (segunda reacción de cloración)

EXP. N.º	ESCALA (g)	CONC. (M)	I <sub>2</sub> (%mol)	PROPORCIÓN MOLAR DE SO <sub>3</sub> CON RESPECTO A SA	RECUPERACIÓN DE MASA (%)	RENDIMIENTO DE BDCSA (%)	PUREZA DE HPLC FI (%)
19,1	30	1,5	1,5	6,3	79	68	86 % de BDCSA; 5 % de TCSA; 5,3 % de DBCSA; 1,4 % de BCSA
19,2	30	2,25	1,5	3,8	--	--	--
19,3	40	2,25	0,75	5,3	85	71	84 % de BDCSA; 4,5 % de TCSA; 6,9 % de DBCSA; 2,9 % de BCSA

#### **Ejemplo 19: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (con aislamiento de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico)**



Se cargó ácido sulfúrico concentrado (98 %, 145 ml) en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 1000 ml equipado con una sonda de temperatura y un agitador mecánico. La solución se enfrió en un baño de hielo con agitación hasta que se alcanzó una temperatura interna de 3 °C. Después, se añadió en porciones ácido salicílico (40,0 g, 290 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Se añadió lentamente bromo (7,88 ml, 154 mmol) durante 30 minutos, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. Después completarse la adición de bromo y la retirada del baño de hielo, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. Después del consumo del ácido salicílico (controlado por HPLC FI), el recipiente de reacción se puso al vacío para retirar el exceso de bromo. La mezcla de reacción se agitó al vacío durante aproximadamente 1 hora, tiempo durante el cual el color de la mezcla cambió desde el naranja inicial a blanquecino.

Después de enfriar la mezcla de reacción a 4 °C, se burbujeó gas de cloro (78,1 g, 1101 mmol) en la mezcla de reacción a través de un tubo de dispersión de entrada de gas. Se mantuvo un sistema de reacción pseudocerrado liberando el exceso de gas de cloro en un globo unido a un tubo de dispersión de salida de gas. El globo se vació aproximadamente cada hora liberando el exceso de gas de cloro en una trampa base de hidróxido sódico acuoso. La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 1 hora, seguido de calentamiento a 40 °C durante 4,5 horas más. Durante la reacción, la mezcla de reacción se volvió sustancialmente heterogénea puesto que el ácido 5-bromo-3-clorosalicílico recién formado precipitó desde la mezcla de reacción. Después de detener el burbujeo de gas de cloro y el calentamiento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron de la mezcla de reacción. Los sólidos filtrados se lavaron con ácido sulfúrico concentrado (98 %, 30 ml) y se secaron al vacío (aproximadamente 4 kPa (30 mmHg)) para proporcionar el producto en bruto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico en forma de una torta húmeda de sólidos de color blanco (77,1 g).

Una parte del producto en bruto (30 g) se repartió en una mezcla de agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con otra porción de acetato de etilo (1 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23,0 g) con un rendimiento de recuperación de masa del 76,7 %. Una traza de UV de la HPLC FI del sólido indicó que el material en bruto tenía la siguiente composición: ácido 5-bromo-3-clorosalicílico (81,1 %), ácido 5-bromosalicílico (12,0 %), ácido 3,5-dibromosalicílico (5,3 %) y ácido 3,5-diclorosalicílico (1,7 %).

Una solución al 20 % en aceite (129 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 1000 ml equipado con una sonda de temperatura y un agitador mecánico. La solución se enfrió en un baño de hielo con agitación hasta que se alcanzó una temperatura interna de 3 °C. Se añadió ácido sulfúrico fumante (aceite al 65 %, 22 ml) para que el medio de reacción consistiera en aproximadamente un 25 % de aceite. El producto en bruto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico, aislado como se ha descrito anteriormente en forma de una torta húmeda (47 g) (es decir, que contiene el ácido 5-bromo-3-clorosalicílico en bruto de aproximadamente 36 g, 144 mmol), se añadió en porciones a la solución al 25 % en aceite preparada mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 15 °C. Se añadieron cristales de yodo (273 mg, 1,1 mmol) y se burbujeó gas de cloro (19,8 g, 279 mmol) en la mezcla a través de los tubos de dispersión de gas de entrada/salida. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 3,5 horas con agitación constante. La mezcla de reacción espesa se enfrió a 3 °C y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con ácido sulfúrico concentrado (98 %, 2 x 100 ml), una solución de ácido sulfúrico (75 %, 1 x 100 ml) y agua (1 x 100 ml). Los sólidos adicionales formados en los filtrados del ácido sulfúrico concentrado se lavaron y se filtraron. Los sólidos filtrados resultantes se lavaron con una solución de ácido sulfúrico (75 %, 1 x 50 ml) y agua (1 x 50 ml). Los sólidos combinados se secaron a alto vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (32,5 g, 70 %). El análisis de HPLC FI indicó que el ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico obtenido tenía una pureza del 89 %.

El material de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico, preparado mediante la filtración directa descrita anteriormente, se sometió a la reacción de desbromación. La reacción se realizó con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15 en una mezcla 4:1 de acetato de etilo y agua. El producto deseado de ácido 3,6-diclorosalicílico se obtuvo sin necesidad de un procedimiento adicional de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico en bruto.

**Ejemplo 20: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (son o sin aislamiento de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico)**

5 Experimento 20.1: Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, en el que el medio de reacción ácido para la segunda cloración se modificó para proporcionar un medio de reacción ácido que comprende un 25 % de aceite después de la formación de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico sin aislar el producto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico de la primera cloración.

Experimento 20.2: Se presentó el mismo experimento que en el Ejemplo 19, en el que el producto de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico de la primera cloración se aisló y se puso en el medio de reacción ácido que comprende un 25 % de aceite para la segunda cloración.

10 Los resultados de los Experimentos 20.1 y 20.2 se presentan a continuación en la Tabla 20-A y sugieren que el aislamiento de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico puede mejorar la pureza de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico de la segunda cloración.

Tabla 20-A: Comparación de pureza de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico con o sin aislamiento de ácido 5-bromo-3-clorosalicílico

EXP. N.º	ESCALA (g)	CONC. (M)	I <sub>2</sub> (%mol)	RECUPERACIÓN DE MASA (%)	RENDIMIENTO DE SA A BDCSA (%)	RENDIMIENTO DE BCSA a BDCSA (%)	PUREZA DE HPLC FI (%)
20,1	40	2,25	0,75	90	67	--	75 % de BDCSA; 9,4 % de TCSA; 6,7 % de DBCSA; 2,2 % de BCSA
20,2	40	2,00	0,75	79	--	70	89 % de BDCSA; 1,7 % de TCSA; 6,6 % de DBCSA; 2,1 % de BCSA

15 **Ejemplo 21: Preparación de ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico (equivalentes de gas de cloro)**

Los equivalentes del gas de cloro se controlaron recuperando el has de cloro sin reaccionar en la parte superior y reciclándolo de nuevo al medio de reacción. La cantidad de gas de cloro usada durante la reacción se midió pesando el tanque de has de cloro antes y después de la reacción.

20 Experimento 21.1: Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 excepto por que la temperatura de reacción se mantuvo a 33 °C y se usó un 1,5 %mol de catalizador de yodo para convertir ácido 5-bromo-salicílico en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

Experimento 21.2: Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 para convertir ácido 5-bromo-3-clorosalicílico en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

25 Experimento 21.3: Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 para convertir ácido 5-bromo-salicílico en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

Experimento 21.4: Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 para convertir ácido 5-bromo-salicílico en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

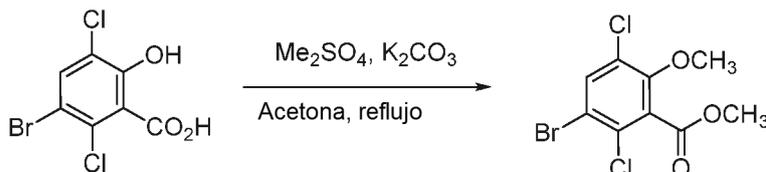
Experimento 21.5: Se presentó el mismo experimento que en el Ejemplo 19 para convertir ácido 5-bromo-salicílico en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

30 Los resultados de los experimentos 21.1, 21.2, 21.3, 21.4 y 21.5 se presentan a continuación en la Tabla 21-A y sugieren que los equivalentes totales de cloro se controlaron de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0 equivalentes en relación a ácido 5-bromo-salicílico para convertir ácido 5-bromo-salicílico en ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico.

Tabla 21-A: Equivalentes de gas de cloro

EXP. N.º	ESCALA (g)	CONC. (M)	I <sub>2</sub> (%mol)	Cl <sub>2</sub> (equiv.)	Cl <sub>2</sub> (equiv.)	Cl <sub>2</sub> total (equiv.)
				SA a BCSA	BCSA a BCSA	SA a BDCSA
Estequiometría (Cl <sub>2</sub> a sustrato)				1,0	1,0	2,0
21,1	25	0,46	1,5	--	--	2,84
21,2	25	0,80	1,5	--	2,21	--

21,3	40	2,25	0,6	1,20	1,82	3,02
(continuación)						
EXP. N.º	ESCALA (g)	CONC. (M)	I <sub>2</sub> (%mol)	Cl <sub>2</sub> (equiv.)		Cl <sub>2</sub> total (equiv.)
				SA a BCSA	BCSA a BCSA	SA a BDCSA
Estequiometría (Cl <sub>2</sub> a sustrato)				1,0	1,0	2,0
21,4	40	2,25	0,5	--	--	2,63
21,5	40	2,00	0,75	3,80	1,95	5,75

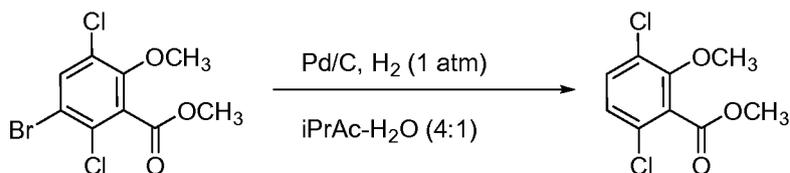
**Ejemplo 22: Preparación de 3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxibenzoato de metilo**

5 Se disolvió ácido 5-bromo-3,6-diclorosalicílico con una pureza del 81 % según HPLC FI (32 g, 112 mmol) en acetona (340 ml), seguido de adiciones de carbonato potásico anhidro (38,6 g, 280 mmol) y sulfato de dimetilo (24,6 ml, 258 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con acetona y los filtrados orgánicos combinados se concentraron. El aceite de color parduzco resultante se repartió en acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un

10 aceite de color pardo (38 g). El análisis de HPLC FI indicó que el 3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxibenzoato de metilo en bruto obtenido tenía una pureza del 85 % y contenía el sulfato de dimetilo en exceso.

Este puede purificarse mediante destilación al vacío. El 3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxibenzoato de metilo en bruto (38 g) se puso en un matraz y se calentó a 50 °C. Una pequeña columna de Vigreux y un cabezal de destilación se acoplaron al sistema y se aplicó vacío (~0,27-0,4 kPa (~2-3 mmHg)). La mezcla se calentó a 100 °C para retirar en

15 primer lugar el exceso de sulfato de dimetilo y después se calentó a 180 °C. Las fracciones se recogieron mientras el aceite restante en el matraz se calentaba de 180 °C a 270 °C. El análisis de HPLC FI y la RMN <sup>1</sup>H indicaron que el destilado, un aceite prácticamente incoloro, era el producto deseado de 3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxibenzoato de metilo (31 g, 88 %) con una pureza del 81 %. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,3 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,9 (s, 3H).

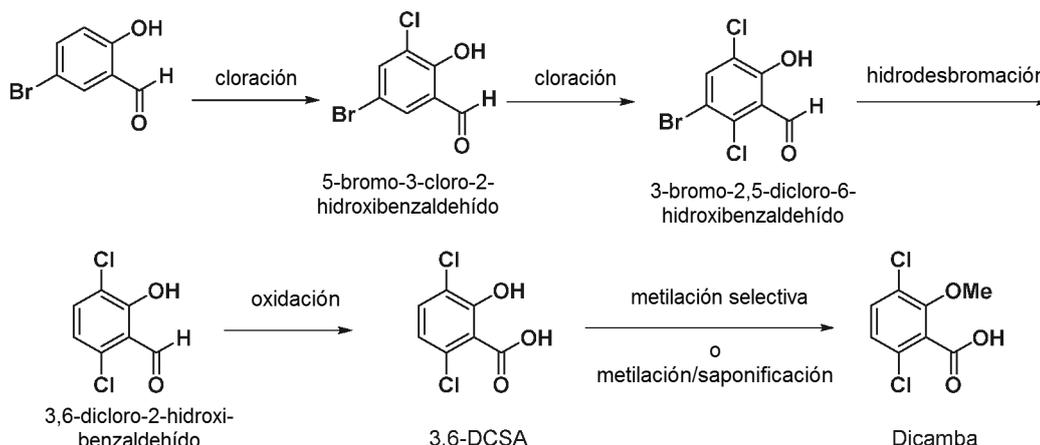
**Ejemplo 23: Preparación de 2,5-dicloro-6-metoxibenzoato de metilo**

20 Se cargaron 3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxibenzoato con una pureza del 81 % según HPLC FI (5,0 g, 15,9 mmol) y Pd al 5 %/C (contenido de agua del 50 %, 1,0 g) en una mezcla de disolventes bifásica consistente en acetato de isopropilo (17 ml) y agua (4 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla se puso al vacío (de 3,33 kPa a 4 kPa (de 25 a 30 mmHg)), seguido de purgado con hidrógeno. La mezcla se hidrogenó (1 atmósfera) con agitación

25 vigorosa a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después del consumo de 3-bromo-2,5-dicloro-6-metoxibenzoato (controlado por HPLC FI), el catalizador se filtró y se lavó con agua (5 ml) y acetato de etilo (25 ml). El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2,5-dicloro-6-metoxi-benzoato de metilo en bruto en forma de un sólido de color amarillo (3,5 g,

30 91 %) con una pureza del 71 %. IEN-EM m/z 235 (M+H).

Los Ejemplos 24 a 27 describen la preparación de ácido 3,6-dicloro-2-hidroxibenzoico (que puede convertirse adicionalmente en dicamba) a partir de 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído como se ilustra en el esquema mostrado a continuación:



#### **Ejemplo 24: Preparación de 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído**

5 Se disolvió 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 24,9 mmol) en ácido acético (100 ml). Se burbujeó continuamente gas de cloro en la solución mientras se agitaba durante 4 horas a temperatura ambiente. El ácido acético se retiró en gran medida al vacío y los sólidos se repartieron en agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (5,4 g, 93 %). Datos analíticos para 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 11,20, 9,84, 7,7, 7,6.

#### **Ejemplo 25: Preparación de 3-bromo-2,5-dicloro-6-hidroxibenzaldehído**

10 Se disolvió 5-bromo-3-cloro-2-hidroxibenzaldehído (2,0 g, 8,5 mmol) en aceite (20 %, 50 ml). Se añadió yodo (0,03 g, 0,12 mmol) y la solución resultante se agitó a 35 °C durante 24 horas mientras se burbujeaba gas de cloro en la solución. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado (aproximadamente 100 g) y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró al vacío para dar el producto del título (1,7 g, 73 %). Datos analíticos para 3-bromo-2,5-dicloro-6-hidroxibenzaldehído: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 12,2, 10,3, 8,2.

#### **Ejemplo 26: Preparación de 3,6-dicloro-2-hidroxibenzaldehído**

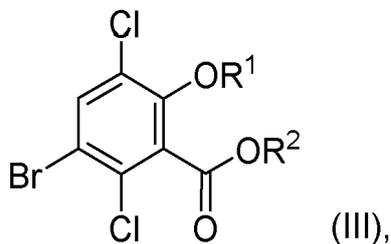
20 Se añadieron 3-bromo-2,5-dicloro-6-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 3,7 mmol), acetato potásico (0,38 g, 3,9 mmol) y Pd/C (5 %, 0,1 g) a ácido acético (25 ml). Después de purgar el sistema al vacío, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el ácido acético se retiró en gran medida al vacío. Los sólidos se repartieron en acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para producir el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,46 g, 65 %). Datos analíticos para 3,6-dicloro-2-hidroxibenzaldehído: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 12,1, 10,3, 7,8, 7,1.

#### **Ejemplo 27: Preparación de ácido 3,6-dicloro-2-hidroxibenzoico**

25 Se disolvieron 3,6-dicloro-2-hidroxibenzaldehído (0,050 g, 0,26 mmol), ácido sulfámico (0,035 g, 0,37 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (0,12 g, 1,0 mmol) en una mezcla de dioxano (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió trihidrato de clorito sódico (0,04 g, 0,3 mmol) en agua (0,2 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron en gran medida al vacío y el concentrado se diluyó con agua (10 ml). El pH de la solución se ajustó a pH = aproximadamente 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,047 g, 88 %). Los análisis de HPLC FI y RMN  $^1\text{H}$  confirmaron que el material obtenido era ácido 3,6-dicloro-2-hidroxibenzoico.

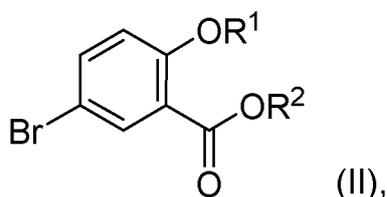
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):



o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

5 poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (II):



o una sal del mismo, con un agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III);

en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

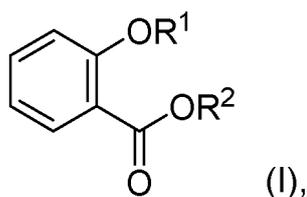
10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente de cloración es cloro gas.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el medio de reacción comprende ácido sulfúrico o aceite.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con el agente de cloración en presencia de una cantidad catalítica de yodo.

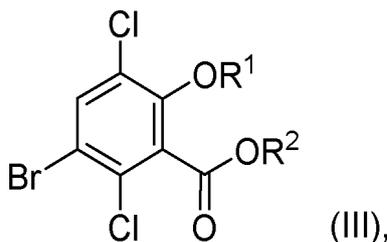
15 5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el medio de reacción se mantiene a una temperatura de 0 °C a 100 °C, de 0 °C a 60° o de 5 °C a 35 °C durante la etapa de poner en contacto.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el procedimiento comprende adicionalmente bromar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I):



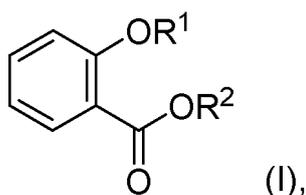
20 o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (II); en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

7. Un procedimiento de preparación de un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III):

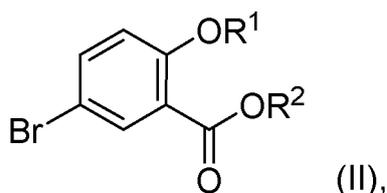


o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

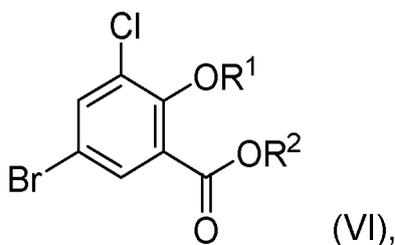
poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (I):



o una sal del mismo, con un agente de bromación en un medio de reacción ácido para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (II):



- 5 o la sal del mismo;  
poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (II) con un primer agente de cloración para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (VI):



- 10 o una sal del mismo;  
poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI) con un segundo agente de cloración en un medio de reacción ácido para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III);  
en la que:

- 15 R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
el primer agente de cloración y el segundo agente de cloración pueden ser iguales o diferentes.

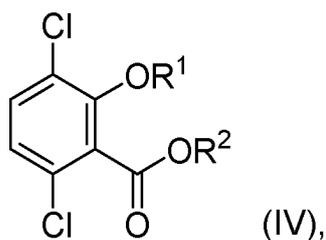
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el medio de reacción ácido de la etapa de bromación comprende ácido sulfúrico; y el compuesto o sal de Fórmula (II) se pone en contacto con el primer agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (II) del medio de reacción para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (VI).

- 20 9. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el compuesto o sal de Fórmula (II) se aísla de la mezcla de reacción y después se pone en contacto con el primer agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (VI).

- 25 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el procedimiento comprende además modificar el medio de reacción ácido para proporcionar un medio de reacción ácido que comprende aceite después de la formación del compuesto o sal de Fórmula (VI), y poner en contacto el compuesto o sal de Fórmula (VI) con el segundo agente de cloración sin aislar en primer lugar el compuesto o sal de Fórmula (VI) del medio de reacción para proporcionar el compuesto de Fórmula (III).

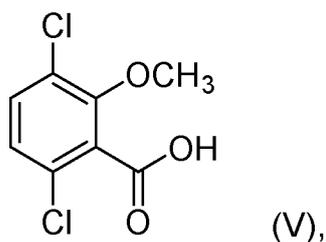
- 30 11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el compuesto o sal de Fórmula (VI) se aísla de la mezcla de reacción y posteriormente se pone en contacto con el segundo agente de cloración para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (III).

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el procedimiento comprende además desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV):



o una sal del mismo; en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

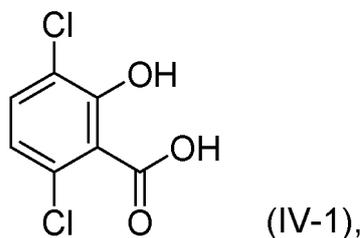
- 5 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que R<sup>1</sup> es distinto de metilo y/o R<sup>2</sup> es distinto de hidrógeno; y el procedimiento comprende además convertir el compuesto o sal de Fórmula (IV) en un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):



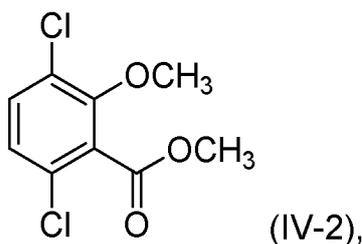
o una sal del mismo.

14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno; y el procedimiento comprende además:

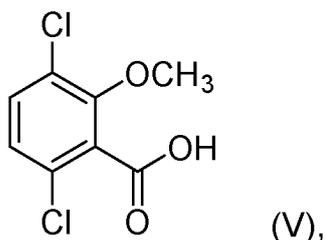
- 10 metilar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-1):



o una sal del mismo; para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):



- 15 o una sal del mismo; y saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):

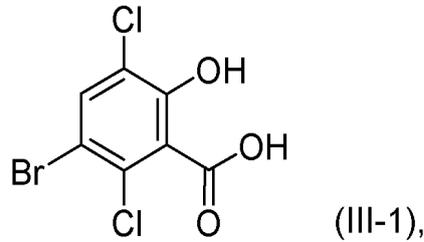


o una sal del mismo;

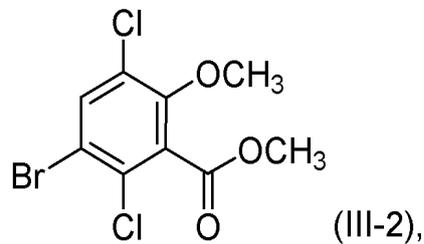
o metilar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (IV-1) para proporcionar el compuesto o sal de Fórmula (V).

15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los dos hidrógeno; y el procedimiento comprende además:

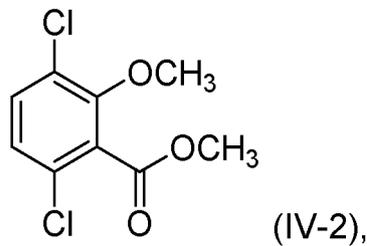
5 poner en contacto un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-1):



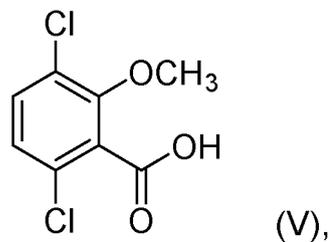
o una sal del mismo, con un agente de metilación para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (III-2):



10 o una sal del mismo; desbromar selectivamente el compuesto o sal de Fórmula (III-2) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (IV-2):



15 o una sal del mismo; y saponificar el compuesto o sal de Fórmula (IV-2) para proporcionar un compuesto que se corresponde en estructura a la Fórmula (V):



o una sal del mismo.