

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 545**

51 Int. Cl.:

C07C 303/22 (2006.01)

C07C 309/58 (2006.01)

C07C 309/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2019 PCT/EP2019/075740**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2020 WO20064753**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2019 E 19773825 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2023 EP 3820839**

54 Título: **Método para la preparación de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio**

30 Prioridad:

25.09.2018 EP 18196688

27.09.2018 EP 18197049

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2024

73 Titular/es:

**ARXADA AG (100.0%)
Lonzastrasse 2
3930 Visp, CH**

72 Inventor/es:

**KLEGRAF, ELLEN;
SCHANEN, PATRICK y
ZARAGOZA DOERWALD, FLORENCIO**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

Observaciones:

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

ES 2 964 545 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

Método para la preparación de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

- 5 La invención describe un método para la preparación de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio por diazotización de 5-amino-2-carboxibencenosulfonato y la subsecuente reacción con KI.

Antecedentes de la invención

- 10 El documento US 5550237 A describe compuestos (I) $\text{HO}_3\text{S-Ar-CO-Nuc}$, en donde Ar es arileno (sustituido) y Nuc es el radical de un nucleófilo Nuc-H, que son valiosos intermediarios para compuestos farmacéuticos, productos fitosanitarios y colorantes y pueden prepararse haciendo reaccionar una sal de diazonio de la fórmula (II) $-\text{O}_3\text{S-Ar-N}_2^+$ con CO en presencia de un catalizador metálico del grupo VIII del sistema periódico o Cu y Nuc-H o una sal de los mismos.
- 15 El ejemplo 1 describe la preparación de 5-yodocarboxibencenosulfonato de monosodio. La sal de diazonio se aísla y después se carbonila en el disolvente acetonitrilo con ayuda de un catalizador homogéneo en forma de diacetato de paladio.

- 20 Se necesitaba un método para la preparación de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato que no requiriera el aislamiento de una sal de diazonio, ya que las sales de diazonio aisladas siempre presentan riesgo de descomposición. El método no debería requerir el uso obligatorio de acetonitrilo, preferiblemente de ningún disolvente orgánico en grandes cantidades, ni tampoco el uso de catalizadores homogéneos de paladio, ya que son difíciles de reciclar, ni de CO, que es tóxico y por tanto conlleva un riesgo.

- 25 El documento WO 2012159116 se refiere a sondas fluorescentes para monitorizar la tensión por transferencia de electrones fotoinducida. Describe, por ejemplo, un método para la preparación de ácido 4-yodo-2-sulfobenzoico a través de la reducción de ácido 4-nitro-2-sulfobenzoico con hierro y el aislamiento del ácido 4-amino-2-sulfobenzoico resultante en forma de sal de HCl. Después de la formación de la sal de sodio del ácido 4-amino-2-sulfobenzoico, la reacción con nitrito de sodio y yoduro de sodio proporciona la sal de sodio del ácido 4-yodo-2-sulfobenzoico. Esta última es una sal pegajosa, difícil de filtrar y aislar. Por consiguiente, este proceso no es adecuado para la producción a gran escala, ya que genera gran cantidad de desechos de hierro y no se obtienen altos rendimientos.

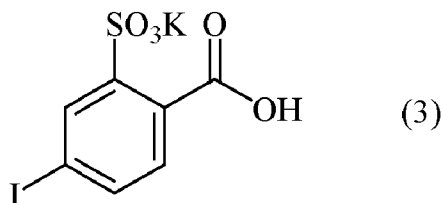
- 30 Se ha encontrado un método para la preparación de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato que no necesita el aislamiento de una sal de diazonio, no requiere el uso obligatorio de acetonitrilo, si acaso se usa un disolvente orgánico, solo en pequeñas cantidades, el método no usa un catalizador homogéneo de paladio ni tampoco CO. La sal de potasio del ácido 4-yodo-2-sulfobenzoico es fácil de aislar sin necesidad de pasos de recristalización posteriores. El método de la invención proporciona altos rendimientos, siendo a la vez mucho menos contaminante que los procedimientos de la técnica anterior.

Abreviaciones:

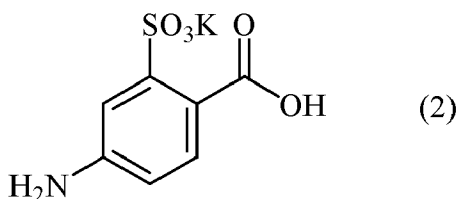
- 40 % el porcentaje es porcentaje en peso (% en peso), a menos que se indique lo contrario
eq. equivalente

Resumen de la invención

- 45 El objeto de la invención es un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (3),



- 50 en donde el método comprende dos pasos, STEP1 y STEP2, en STEP1, el compuesto de la fórmula (2)



se hace reaccionar con KNO_2 en presencia de HCl en una reacción REAC1 para dar la sal de diazonio del compuesto de la fórmula (2);

en STEP2, la sal de diazonio del compuesto de la fórmula (2) se hace reaccionar con KI en una reacción REAC2 para dar el compuesto de la fórmula (3).

Descripción detallada de la invención

Preferiblemente, REAC1 se realiza en un medio acuoso; preferiblemente, el peso del agua es de 4 a 20 veces, más preferiblemente de 5 a 15 veces, aún más preferiblemente de 5 a 10 veces el peso del compuesto de la fórmula (2).

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (2) se usa en forma de mezcla con agua para REAC1.

Preferiblemente, no se usa acetonitrilo en REAC1, más preferiblemente, no se usa ningún disolvente orgánico como disolvente para REAC1.

Preferiblemente, REAC1 se realiza en presencia de HCl .

Preferiblemente, el HCl para REAC1 se usa en forma de solución acuosa, más preferiblemente en forma de solución acuosa con un contenido del 25 al 35 % en peso, aún más preferiblemente del 30 al 35 % en peso de HCl .

Preferiblemente, la cantidad molar de HCl en REAC1 es de 2 a 10 eq., más preferiblemente de 2 a 7,5 eq., aún más preferiblemente de 2 a 5 eq., especialmente de 2 a 4 eq., con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (2).

Preferiblemente, el KNO_2 se usa para REAC2 en forma de solución acuosa, más preferiblemente en forma de mezcla con agua, con un contenido del 30 al 65 % en peso, aún más preferiblemente del 35 al 65 % en peso de KNO_2 , en donde el % en peso se refiere al peso de la mezcla de KNO_2 con agua.

Preferiblemente, la cantidad molar de KNO_2 en REAC1 es de 1 a 2 eq., más preferiblemente de 1 a 1,8 eq., aún más preferiblemente de 1 a 1,7 eq., con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (2).

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (2), preferiblemente en forma de mezcla con agua, se mezcla primeramente con HCl , en donde el HCl se usa preferiblemente en forma de solución acuosa, y después esta mezcla del compuesto de la fórmula (2) y HCl se mezcla con KNO_2 , en donde el KNO_2 se usa preferiblemente en forma de solución acuosa.

Preferiblemente, el mezclado del compuesto de la fórmula (2) con HCl se realiza a una temperatura de 30 a 80 °C, más preferiblemente de 40 a 70 °C, aún más preferiblemente de 50 a 70 °C.

Preferiblemente, el tiempo para el mezclado del compuesto de la fórmula (2) y HCl es de 30 min a 4 h, más preferiblemente de 45 min a 3 h, aún más preferiblemente de 45 min a 2 h, especialmente de 45 min a 1,5 h.

Preferiblemente, el mezclado del compuesto de la fórmula (2) y HCl se realiza a presión atmosférica.

Preferiblemente, REAC1 se realiza a una temperatura TEMP1, en donde TEMP1 es de -10 a 20 °C, más preferiblemente de -5 a 10 °C, aún más preferiblemente de -5 a 5 °C.

Preferiblemente, el tiempo de reacción TIME1 de REAC1 es de 30 min a 6 h, más preferiblemente de 45 min a 4 h, aún más preferiblemente de 1 a 2 h.

Preferiblemente, REAC1 se realiza a presión atmosférica.

Preferiblemente, el KI usado para REAC2 está en forma de solución acuosa, más preferiblemente en forma de mezcla con agua, con un contenido del 30 al 60 % en peso, aún más preferiblemente del 35 al 55 % en peso de KI , en donde el % en peso se refiere al peso de la mezcla de KI con agua.

Preferiblemente, la cantidad molar de KI en REAC2 es de 1 a 2 eq., más preferiblemente de 1 a 1,8 eq., aún más preferiblemente de 1 a 1,7 eq., con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (2).

Preferiblemente, REAC2 se realiza a una temperatura TEMP2, en donde TEMP2 es de -10 a 70 °C, más preferiblemente de -5 a 60 °C, aún más preferiblemente de 0 a 60 °C.

Preferiblemente, el tiempo de reacción TIME2 de REAC2 es de 2 a 10 h, más preferiblemente de 2 a 8 h, aún más preferiblemente de 2 a 6 h, especialmente de 3 a 5 h.

Preferiblemente, REAC2 se realiza a presión atmosférica.

TIME2 comprende un tiempo TIMEMIX2 para el mezclado con KI de la mezcla de reacción obtenida de REAC1 y un tiempo Timestirr2 para la agitación después de dicho mezclado.

5 Preferiblemente, TIMEMIX2 es de 15 min a 2 h, más preferiblemente de 20 min a 1 h, aún más preferiblemente de 30 min a 1 h.

Preferiblemente, Timestirr2 es de hasta 9 h 45 min, más preferiblemente de hasta 7 h 45 min, aún más preferiblemente de hasta 5 h 45 min, especialmente de hasta 4 h 45 min.

10 Preferiblemente, la suma de TIMEMIX2 y Timestirr2 es TIME2.

Preferiblemente, el mezclado durante TIMEMIX2 se realiza a una temperatura TEMPMIX2, en donde preferiblemente TEMPMIX2 es de -10 °C a 40 °C, más preferiblemente de -5 a 30 °C, aún más preferiblemente de 0 a 30 °C.

15 Preferiblemente, la agitación durante Timestirr2 se realiza a una temperatura TEMPSTIRR2, en donde preferiblemente TEMPSTIRR2 es de 0 a 70 °C, más preferiblemente de 0 a 60 °C.

20 Preferiblemente, la agitación durante Timestirr2 se realiza con un aumento de TEMPSTIRR2 durante Timestirr2, partiendo de una temperatura inferior para llegar a una temperatura superior; en donde dicha temperatura inferior es de -10 a menos de 15 °C, preferiblemente de -5 a menos de 15 °C; en donde dicha temperatura superior es de 15 a 70 °C, más preferiblemente de 20 a 70 °C, aún más preferiblemente de 20 a 60 °C.

25 Preferiblemente al menos el 60 %, preferiblemente al menos el 70 %, aún más preferiblemente al menos el 75 % de la agitación durante Timestirr2 se realiza a dicha temperatura superior.

Cuando la agitación durante Timestirr2 se realiza con dicho aumento de TEMPSTIRR2 durante Timestirr2, partiendo de dicha temperatura inferior para llegar a dicha temperatura superior, preferiblemente el mezclado durante TIMEMIX2 se realiza a dicha temperatura inferior.

30 REAC1, REAC2 o ambas pueden realizarse en presencia de pequeñas cantidades de xileno, en donde pequeñas cantidades de xileno son preferiblemente cantidades molares de xileno de 0,01 a 2 eq., más preferiblemente de 0,05 a 1 eq., aún más preferiblemente de 0,05 a 0,75 eq., especialmente de 0,1 a 0,75 eq., más especialmente de 0,1 a 0,5 eq., aún más especialmente de 0,2 a 0,5 eq., con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (2).

35 Preferiblemente, si se usa xileno, ambas REAC1 y REAC2 se realizan en presencia de dichas pequeñas cantidades de xileno.

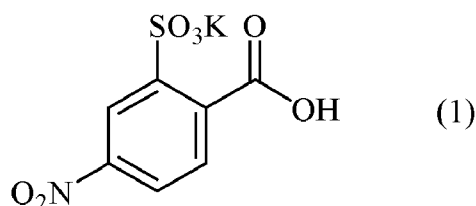
40 Después de REAC1 puede destruirse el exceso de KNO₂, es decir el exceso del anión nitrito. Los medios para la destrucción de KNO₂ son conocidos por el experto en la técnica y pueden usarse diversas sustancias, tales como mononitroanilina, dinitroanilina, cloruro de hidroxilamonio, ácido sulfanílico, ácido sulfámico, sulfanilamida o urea. Estas sustancias se mezclan normalmente con la mezcla de reacción después de REAC1 y causan la destrucción del anión nitrito, es decir, del KNO₂. Preferiblemente, el anión nitrito se destruye mezclando la mezcla de reacción después de REAC1 con urea. La urea se usa preferiblemente en forma de solución acuosa, más preferiblemente en forma de solución acuosa con el 20 % en peso de urea. Preferiblemente, la urea se carga después de REAC1 y antes del mezclado con KI.

REAC1 y REAC2 puede realizarse en atmósfera inerte, en donde preferiblemente se usa N₂ para la inertización.

50 Preferiblemente, REAC1 y REAC1 se realizan consecutivamente sin aislamiento de la sal de diazonio del compuesto de la fórmula (2), más preferiblemente, REAC1 y REAC2 son consecutivas y se realizan en un recipiente.

Después de REAC2, el compuesto de la fórmula (3) puede aislarse por métodos estándar conocidos por el experto en la técnica, tales como filtración, lavado y secado.

55 Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (2) se prepara por reducción del compuesto de la fórmula (1).



Preferiblemente, la reducción se realiza con H₂, Fe, Zn, Sn, hidracina o NaBH₄; más preferiblemente, la reducción se realiza con H₂.

5 Preferiblemente, la reducción se realiza en presencia de un catalizador CAT, en donde CAT es Pd/C.

Pd/C es un catalizador de paladio sobre carbón. Preferiblemente, CAT tiene un contenido de Pd del 1 al 10 % en peso, más preferiblemente del 2 al 7,5 % en peso, aún más preferiblemente del 3 al 7,5 % en peso, con respecto al peso total de CAT.

10

Preferiblemente, la cantidad de CAT usada en la reducción es del 0,5 al 5 % en peso, más preferiblemente del 0,75 al 4 % en peso, aún más preferiblemente del 1 al 3 % en peso, especialmente del 1,5 al 3 % en peso, en donde el % en peso se refiere al peso del compuesto de la fórmula (1).

15 Preferiblemente, la reducción se realiza en agua como disolvente.

Cuando se usa agua para la reducción, el peso del agua es de 3 a 10 veces, más preferiblemente de 4 a 7,5 veces el peso del compuesto de la fórmula (1).

20

Preferiblemente, el H₂ para la reducción se aplica a una presión de 1.000 a 100.000 hPa (1 a 100 bar), más preferiblemente de 2.500 a 50.000 hPa (2,5 a 50 bar), aún más preferiblemente de 5.000 a 25.000 hPa (5 a 25 bar), especialmente de 5.000 a 15.000 hPa (5 a 15 bar).

Preferiblemente, la reducción se realiza a una temperatura REDTEMP, en donde REDTEMP es de 50 a 100 °C, más preferiblemente de 60 a 90 °C, aún más preferiblemente de 60 a 80 °C.

25

Preferiblemente, el tiempo de reacción REDTIME de la reducción es de 1 a 10 h, más preferiblemente de 1 a 8 h, aún más preferiblemente de 1 a 6 h, especialmente de 1 a 4 h.

La reducción puede realizarse en presencia de pequeñas cantidades de xileno, en donde pequeñas cantidades de xileno son cantidades molares de xileno de 0,01 a 2 eq., más preferiblemente de 0,05 a 1 eq., aún más preferiblemente de 0,05 a 0,75 eq., especialmente de 0,1 a 0,75 eq., más especialmente de 0,1 a 0,5 eq., aún más especialmente de 0,2 a 0,5 eq., con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (1).

30

Después de la reducción, CAT puede separarse por métodos estándar conocidos por el experto en la técnica, tales como filtración.

35

Después de la reducción, el compuesto de la fórmula (2) puede aislarse por métodos estándar conocidos por el experto en la técnica, tales como destilación, cristalización, extracción, filtración, lavado y secado.

Preferiblemente, la reducción se realiza en agua y el compuesto de la fórmula (2) se obtiene de la reducción de una solución acuosa. Preferiblemente, CAT se separa después de la reducción por filtración de dicha solución acuosa.

40

Preferiblemente, dicha solución acuosa se usa como tal para REAC1.

Ejemplos

Materiales

45

KNO₂: al 97 %, extra puro, parte Acros Organics de Thermo Fisher Scientific, Bélgica, n.º 453190010

KI: para análisis EMSURE® ISO, reactivo Farmacopea Europea, EMD Millipore de Merck KGaA, Alemania, n.º 1.05043.2500

Urea: ≥99,5 %, Sigma-Aldrich de Merck KGaA, Alemania, U1250

50

5-Nitro-2-carboxibencenosulfonato de potasio, CAS 5344-48-9, puede adquirirse de Fluorochem Ltd, Reino Unido

Catalizador Pd/C: Pd al 5 % en peso sobre carbón, tipo CE 101 XR/W Evonik Industries AG, Alemania

Ejemplo 1: Hidrogenación de 5-nitro-2-carboxibencenosulfonato de potasio

55

Una mezcla de 50,8 g (0,178 mol) de 5-nitro-2-carboxibencenosulfonato de potasio y 264 ml de agua se cargó en un autoclave. Se añadieron 1,15 g del catalizador Pd/C. El autoclave se cerró y se purgó cinco veces con nitrógeno a 5.000 hPa (5 bar) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C. La agitación se detuvo y el reactor se purgó tres veces con hidrógeno a 8.000 hPa (8 bar). El reactor se presurizó entonces con hidrógeno a 8.000 hPa (8 bar) y la reacción se inició poniendo en marcha el agitador. La agitación se continuó durante 2 h a 70 °C, después de lo cual dejó de absorberse hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el reactor se purgó tres veces con nitrógeno a 8.000 hPa (8 bar). A continuación, el catalizador Pd/C se separó de la mezcla de reacción por filtración. Se obtuvieron 310 g de una solución acuosa que contenía el 14,7 % de 5-amino-2-carboxibencenosulfonato de potasio.

60

65

Rendimiento: 100 %

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_H 6,66 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 2: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

En un reactor y en atmósfera inerte (N₂) se calentaron a 60 °C 300 g de una solución acuosa que contenía el 14,7 % en peso de 5-amino-2-carboxibencenosulfonato de potasio (14,7 % en peso, 173 mmol), preparado según el ejemplo 1. Se añadieron 59,9 g de HCl acuoso al 32 % en peso (3 eq.) en el plazo de 1 h con agitación. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se le añadieron 37,5 g de una solución acuosa de KNO₂ al 40 % en peso (1,02 eq.) en el plazo de 1 h. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C, y después se le añadieron 73,1 g de una solución acuosa de KI al 40 % en peso (1,02 eq.) en el plazo de 40 min. Después de la adición del KI, la mezcla se calentó a 50 °C en el plazo de 60 min y se agitó a 50 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 4 °C y el producto se aisló por filtración para dar 51,98 g de una torta prensada húmeda (82,6 % en peso de contenido sólido) del producto 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio (rendimiento del 67,9 %).

El licor madre contenía adicionalmente el 2,9 % en peso del producto (rendimiento del 17,3 %), lo que supone un rendimiento total del 85,2 %.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ_H 7,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Ejemplo 3: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

Se repitió el ejemplo 2, con la única diferencia de que el exceso de KNO₂ se destruyó mediante la adición de 1 g de una solución acuosa de urea al 20 % en peso (0,02 eq.), en donde la urea se añadió después de la agitación de la mezcla durante 30 min a 0 °C y antes de la adición de los 73,1 g de una solución acuosa de KI al 40 % en peso (1,02 eq.).

Rendimiento total: 80,8 %

Ejemplo 4: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

Se repitió el ejemplo 2, con la única diferencia de que

- el KNO₂ se usó en forma de solución acuosa al 60 % en peso (en lugar de la solución acuosa al 40 % en peso del ejemplo 2), y
- el KI se usó en forma de solución acuosa al 50 % en peso (en lugar de la solución acuosa al 40 % en peso del ejemplo 2).

Rendimiento total: 81,7 %

Ejemplo 5: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

Se repitió el ejemplo 4, con la única diferencia de que la solución acuosa de KI al 60 % en peso se añadió a una temperatura de 25 °C (en lugar de la adición a 0 °C del ejemplo 4).

Rendimiento total: 83,1 %

Ejemplo 6: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

Se repitió el ejemplo 3, con la única diferencia de que el calentamiento después de la adición del KI se hizo paso a paso, calentando primero a 25 °C en el plazo de 25 min y luego agitando durante 1 h a estos 25 °C, después calentando a 50 °C en el plazo de 25 min y agitando a 50 °C durante 2 h (en lugar del calentamiento a 50 °C en el plazo de 60 min y la agitación a 50 °C durante 2 h del ejemplo 3).

Rendimiento total: 81,1 %

Ejemplo 7: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

Se repitió el ejemplo 6, con la única diferencia de que se añadieron 1,1 eq. de KNO₂ y 1,2 eq. de KI (en lugar de los 1,02 eq. de KNO₂ y 1,02 eq. de KI del ejemplo 6)

Rendimiento total: 88,1 %

Ejemplo 8: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

Se repitió el ejemplo 7, con la única diferencia de que el KNO₂ y el KI se añadieron a una temperatura de 10 °C (en lugar de la temperatura de 0 °C del ejemplo 7).

Rendimiento total: 81,9 %

Ejemplo 9: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

5 Se repitió el ejemplo 4, con la única diferencia de que se añadieron 1,5 eq. de KNO_2 y 1,5 eq. de KI (en lugar de los 1,02 eq. de KNO_2 y 1,02 eq. de KI del ejemplo 4).

Rendimiento total: 84,7 %

Ejemplo 10: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

10

Se repitió el ejemplo 4, con la única diferencia de que se añadieron 0,3 eq. de xileno después de la agitación durante 30 min a 0 °C y antes de la adición de la solución de KI (en lugar de la no adición del ejemplo 4).

Rendimiento total 88,0 %

15

Ejemplo 11: Síntesis de 5-yodo-2-carboxibencenosulfonato de potasio

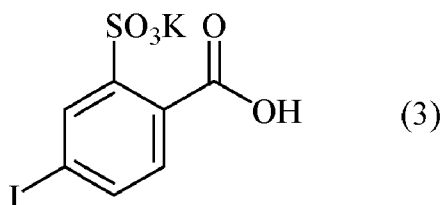
Se repitió el ejemplo 10, con la única diferencia de que se añadieron 0,1 eq. de xileno (en lugar de los 0,3 eq. del ejemplo 10).

20

Rendimiento total: 82,9 %

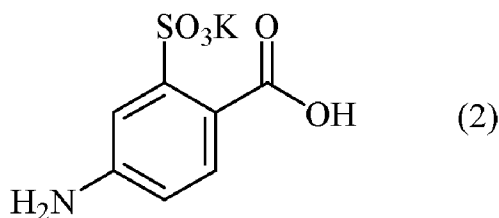
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (3)



en donde el método comprende dos pasos STEP1 y STEP2,

en donde, en STEP1, el compuesto de la fórmula (2)



se hace reaccionar con KNO_2 en presencia de HCl en una reacción REAC1 para dar la sal de diazonio del compuesto de la fórmula (2);

en STEP2, la sal de diazonio del compuesto de la fórmula (2) se hace reaccionar con KI en una reacción REAC2 para dar el compuesto de la fórmula (3).

2. Método según la reivindicación 1, en donde REAC1 se realiza en medio acuoso.

3. Método según la reivindicación 1 o 2, en donde REAC1 se realiza en presencia de HCl.

4. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tiempo de reacción TIME2 de REAC2 es de 2 a 10 h.

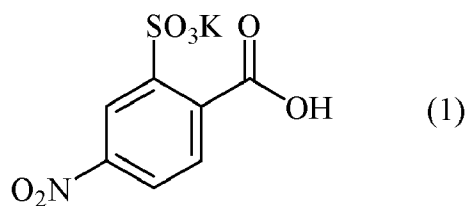
5. Método según la reivindicación 4, en donde TIME2 comprende un tiempo TIMEMIX2 para mezclar con KI la mezcla de reacción obtenida de REAC1 y un tiempo Timestirr2 para agitar después de dicho mezclado; en donde TIMEMIX2 es de 15 min a 2 h.

6. Método según la reivindicación 5, en donde el mezclado durante TIMEMIX2 se realiza a una temperatura TEMPMIX2, la agitación durante Timestirr2 se realiza a una temperatura TEMPSTIRR2, la agitación durante Timestirr2 se realiza con un aumento de TEMPSTIRR2 durante Timestirr2, partiendo de una temperatura inferior para llegar a una temperatura superior, en donde dicha temperatura inferior es de -10 a menos de 15 °C; dicha temperatura superior es de 15 a 70 °C; y el mezclado durante TIMEMIX2 se realiza a dicha temperatura inferior.

7. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde REAC1 y/o REAC2 pueden realizarse en presencia de pequeñas cantidades de xileno, en donde pequeñas cantidades son cantidades molares de xileno de 0,01 a 2 eq., con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (2).

8. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en donde REAC1, REAC2 o ambas se realizan consecutivamente sin aislamiento de la sal de diazonio del compuesto de la fórmula (2).

9. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto de la fórmula (2) se prepara por reducción del compuesto de la fórmula (1)



10. Método según la reivindicación 9, en donde la reducción se realiza con H₂, Fe, Zn, Sn, hidracina o NaBH₄.
- 5 11. Método según la reivindicación 9, en donde la reducción se realiza con H₂.
12. Método según la reivindicación 11, en donde la reducción se realiza en presencia de un catalizador CAT, en donde CAT es Pd/C.
- 10 13. Método según la reivindicación 11 o 12, en donde la reducción se realiza en agua como disolvente.
14. Método según una o más de las reivindicaciones 9 a 13, en donde la reducción se realiza en presencia de pequeñas cantidades de xileno, en donde pequeñas cantidades son cantidades molares de 0,01 a 2 eq., con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (1).