

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 251**

51 Int. Cl.:

C07B 37/04 (2006.01)

C07F 9/50 (2006.01)

C07F 9/6568 (2006.01)

C07C 205/12 (2006.01)

C07C 201/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2016** **PCT/CN2016/096260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2018** **WO18035685**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2016** **E 16913709 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.11.2021** **EP 3500551**

54 Título: **Proceso de preparacion de bifenilos sustituidos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.04.2022

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Str. 38
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es:

XU, XIAOMING;
HUANG, CHAO y
FRASSETTO, TIMO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 906 251 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

Proceso de preparacion de bifenilos sustituidos

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar bifenilos sustituidos mediante acoplamiento de Suzuki utilizando ligandos de fósforo específicos y una mezcla de disolventes que contiene agua, un disolvente orgánico no polar y un codisolvente aprótico polar.

10 Los compuestos de bifenilo funcionalizados son de gran interés, especialmente como productos farmacéuticos y pesticidas, y como precursores de tales ingredientes activos. Por ejemplo, los 2-nitro y los 2-aminobifenilos son importantes precursores de las aril- y heteroarilcarboxamidas que encuentran uso como fungicidas, y de las que son representantes destacados la boscalid, fluxapiroxad, bixafen o pyraziflumid. Para su síntesis se dispone de una serie de métodos organometálicos, que ofrecen un acceso eficiente a multitud de derivados bifenílicos. El que se aplica con mayor frecuencia es el acoplamiento Suzuki.

15 El acoplamiento de Suzuki (también llamado acoplamiento Suzuki-Miyaura o reacción de Suzuki o reacción de Suzuki-Miyaura) es una reacción de acoplamiento cruzado en la que un compuesto de organoboro reacciona con un halogenuro orgánico o sulfonato en presencia de un catalizador de metal de transición, principalmente un Pd o Ni catalizador, y en general también de una base.

20 El documento WO 2009/156359 se refiere a un proceso para preparar nitro o aminobifenilos mediante acoplamiento de Suzuki en presencia de una base y un catalizador de paladio que contiene un ligando de fósforo bidentado derivado de dppp, pero que contiene sustituyentes en el puente alquilenos. En el ejemplo, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en una mezcla de agua y THF como disolvente en presencia de NaOH como base.

25 El documento WO 2015/011032 se refiere a un proceso para preparar bifenilánilinas o anilidas cloradas mediante acoplamiento de Suzuki utilizando un catalizador de paladio que contiene una di-terc-butilfenil fosfina opcionalmente sustituida o una sal de la misma como ligando. Se dice que este catalizador evita la formación no deseada de compuestos de trifenilo. En los ejemplos, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en una mezcla de agua y 1-butanol como disolvente en presencia de carbonato de potasio como base.

30 El documento WO 2011/126917 se refiere a ligandos de 4-fenil-2H-1,3-benzoxafosfol y su uso en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales. En concreto se menciona el acoplamiento de Suzuki de un ácido 2-metilnaftalen-1-ilborónico con 1-bromometilbenceno en tolueno como disolvente y de ácido bifenil-2-ilborónico con bromuro de mesitilo, también en tolueno, utilizando en cada caso un catalizador de Pd con dicho ligando. Además, el propio ligando se prepara en un acoplamiento de Suzuki de un trifluorometanosulfonato de (2H-1,3-benzoxafosfol-4-il) y un ácido fenilborónico en dioxano como disolvente, utilizando también un catalizador de Pd con dicho ligando.

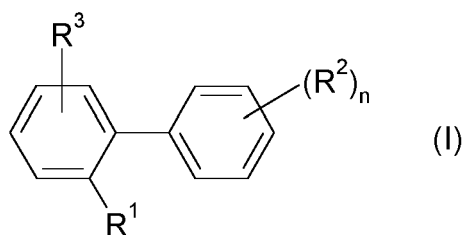
35 Q. Zhao et al. describe en Chem. EUR. J. 2013, 19, 2261-2265 un método para reacciones de acoplamiento de Suzuki estéricamente exigentes utilizando un catalizador de Pd con ligandos específicos de 4-fenil- o 4-antraceni-2H-1,3-benzoxafosfol. Las reacciones se llevan a cabo en tolueno como disolvente.

40 Principalmente, los procesos conocidos para preparar nitro- o aminobifenilos mediante acoplamiento de Suzuki funcionan bien, al menos a escala de laboratorio. Sin embargo, todavía hay margen de mejora, especialmente con respecto a una aplicación en procesos industriales a gran escala. Por ejemplo, la cantidad de Pd requerida en el catalizador sigue siendo bastante alta. Los disolventes que se suelen aplicar en los procesos industriales, en su mayoría agua y un disolvente miscible en agua, son difíciles de eliminar. Con el fin de mantener el proceso económico, el bifenilo obtenido a menudo contiene agua, lo que puede ser una desventaja en los pasos de reacción posteriores.

45 Por lo tanto, un objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para producir bifenilos sustituidos con nitro, amino (sustituido), amido o imino a través del acoplamiento de Suzuki que evita algunos de los inconvenientes de los procesos de la técnica anterior, especialmente cuando estos son aplicados a gran escala. Especialmente, el objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para producir bifenilos sustituidos con nitro, amino (sustituido), amido o imino a través del acoplamiento de Suzuki que requiere cantidades claramente más bajas de paladio, suprime el homoacoplamiento y es muy adecuado para aplicaciones a gran escala.

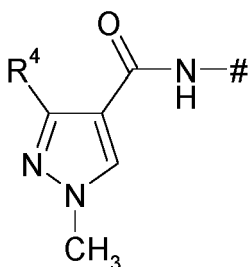
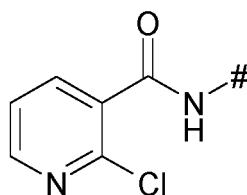
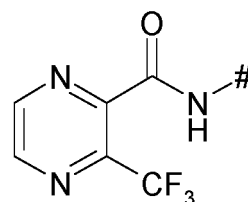
50 El objeto se soluciona mediante el uso de un ligando específico para el catalizador de paladio y mediante el uso de una mezcla de disolventes específicos que contiene agua, un disolvente orgánico no polar y un disolvente orgánico aprótico polar.

60 Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar bifenilos sustituidos de fórmula I



en el que los sustituyentes se definen cada uno de la siguiente manera:

- 5 R^1 es nitro, amino, alquilamino C₁-C₄, -N(H)PG, -NH-CO-R', -N=CR'R'' o un resto de fórmula Q¹, Q² o Q³

(Q¹)(Q²)(Q³)

- con
 10 siendo PG un grupo protector;
 siendo R' y R'' independientemente entre sí e independientemente de cada aparición alquilo C₁-C₄ o fenilo, donde el fenilo puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
 15 siendo R⁴ metilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, y
 siendo # el punto de unión al resto de la molécula (es decir, al resto bifenilo);

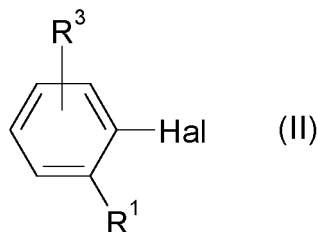
- R² es ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes alquilo C₁-C₄; halocicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆; haloalquilcarbonilo C₁-C₆; alcoxycarbonilo C₁-C₆; haloalcoxycarbonilo C₁-C₆; arilo; aril-alquilo C₁-C₄; aril-carbonilo; aril-C₁-C₄-alquilcarbonilo; ariloxycarbonilo; aril-C₁-C₄-alcoxycarbonilo, donde el arilo en los últimos seis radicales mencionados puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y haloalcoxi C₁-C₄; aminocarbonilo, C₁-C₄-alquilaminocarbonilo y di-(C₁-C₄-alquil)-aminocarbonilo;

- 25 n es 0, 1, 2 ó 3, donde, en caso de que n = 2 ó 3, los radicales R² pueden tener definiciones idénticas o diferentes; y

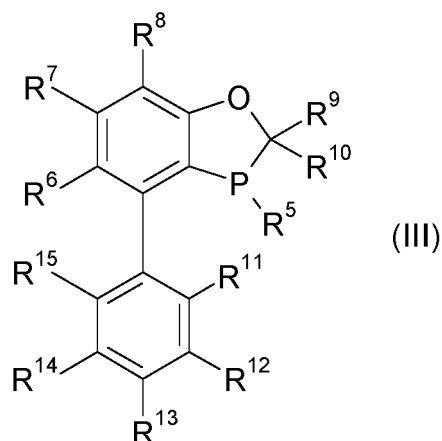
R³ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

que comprende hacer reaccionar un halobenceno de fórmula II

30



en la que Hal es cloro o bromo y R¹ y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente, en presencia de una base y de un catalizador de paladio que comprende una fuente de paladio y un ligando de fósforo de fórmula III



en la que

- 5 R^5 es alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N y O como miembros del anillo;

- 10 R^6 , R^7 , R^8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, arilo C₆-C₁₀ y NR¹⁶R¹⁷, donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, heterociclilo de 5 a 11 miembros y los grupos arilo C₆-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo; o

- 15 R^6 y R^7 , o R^7 y R^8 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 o 6 miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo; donde el anillo carbocíclico o heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, arilo C₆-C₁₀ y NR¹⁶R¹⁷, en donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, heterociclilo de 5 a 11 miembros y los grupos arilo C₆-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;

- 25 R^9 , R^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, arilo C₆-C₁₀ y Si(R¹⁶)₃, en los que los grupos cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 3 a 6 miembros y arilo C₆-C₁₀ anteriores están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;

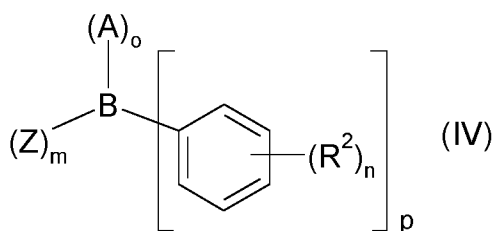
- 35 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, arilo C₆-C₁₀, NR¹⁶R¹⁷, -Si(R¹⁶)₃ y -SR¹⁶, donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, los grupos heterociclilo de 5 a 11 miembros y arilo C₆-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;

40 O

- 45 cualquiera de dos instancias adyacentes de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de cinco o seis miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo; donde el anillo carbocíclico o heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, saturado de 5 a 11 miembros, parcialmente insaturado o heterociclilo máximamente insaturado que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, y NR¹⁶R¹⁷, en el que el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, el heterociclilo de 5 a 11 miembros y los grupos arilo C₆-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;

5 R^{16} , R^{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo, C_1 - C_6 -alquilo C_3 - C_{10} -cicloalquilo, heterocicilo de 5 a 11 miembros saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO_2 como miembros del anillo, arilo C_6 - C_{10} , en el que los grupos cicloalquilo C_3 - C_{10} , heterocicilo de 5 a 11 miembros y arilo C_6 - C_{10} anteriores están
 10 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 y trifluorometilo;

en una mezcla disolvente de agua, un disolvente orgánico no polar y un codisolvente aprótico polar,
 con un compuesto organoborado de fórmula IV



donde R^2 y n son como se definen anteriormente y el compuesto de fórmula IV se selecciona del grupo que consiste en

- 15 (i) ácidos borónicos con $o = 0$, $m = 2$; $p = 1$ y Z = grupos hidroxilo, o sus trómeros;
 (ii) derivados del ácido borónico con $o = 0$, $m = 2$; $p = 1$ y Z = halógeno; alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} o ariloxi C_6 - C_{10} ;
 (iii) ácidos borónicos o derivados del ácido borónico con $o = 0$, $m = 1$; $p = 2$ y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} o ariloxi C_6 - C_{10} ;
 20 (iv) ácidos borónicos mixtos o derivados del ácido borónico con $o = 1$, $m = 1$; $p = 1$, A = alquilo C_1 - C_4 y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} o ariloxi C_6 - C_{10} ;
 (v) ésteres borónicos cíclicos con $o = 0$, $m = 2$ y $p = 1$, en los que los dos grupos Z forman juntos un grupo puente $-O-(CH_2)_qO-$, donde q es 2 ó 3, de modo que los dos grupos Z , junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, donde los grupos CH_2 son opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 ;
 25 (vi) boronatos con $o = 0$, $m = 3$, $p = 1$ y Z = hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} o ariloxi C_6 - C_{10} , y acompañado de un catión que compensa la carga negativa del anión boronato;
 (vii) triarilboranos con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 3$;
 (viii) tetraarilboratos con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 4$, y acompañados de un catión que compensa la carga negativa del anión borato.

30 En la definición de los compuestos III anteriores, el término "cualesquiera dos instancias adyacentes de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de cinco o seis miembros" significa que R^{11} y R^{12} , o R^{12} y R^{13} , o R^{13} y R^{14} , o R^{14} y R^{15} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico
 35 parcialmente insaturado o máximamente insaturado de cinco o seis miembros como se define anteriormente. El término también incluye la posibilidad de que dos pares de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, formen un anillo, por ejemplo. R^{11} y R^{12} , y simultáneamente también R^{13} y R^{14} o R^{14} y R^{15} ; o R^{12} y R^{13} y simultáneamente también R^{14} y R^{15} , forman un anillo.

40 Los restos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son, como el término halógeno, términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n - C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

45 El término halógeno significa en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

El término "alquilo", como se usa en este documento y en los restos alquilo de alcoxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo y similares, se refiere a radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 2 ("alquilo C_1 - C_2 "), 1 a 3 ("alquilo C_1 - C_3 "), de 1 a 4 ("alquilo C_1 - C_4 ") o de 1 a 6 ("alquilo C_1 - C_6 ") átomos de carbono. C_1 - C_2 -Alquilo es metilo o etilo. C_1 - C_3 -Alquilo es además propilo e isopropilo. Alquilo C_1 - C_4 es además n -butilo, 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo) o 1,1-dimetiletilo (terc-butilo). Alquilo C_1 - C_6 es además también, por ejemplo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo.

55 El término "haloalquilo" como se usa en este documento, que también se expresa como "alquilo que está parcial o totalmente halogenado", se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen 1 a 2 (" C_1 - C_2 -haloalquilo"), 1 a 3 (" C_1 - C_3 -haloalquilo"), de 1 a 4 (" C_1 - C_4 -haloalquilo") o de 1 a 6 (" C_1 - C_6 -haloalquilo") átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), donde parte o la totalidad del hidrógeno los átomos de estos grupos se reemplazan por

átomos de halógeno como se mencionó anteriormente: en particular, haloalquilo C₁-C₂, como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo o pentafluoroetilo. Haloalquilo C₁-C₃ es además, por ejemplo, 1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 1,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, 3-cloropropilo y similares. Ejemplos de haloalquilo C₁-C₄ son, además de los mencionados para haloalquilo C₁-C₃, 4-clorobutilo y similares.

"Metilo que está sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor" es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

"Hidroxiálquilo C₁-C₆" es un grupo alquilo C₁-C₆, como se define anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo OH. Los ejemplos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxiprop-1-ilo, 1-hidroxiprop-2-ilo, 2-hidroxiprop-1-ilo, 2-hidroxiprop-2-ilo o 3-hidroxiprop-1-ilo, 1-hidroxibut-1-ilo, 1-hidroxibut-2-ilo, 1-hidroxibut-3-ilo, 2-hidroxibut-1-ilo, 2-hidroxibut-2-ilo, 2-hidroxibut-3-ilo, 3-hidroxibut-1-ilo, 4-hidroxibut-1-ilo, 1-hidroxipent-1-ilo, 2-hidroxipent-2-ilo, 3-hidroxipent-1-ilo, 3-hidroxipent-2-ilo, 4-hidroxipent-1-ilo, 5-hidroxipent-1-ilo, 1-hidroxipent-2-ilo, 2-hidroxipent-3-ilo, 3-hidroxipent-3-ilo, 4-hidroxipent-3-ilo, 5-hidroxipent-3-ilo, 6-hidroxipent-3-ilo y sus isómeros estructurales. Si el grupo hidroxiálquilo está unido a un átomo de nitrógeno u oxígeno, el grupo hidroxiálquilo preferiblemente no está unido a ese átomo de carbono del grupo alquilo que está unido al átomo de nitrógeno u oxígeno.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados saturados mono o bicíclicos que tienen de 3 a 10 ("C₃-C₁₀-cicloalquilo"), de 3 a 8 ("C₃-C₈-cicloalquilo"), en particular de 3 a 6 ("cicloalquilo C₃-C₆") o de 3 a 5 ("cicloalquilo C₃-C₅") o de 3 a 4 ("cicloalquilo C₃-C₄") átomos de carbono. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 4 átomos de carbono son ciclopropilo y ciclobutilo. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 5 átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos de radicales monocíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo. Los radicales bicíclicos pueden ser anillos condensados o puenteados. Los ejemplos de radicales bicíclicos condensados que tienen de 6 a 10 átomos de carbono comprenden biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.3.0]octilo (1,2,3,3a,4,5,6, 6a-octahidropentalenilo), biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[4.3.0]nonilo (2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-1H-indeno), biciclo[4.4.0]decilo (decalinilo) y similares. Los ejemplos de radicales condensados bicíclicos puenteados que tienen de 7 a 10 átomos de carbono comprenden biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y similares. Preferiblemente, el término cicloalquilo indica un radical hidrocarburo saturado monocíclico.

El término "halocicloalquilo" como se usa en el presente documento, que también se expresa como "cicloalquilo que está parcial o totalmente halogenado", se refiere a grupos hidrocarbonados saturados mono o bicíclicos que tienen de 3 a 10 ("halocicloalquilo C₃-C₁₀") o de 3 a 8 ("C₃-C₈-halocicloalquilo") o preferiblemente de 3 a 6 ("C₃-C₆-halocicloalquilo") o de 3 a 5 ("C₃-C₅-halocicloalquilo") o de 3 a 4 ("C₃-C₄-halocicloalquilo") carbono miembros del anillo (como se mencionó anteriormente) en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente, en particular flúor, cloro y bromo.

"Alcoxi" es un grupo alquilo unido a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C₁-C₂" es un grupo alquilo C₁-C₂, como se define anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C₁-C₃" es un grupo alquilo C₁-C₃, como se define anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C₁-C₄" es un grupo alquilo C₁-C₄, como se define anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C₁-C₆" es un grupo alquilo C₁-C₆, como se define anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. Alcoxi C₁-C₂ es metoxi o etoxi. Alcoxi C₁-C₃ es, además, por ejemplo, n-propoxi y 1-metiletoxí (isopropoxi). Alcoxi C₁-C₄ es, además, por ejemplo, butoxi, 1-metilpropoxi (sec-butoxi), 2-metilpropoxi (isobutoxi) o 1,1-dimetiletoxí (terc-butoxi). Alcoxi C₁-C₆ es, además, por ejemplo, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

"Haloalcoxi" es un grupo haloalquilo unido a través de un átomo de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₂" es un grupo haloalquilo C₁-C₂, como se define anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₃" es un grupo haloalquilo C₁-C₃, como se define anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₄" es un grupo haloalquilo C₁-C₄, como se define anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₆" es un grupo haloalquilo C₁-C₆, como se define anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno. Haloalcoxi C₁-C₂ es, por ejemplo, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂Cl, OCHCl₂, OCCl₃, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi u OC₂F₅. Haloalcoxi C₁-C₃ es, además, por ejemplo, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-

tricloropropoxi, $\text{OCH}_2\text{-C}_2\text{F}_5$, $\text{OCF}_2\text{-C}_2\text{F}_5$, 1-(CH_2F)-2-fluoroetoxi, 1-(CH_2Cl)-2-cloroetoxi o 1-(CH_2Br)-2-bromoetoxi. Haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ es, además, por ejemplo, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi o nonafluorobutoxi. Haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ es, además, por ejemplo, 5-fluoropentoxi, 5-cloropentoxi, 5-bromopentoxi, 5-yodopentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluorohexoxi, 6-clorohexoxi, 6-bromohexoxi, 6-yodohexoxi o dodecafluorohexoxi.

5

El sustituyente "oxo" reemplaza un grupo CH_2 por un grupo C(=O) .

El término "alquilcarbonilo" es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ("alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ "), preferiblemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ("alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ "), como se define anteriormente, unido a través de un grupo carbonilo [C(=O)]. Los ejemplos son acetilo (metilcarbonilo), propionilo (etilcarbonilo), propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo y similares.

10

El término "haloalquilcarbonilo" es un grupo haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ("haloalquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ "), preferiblemente un grupo haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ("haloalquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ "), como se define anteriormente, unido a través de un carbonilo [C(=O)] grupo. Los ejemplos son trifluorometilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo y similares.

15

El término "alcoxycarbonilo" es un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ (" $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxycarbonilo"), preferiblemente un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ (" $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcoxycarbonilo"), como se define anteriormente, unido a través de un carbonilo [C(=O)] grupo. Los ejemplos son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y similares.

20

El término "haloalcoxycarbonilo" es un grupo haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ (" $\text{C}_1\text{-C}_6$ -haloalcoxycarbonilo"), preferiblemente un grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -haloalcoxi (" $\text{C}_1\text{-C}_4$ -haloalcoxycarbonilo"), como se define anteriormente, unido a través de un carbonilo [C(=O)] grupo. Los ejemplos son trifluorometoxycarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxycarbonilo y similares.

"Amino" es NH_2 .

25

El término " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilamino" es un grupo $\text{-N(H)C}_1\text{-C}_4$ -alquilo. Los ejemplos son metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino y similares.

El término "di-($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquil)amino" es un grupo $\text{-N(C}_1\text{-C}_4\text{-alquil)}_2$. Los ejemplos son dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, diisopropilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dibutilamino y similares.

30

El término "aminocarbonilo" es un grupo -C(=O)-NH_2 .

El término " $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilaminocarbonilo" es un grupo $\text{-C(=O)-N(H)C}_1\text{-C}_4$ -alquilo. Los ejemplos son metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo y similares.

35

El término "di-($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquil)aminocarbonilo" es un grupo $\text{-C(=O)-N(C}_1\text{-C}_4\text{-alquil)}_2$. Los ejemplos son dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, diisopropilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, metilisopropilaminocarbonilo, etilpropilaminocarbonilo, etilisopropilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo y similares.

40

Si el término "arilo" como se usa en este documento y en los restos arilo de ariloxi, aril- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, arilcarbonilo y similares se usa sin prefijo ($\text{C}_n\text{-C}_m$), indica un grupo arilo con 6 a 30, en particular de 6 a 14, específicamente de 6 a 10 átomos de carbono como miembros del anillo. Arilo es un radical aromático carbocíclico mono, bi o policíclico (es decir, sin heteroátomos como miembros del anillo). Un ejemplo de radical aromático monocíclico es el fenilo. En los anillos de arilo bicíclico se condensan dos anillos aromáticos, es decir, comparten dos átomos de C vecinales como miembros del anillo. Un ejemplo de un radical aromático bicíclico es el naftilo. En los anillos de arilo policíclico, se condensan tres o más anillos. Ejemplos de radicales arilo policíclicos son fenantrenilo, antracenilo, tetracenilo, 1H-benzo[a]fenalenilo, pirenilo y similares.

50

" $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Arilo" es fenilo o naftilo.

"Ariloxi" es arilo, como se define anteriormente, unido mediante un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

55

"Ariloxi $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ " es fenoxi o naftiloxi.

"Arilcarbonilo" es arilo, como se define anteriormente, unido a través de un grupo carbonilo [C(=O)] al resto de la molécula.

60

"Arilcarbonilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ " es fenilcarbonilo (benzoílo) o naftilcarbonilo.

"Aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " es arilo, como se define anteriormente, unido a través de un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ al resto de la molécula.

65

" $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aril- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo" es, por ejemplo, bencilo, fenetilo o 1-feniletilo.

"Arl-C₁-C₄-alquilcarbonilo" es arilo, como se define anteriormente, unido a través de un grupo C₁-C₄-alquil-C(=O)- al resto de la molécula.

"C₆-C₁₀-Arl-C₁-C₄-alquilcarbonilo" es, por ejemplo, bencilcarbonilo, 2-feniletilcarbonilo o 1-feniletilcarbonilo.

"Arlloxycarbonilo" es arilo, como se define anteriormente, unido a través de un grupo oxycarbonilo [OC(=O)] al resto de la molécula.

"Arlloxycarbonilo C₆-C₁₀" es fenoxycarbonilo o naftiloxycarbonilo.

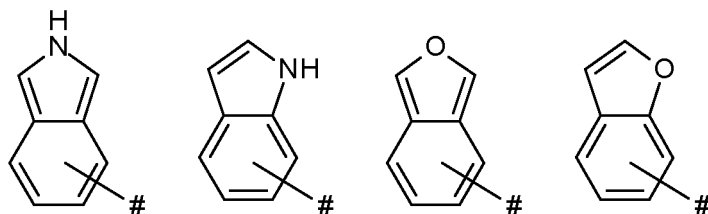
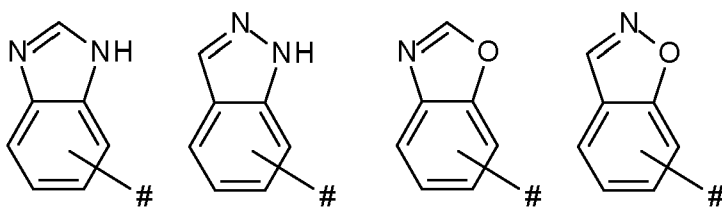
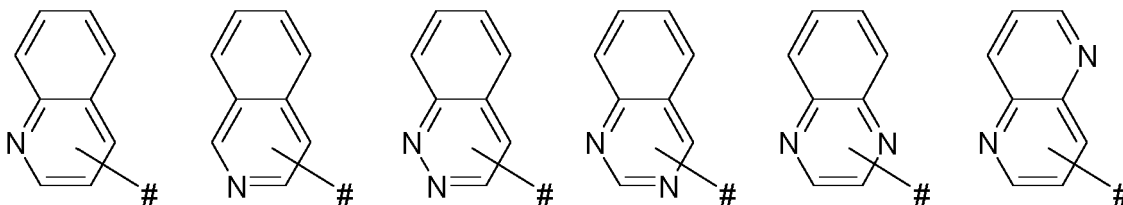
"Arl-alcoxycarbonilo C₁-C₄" es arilo, como se define anteriormente, unido a través de un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄ [alquilo C₁-C₄-OC(=O)] al resto de la molécula.

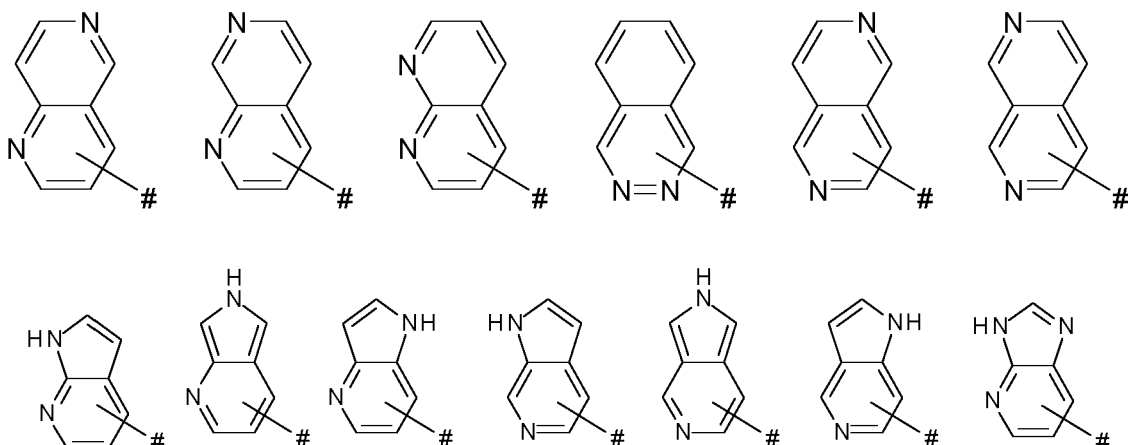
"C₆-C₁₀-Arl-C₁-C₄-alcoxycarbonilo" es, por ejemplo, benciloxycarbonilo, 2-feniletiloxycarbonilo o 1-feniletiloxycarbonilo.

"Heteroarilo de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N y O" es un sistema monocíclico o condensado con 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros en el anillo en el que al menos uno de los anillos es aromático y contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N y O.

El heteroarilo monocíclico tiene 5 o 6 miembros. Ejemplos de anillos heteroaromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N y O como miembros del anillo son 2-furilo, 3-furilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1,3,4-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 1-oxopiridin-2-ilo, 1-oxopiridin-3-ilo, 1-oxopiridin-4-ilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrazin-5-ilo y similares.

El heteroarilo completamente aromático bicíclico tiene 9 o 10 miembros. Los ejemplos son:





5

En las estructuras anteriores, # indica el punto de unión al resto de la molécula. El punto de unión no está restringido al anillo en el que se muestra, sino que puede estar en cualquiera de los dos anillos y puede estar en un átomo de carbono o de nitrógeno en el anillo. Si los anillos llevan uno o más sustituyentes, estos pueden estar unidos a átomos de carbono y/o nitrógeno en el anillo.

10

"Heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo" [donde "máxima insaturación" incluye también "aromático"] como se usa en el presente documento denota radicales monocíclicos o bicíclicos que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o máximamente insaturados (incluidos los aromáticos) y contienen 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros en el anillo.

15

20

"Heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo" [donde "máxima insaturación" incluye también "aromático"] como se usa en el presente documento indica radicales monocíclicos que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o máximamente insaturados (incluidos los aromáticos) y contienen 3, 4, 5 o 6 miembros en el anillo.

25

Los anillos insaturados contienen al menos un doble enlace C-C y/o C-N y/o N-N. Los anillos máximamente insaturados contienen tantos dobles enlaces C-C y/o C-N y/o N-N conjugados como lo permita el tamaño del anillo. Los anillos heteromonocíclicos de 5 o 6 miembros máximamente insaturados son generalmente aromáticos. Las excepciones son los anillos de 6 miembros con máxima insaturación que contienen O y/o SO₂ como miembros del anillo, como el pirano, que no son aromáticos. Los anillos parcialmente insaturados contienen menos del número máximo de enlaces dobles C-C y/o C-N y/o N-N permitidos por el tamaño del anillo. El anillo heterocíclico puede unirse al resto de la molécula mediante un miembro del anillo de carbono o mediante un miembro del anillo de nitrógeno. Por supuesto, el anillo heterocíclico contiene al menos un átomo de carbono en el anillo. Si el anillo contiene más de un átomo de anillo O, estos no son adyacentes.

30

35

Los ejemplos de un anillo heteromonocíclico saturado de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros incluyen: Oxiran-2-ilo, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo, pirazolidin-5-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo, oxazolidin-5-ilo, isoxazolidin-2-ilo, isoxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-4-ilo, isoxazolidin-5-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-4-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-1-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,2,4-triazolidin-4-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,3,4-triazolidin-1-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-3-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, hexahidropiridaz n-1-ilo, hexahidropirimidin-3-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3,5-hexahidrotiazin-1-ilo, 1,3,5-hexahidrotiazin-2-ilo, 1,2,4-hexahidrotiazin-1-ilo, 1,2,4-hexahidrotiazin-2-ilo, 1,2,4-hexahidrotiazin-3-ilo, 1,2,4-hexahidrotiazin-4-ilo, 1,2,4-hexahidrotiazin-5-ilo, 1,2,4-hexahidrotiazin-6-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, hexahidro-1,3-diazepinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro-1,3-oxazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, hexahidro-1,3-dioxepinilo, hexahidro-1,4-dioxepinilo, oxocano, azocanilo, [1,3]diazocanilo, [1,4]diazocanilo, [1,5]diazocanilo, [1,5]oxazocanilo y similares.

40

45

Los ejemplos de un anillo heteromonocíclico parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros incluyen: 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,4-dihidrofuran-2-ilo, 2,4-dihidrofuran-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol-2-ilo, 2,3-dihidropirazol-3-ilo, 2,3-dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo,

3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol- 3-ilo, 4,5-dihidropirazol-4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol- 4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol- 5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-di- o tetrahidropiridinilo, 3-di- o tetrahidropiridazinilo, 4-di- o tetrahidropirimidinilo, 2-di- o tetrahidropirimidinilo, 4-di- o tetrahidropirimidinilo, 5-di- o tetrahidropirimidinilo, di- o tetrahidropirazinilo, 1,3,5-di- o tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,2,4-di- o tetrahidrotiazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 3,4,5,6-tetrahidro[2H]azepina-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,4 ,7-tetrahidro[1H]azepina-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-il, 2,3,6,7-tetrahidro[1H]azepina -1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, tetrahidrooxepinilo, tal como 2,3,4,5-tetrahidro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-il, 2,3,4,7-tetrahidro[1H]oxepina-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,6,7-tetrahidro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, tetrahidro-1 ,3-diazepinilo, tetrahidro-1,4-diazepinilo, tetrahidro-1,3-oxazepinilo, tetrahidro-1,4-oxazepinilo, tetrahidro-1,3-dioxepinilo, tetrahidro-1,4-dioxepinilo, 1,2,3 ,4,5,6-hexahidroazocina, 2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina, 1,2,3,4,5,8-hexahidroazocina, 1,2,3,4,7,8-hexahidroazocina, 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[1,5]diazocina, 1,2,3,4,7,8-hexahidro-[1,5]diazocina y similares.

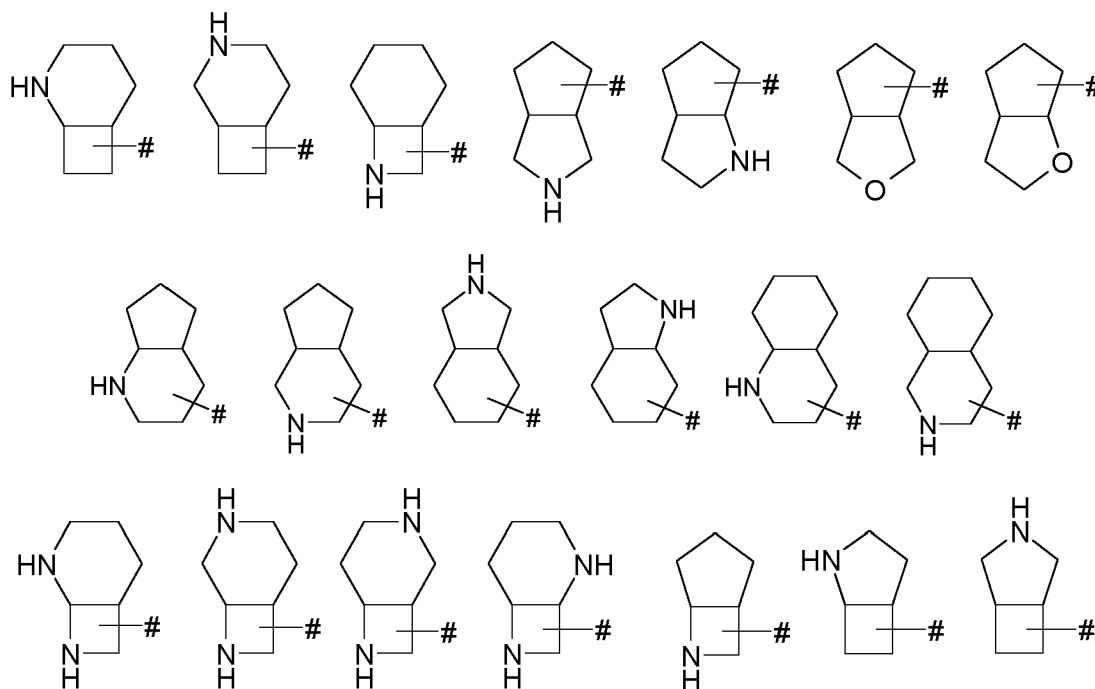
Ejemplos de un anillo heteromonocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros máximamente insaturado (pero no aromático) son piran-2-ilo, piran-3-ilo, piran-4-ilo, 2H -oxazin-2-ilo, 2H-oxazin-3-ilo, 2H-oxazin-4-ilo, 2H-oxazin-5-ilo, 2H-oxazin-6-ilo, 4H-oxazin-3-ilo, 4H-oxazin -4-ilo, 4H-oxazin-5-ilo, 4H-oxazin-6-ilo, 6H-oxazin-3-ilo, 6H-oxazin-4-ilo, 7H-oxazin-5-ilo, 8H-oxazin-6 -ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo , 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H -1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1 ,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 4H-1,4 -oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-oxazin-5-ilo, 4H-1,4-oxazin -6-ilo, 6H-1,4-oxazin-2-ilo, 6H-1,4-oxazin-3-ilo, 6H-1,4-oxazin-5-ilo, 6H-1,4-oxazin-6-ilo, 1,4-dioxina-2-ilo, 1H-azepina, 1H-[1,3]-diazepina, 1H-[1,4]-diazepina, [1,3]diazocina, [1,5]diazocina , [1,5] diazocina y similares.

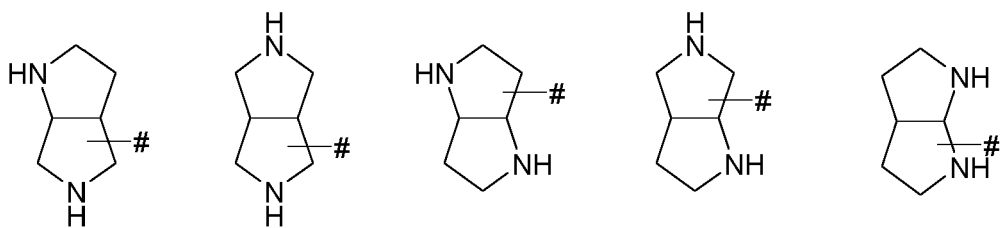
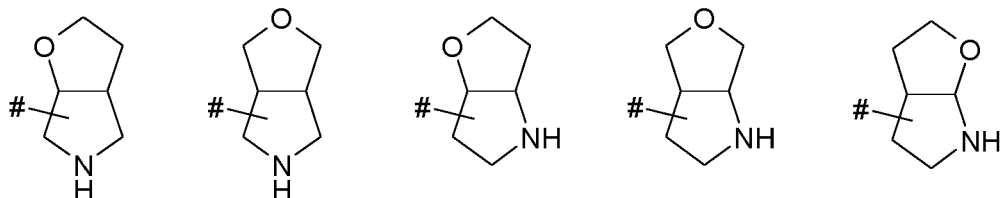
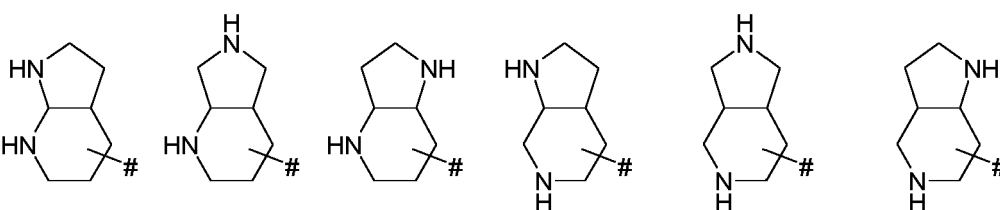
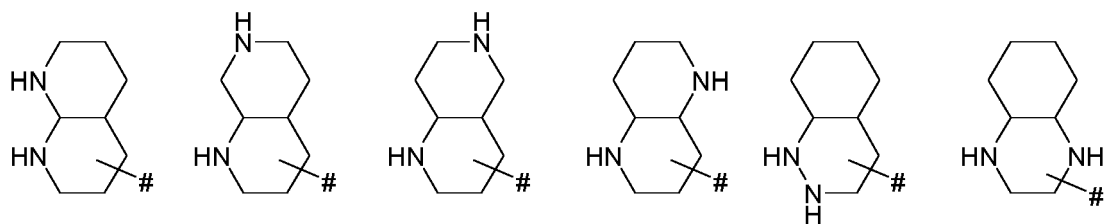
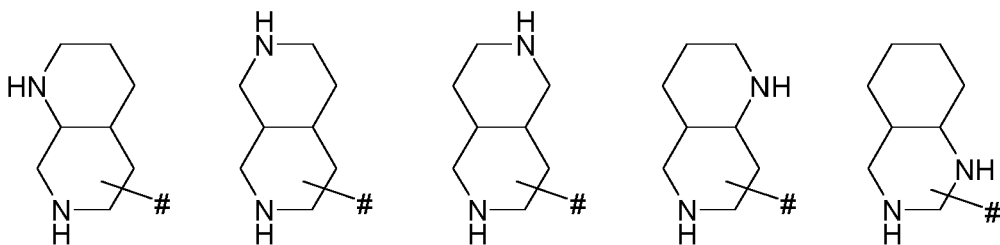
Los anillos monocíclicos heteroaromáticos tienen 5 o 6 miembros. Los ejemplos de anillos heteroaromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de N y O como miembros del anillo se dan anteriormente bajo "heteroarilo".

El heterociclilo bicíclico incluye sistemas de anillos condensados (fusionados), en los que los dos anillos tienen dos átomos anulares vecinos en común, así como sistemas espiro, en los que los anillos tienen solo un átomo anular en común, y sistemas puenteados con al menos tres átomos anulares. en común.

Sistemas condensados:

Ejemplos de un anillo heterobicíclico saturado de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂, como miembros del anillo son:

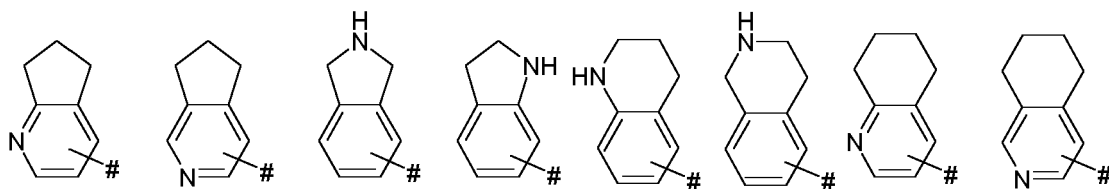
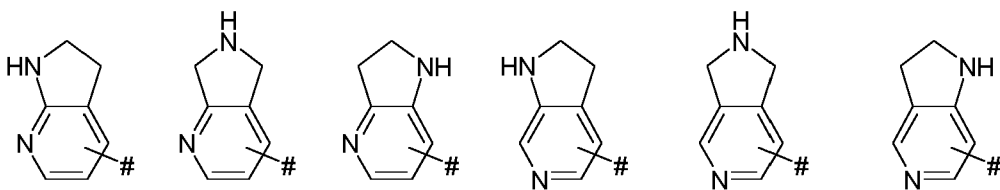




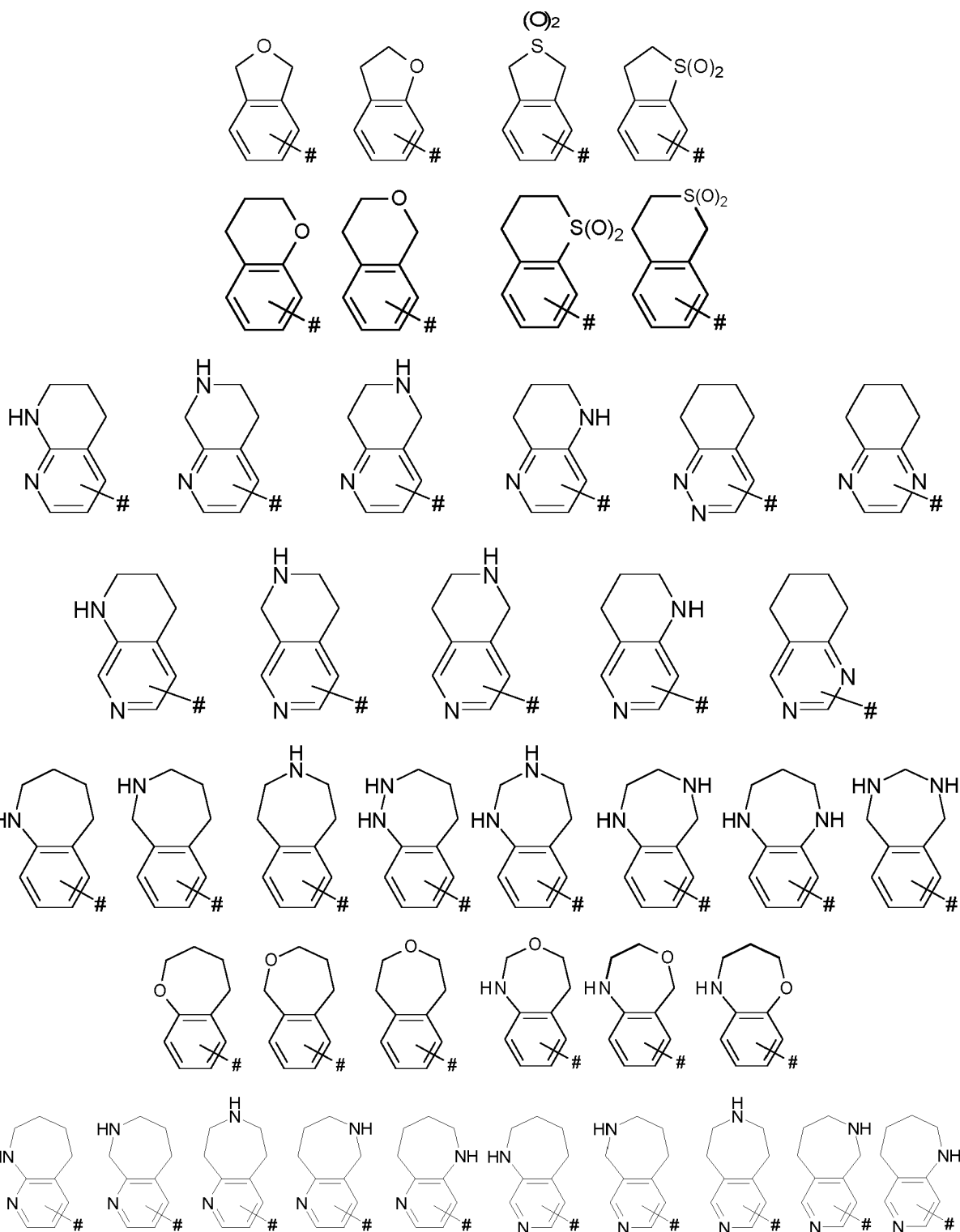
5

10

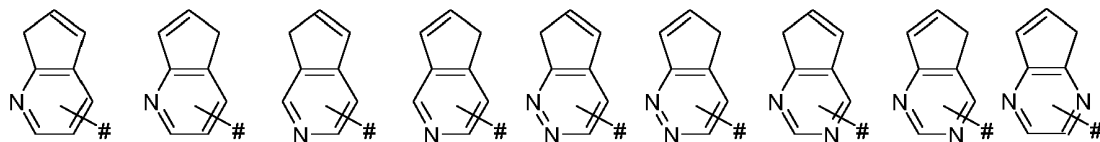
Ejemplos de un anillo heterobíciclico parcialmente insaturado de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados entre N, O, NO y SO₂, como miembros del anillo son:

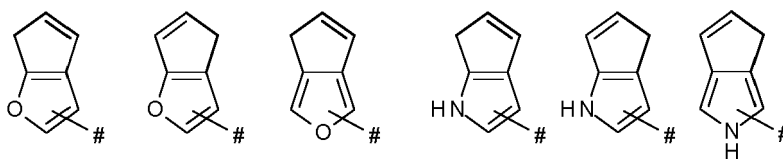
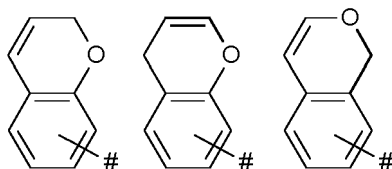
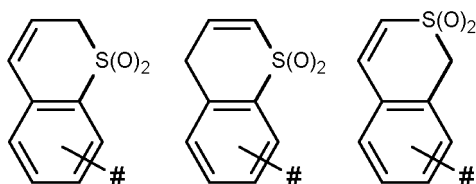
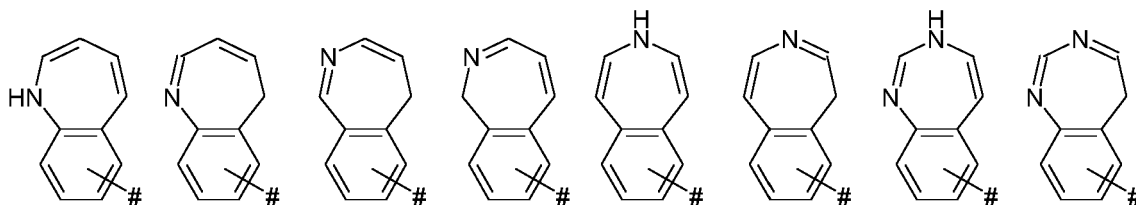
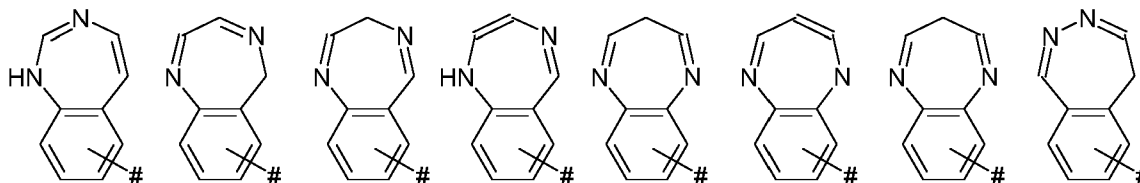
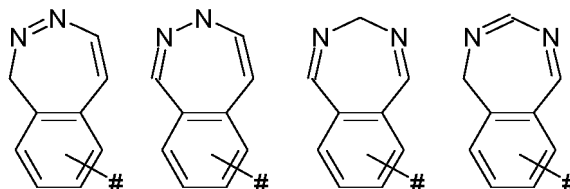


15



15 Ejemplos de un anillo heterobíciclico de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros máximamente insaturado (pero no completamente heteroaromático) que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂, como miembros del anillo son:





5

10

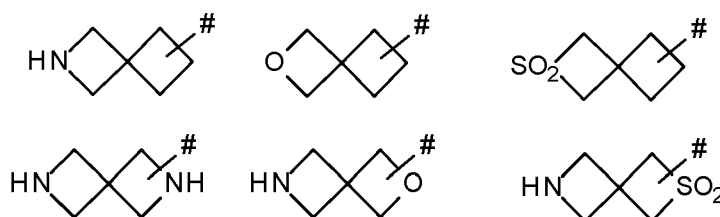
15

Los ejemplos de un anillo heterobíclico heteroaromático de 9 o 10 miembros máximamente insaturado, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂, como miembros del anillo se dan anteriormente bajo "heteroarilo".

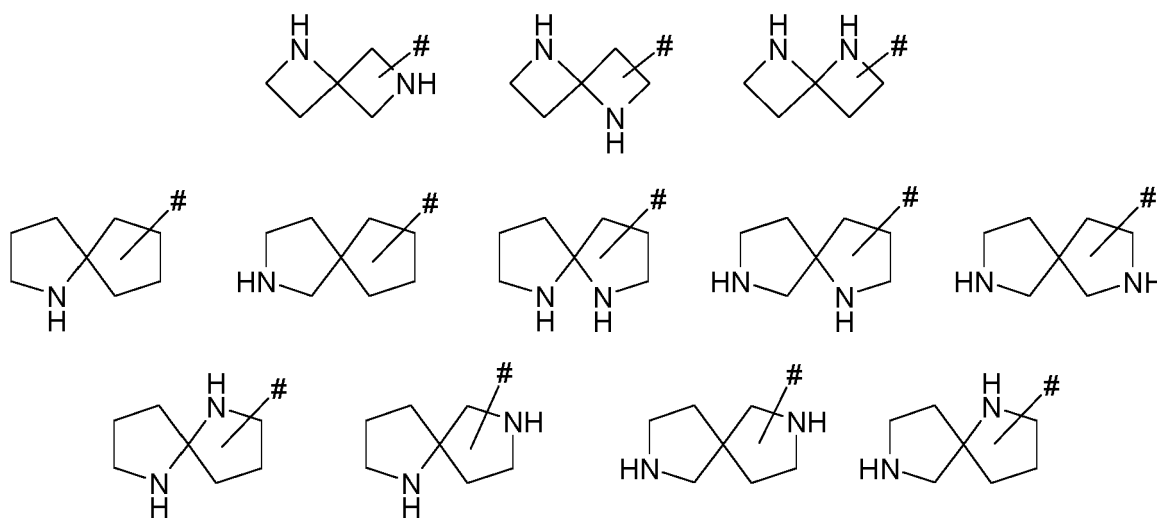
Sistemas espiro:

20

Ejemplos de anillos heterobíclicos de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros unidos a espiro que contienen 1, 2 o 3 (o 4) heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂, como miembros del anillo son



25

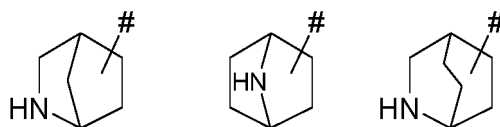


5

Sistemas puenteados:

10

Ejemplos de anillos heterobíclicos de 7, 8, 9, 10 u 11 miembros con puente que contienen 1, 2 o 3 (o 4) heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂, como miembros del anillo son



15

y similares.

20

En las estructuras anteriores, # indica el punto de unión al resto de la molécula. El punto de unión no está restringido al anillo en el que se muestra, sino que puede estar en cualquiera de los dos anillos, y puede estar en un átomo de carbono o de nitrógeno en el anillo. Si los anillos llevan uno o más sustituyentes, estos pueden estar unidos a átomos de carbono y/o nitrógeno en el anillo.

25

Las observaciones que se hacen a continuación respecto a las realizaciones preferidas del procedimiento según la invención, especialmente respecto a las realizaciones preferidas de los radicales de los diferentes reactivos y productos (para ser más precisos realizaciones preferidas de las variables de los compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, especialmente con respecto a sus sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R^x, R^y, Q, Q¹, Q², Q³, Z, m, n y p) y de las condiciones de reacción de los procedimientos según la invención, se aplican bien tomados solos o, más particularmente, en cualquier combinación concebible entre sí.

30

Los comentarios a las realizaciones preferidas de R¹ y R³ se aplican tanto a la fórmula I como a la fórmula II, a menos que se especifique explícitamente lo contrario. Los comentarios a las realizaciones preferidas de R² y n se aplican tanto a la fórmula I como a la fórmula IV, a menos que se especifique explícitamente lo contrario.

35

Los grupos protectores PG adecuados y los procesos para introducirlos son conocidos por los expertos en la técnica. Los grupos protectores PG adecuados son, por ejemplo, alquilcarbonilo C₁-C₄ (por ejemplo, acetilo), haloalquilcarbonilo C₁-C₄ (por ejemplo, trifluoroacetilo), alquénilcarbonilo C₃-C₄ (por ejemplo, alilcarbonilo), fenilcarbonilo, donde el fenilo puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄; alcóxicarbonilo C₁-C₄ (por ejemplo, etoxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo (Boc)), alquéniloxicarbonilo C₃-C₄, benciloxicarbonilo (Cbz), alquilaminocarbonilo C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, C₁-C₄- alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo C₁-C₄ o bencilo. Específicamente, se utilizan bencilo, alcóxicarbonilo C₁-C₄ (especialmente etoxicarbonilo o Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz).

40

La base de Schiff -N=CR'R'' generalmente también sirve como grupo protector para.

45

Si R¹ contiene átomos de halógeno unidos a un anillo aromático o heteroaromático (p. ej., R' o R'' son fenilo sustituido por halógeno, o PG es fenilcarbonilo, donde el fenilo lleva uno o más sustituyentes de halógeno), este átomo de halógeno se elige preferentemente de modo que no esencialmente no compiten con Hal en los compuestos II, ya que de lo contrario la regioselectividad de la reacción podría verse afectada.

En una realización particular, R⁴ en Q¹ es CHF₂ o CF₃, en concreto CHF₂.

En una realización preferida, R^1 se selecciona del grupo que consiste en nitro, amino y alquilamino C_1 - C_4 . Más preferiblemente, R^1 es nitro o amino. En particular, R^1 es nitro.

En una realización preferida, R^2 se elige de modo que en los compuestos de organoboro IV esencialmente no compita con Hal en los compuestos II. Por ejemplo, si R^2 va a ser halógeno, este átomo de halógeno preferiblemente no es más reactivo que Hal en el compuesto II usado, ya que de lo contrario el homoacoplamiento de los compuestos IV competiría con el acoplamiento de II y IV. Si, por ejemplo, Hal es Cl, R^2 es preferiblemente no Br o I. Así, en una realización preferida, si R^2 debe ser halógeno y Hal es Cl, R^2 es preferiblemente F o Cl, en particular F; y si R^2 va a ser halógeno y Hal es Br, R^2 es preferiblemente F, Cl o Br; en particular F o Cl.

En particular, R^2 es F o Cl.

Preferiblemente, n es 1, 2 ó 3; en particular 2 o 3.

Más particularmente, R^2 es F o Cl y n es 1, 2 o 3; en particular 2 o 3.

En una realización preferida, R^3 en los compuestos II se elige de modo que esencialmente no compita con Hal. Por ejemplo, si Hal es Cl y R^3 va a ser halógeno, R^3 es preferiblemente F; y si Hal es Br y R^3 va a ser halógeno, R^3 es preferiblemente F o Cl.

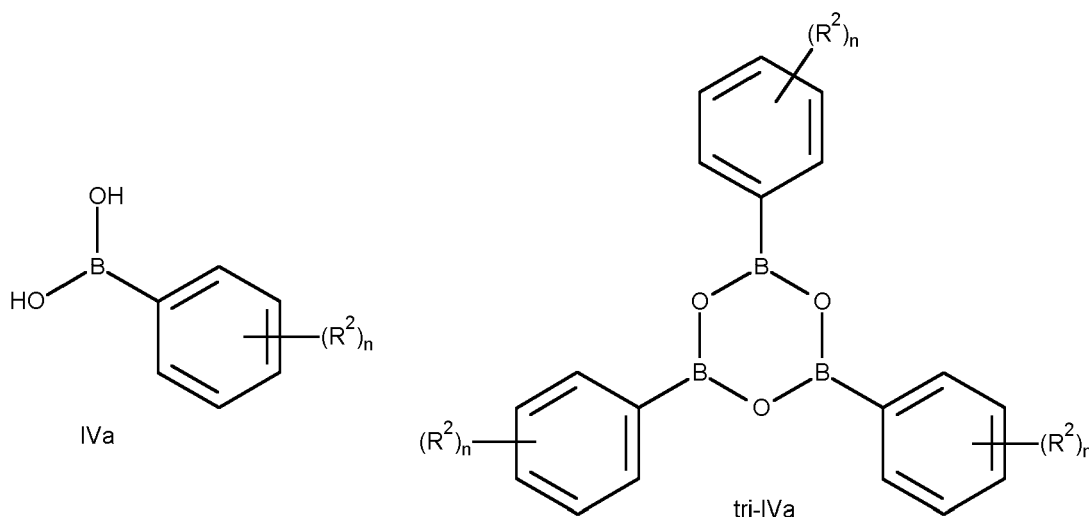
En una realización particular, R^3 es hidrógeno o flúor.

En una realización particular, R^1 y R^3 (si este último es diferente del hidrógeno) están en posición para entre sí.

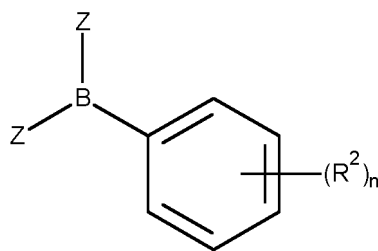
En una realización particular, el compuesto bifenílico I es 4-cloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4,5-trifluoro-2'-nitro-bifenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-5'-fluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,5-dicloro-4'-fluoro-2'-nitro-bifenilo, 4'-cloro-bifenil-2-ilamina, 3',4'-dicloro-bifenil-2-ilamina, 3',4'-difluoro-bifenil-2-ilamina, 3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-ilamina, 3'-cloro-4',5'-difluoro-bifenil-2-ilamina, 3',4'-dicloro-5'-fluoro-bifenil-2-ilamina o 3',5'-dicloro-4'-fluoro-bifenil-2-ilamina.

Específicamente, el compuesto de bifenilo I es 4-cloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4,5-trifluoro-2'-nitro-bifenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-5'-fluoro-2'-nitro-bifenilo o 3,5-dicloro-4'-fluoro-2'-nitro-bifenilo. Muy específicamente, el compuesto bifenílico I es 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo.

El compuesto de organoboro IV como se define en (i) en el que o = 0, m = 2; p = 1 y Z = OH es un ácido borónico de fórmula IVa. Su trímero es una boroxina y tiene fórmula tri-IVa:

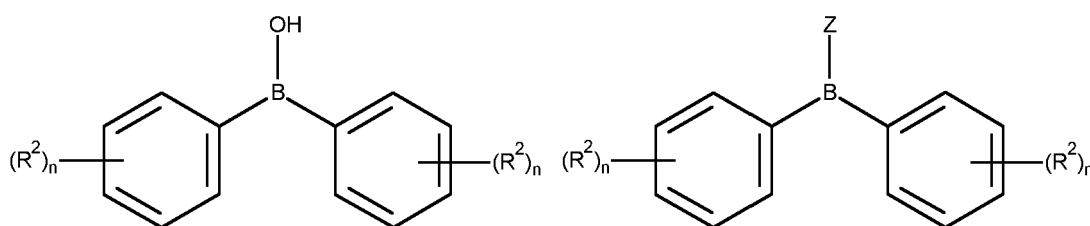


Los derivados del ácido borónico como se definen en (ii) con o = 0, m = 2; p = 1 y Z = halógeno; C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_6 - C_{10} -arilo o C_6 - C_{10} -ariloxi son compuestos de fórmula IVb, en la que Z = halógeno; alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} o ariloxi C_6 - C_{10} .



IVb

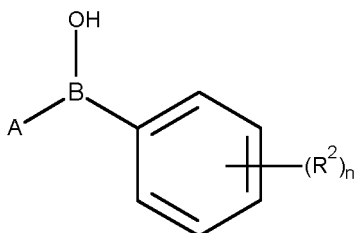
5 Los ácidos borínicos o derivados del ácido borínico como se definen en (iii) con $o = 0$, $m = 1$; $p = 2$ y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} son compuestos de fórmula IVc (ácidos borínicos) o compuestos de fórmula IVd (derivados de ácido borínico), donde $Z =$ halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} :



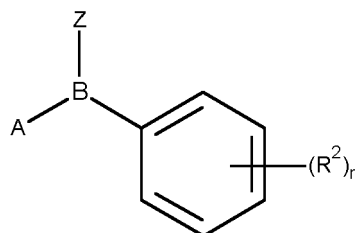
IVc

IVd

10 Los ácidos borínicos mixtos o derivados del ácido borínico como se define en (iv) con $o = 1$, $m = 1$; $p = 1$, $A =$ alquilo C_1-C_4 y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} son compuestos de fórmula IVe (ácidos borínicos mixtos) o compuestos de fórmula IVf (derivados mixtos del ácido borínico), en la que $Z =$ halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} :



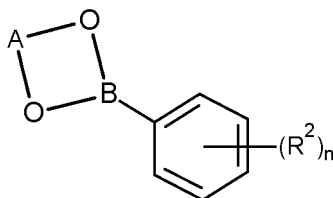
IVe



IVf

15

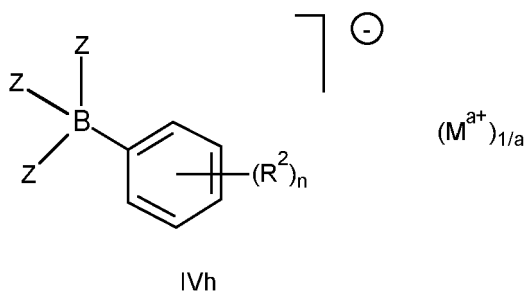
20 Los ésteres borónicos cíclicos como se definen en (v) con $o = 0$, $m = 2$ y $p = 1$, donde los dos grupos Z forman juntos un grupo puente $-O-(CH_2)_q-O-$, donde q es 2 o 3, por lo que los dos grupos Z , junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros, donde los grupos CH_2 están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 son compuestos de fórmula IVg:



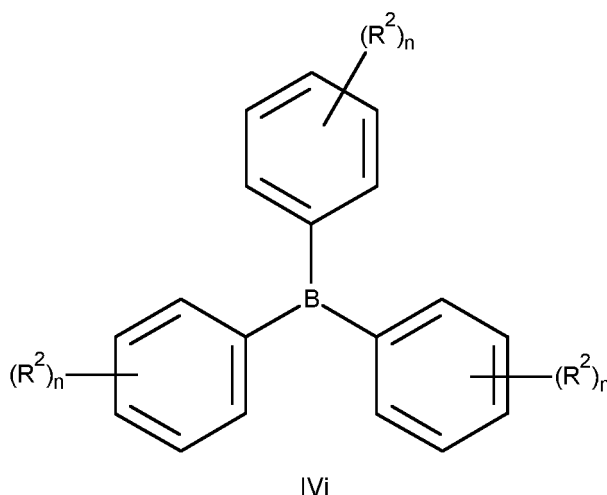
IVg

25 donde A es $-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A3})(R^{A4})-$ o $-C(R^{A1})(R^{A2})-C(R^{A3})(R^{A4})-C(R^{A5})(R^{A6})-$, donde R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} y R^{A6} , independientemente entre sí, son alquilo C_1-C_4 de hidrógeno.

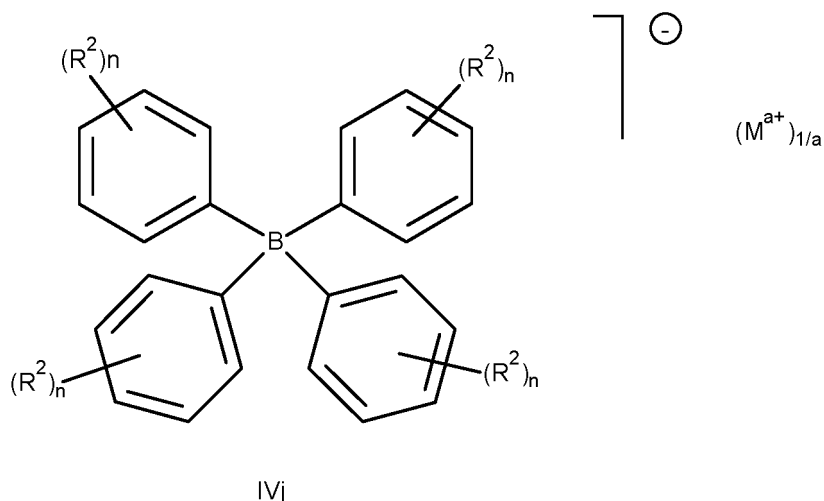
30 Los boronatos tal como se definen en (vi) con $o = 0$, $m = 3$, $p = 1$ y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} , y acompañados por un catión que compensa la carga negativa del anión boronato son compuestos de fórmula IVh, en la que cada Z es independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o C_6-C_{10} -ariloxi y $(M^{a+})_{1/a}$ es un catión equivalente:



Los triarilboranos definidos en (vii) con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 3$ son compuestos de fórmula IVi:



Los tetraarilboratos definidos en (viii) con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 4$, y acompañados de un catión que compensa la carga negativa del anión borato, son compuestos de fórmula IVj, en la que $(M^{a+})_{1/a}$ es un catión equivalente:

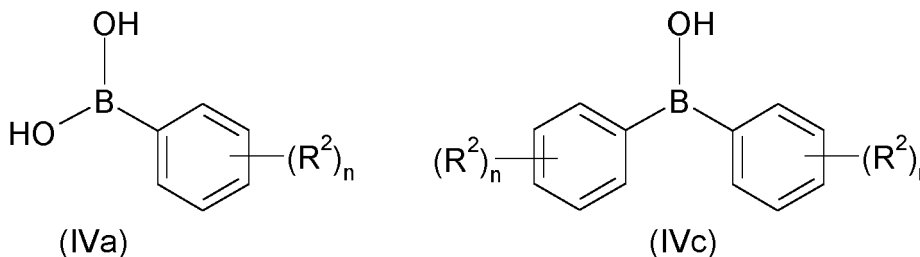


M en los compuestos IVh y IVj es preferiblemente un catión de metal alcalino o alcalinotérreo o un catión de amonio $(NR^aR^bR^cR^d)^+$, donde R^a , R^b , R^c y R^d , independientemente entre sí, son hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo o C_1 - C_6 -hidroxialquilo. Si M es un catión de metal alcalino o un catión de amonio, a es 1. Si M es un catión de metal alcalinotérreo, M es 2. Más preferiblemente, M es un catión de metal alcalino.

En los compuestos de organoboro anteriores, R^2 y n tienen uno de los significados generales anteriores o, en particular, uno de los significados preferidos anteriores. En una realización particular, $(R^2)_n$ es 4-cloro, 3,4-dicloro, 3,4-difluoro, 3,4,5-trifluoro, 3-cloro-4,5-difluoro, 3,4-dicloro-5-fluoro o 3,5-dicloro-4-fluoro. Las posiciones se relacionan con la posición 1 de la unión del anillo de fenilo al átomo de boro.

A en los ácidos borínicos mixtos o derivados del ácido borínico como se define en (iv) es en particular metilo.

Preferiblemente, el compuesto de organoboro IV es un ácido fenilborónico IVa o un ácido difenilborónico IVc



5 o una mezcla de IVa y IVc, en la que R^2 y n tienen uno de los significados generales anteriores o, en particular, uno de los significados preferidos anteriores.

En una realización particular, $(\text{R}^2)_n$ en IVa y IVc es 4-cloro, 3,4-dicloro, 3,4-difluoro, 3,4,5-trifluoro, 3-cloro-4,5-difluoro, 3,4-dicloro-5-fluoro o 3,5-dicloro-4-fluoro. Las posiciones se relacionan con la posición 1 del punto de unión del anillo de fenilo al átomo de boro.

Los compuestos de organoboro como se definen en (i) a (viii) y los métodos para prepararlos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento WO 2015/011032 y la literatura allí citada.

15 Los compuestos de las fórmulas II y IV se utilizan en una relación molar preferentemente de 5:1 a 1:5, más preferentemente de 2:1 a 1:2, aún más preferentemente de 1,5:1 a 1:1,5, en particular de 1:1:1 a 1:1:1, concretamente de 1,05:1 a 1:1,05, y muy concretamente de 1:1 aproximadamente. "Aproximadamente" pretende incluir desviaciones de la estequiometría ideal provocadas, por ejemplo, por errores de peso. Dichos errores son en general inferiores al 10 %, en su mayoría inferiores al 5 %. Sin embargo, dado que la eliminación del compuesto de halógeno II de la mezcla de reacción después de completar la reacción es a veces más difícil que la eliminación del compuesto de organoboro IV, puede ser ventajoso usar el compuesto de organoboro IV en cantidades al menos equivalentes, mejor en cantidades leves. exceso, de manera que el compuesto halogenado II se hace reaccionar más o menos completamente. En este caso, los compuestos de las fórmulas II y IV se utilizan en una relación molar preferentemente de 1:1 a 1:1,5, más preferentemente de 1:1 a 1:1,1, en particular de 1:1 a 1:1,05 y específicamente de 1:1,01 a 1:1,05.

25 En el ligando de fósforo de fórmula III, R^5 es preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Más preferiblemente, R^5 es alquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ ramificado, tal como isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1-etil-1-metil-prop-1-ilo, 1,1-dimetil-prop-1-ilo y similares. Específicamente, R^5 es terc-butilo.

30 Preferiblemente, R^6 , R^7 y R^8 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi.

Alternativamente, preferiblemente, R^6 y R^7 , o R^7 y R^8 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 o 6 miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO_2 como miembros del anillo; donde el anillo carbocíclico o heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, trifluorometilo y metoxi. Más preferiblemente, R^6 y R^7 , o R^7 y R^8 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo (es decir, R^6 y R^7 o R^7 y R^8 son juntos $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), donde el anillo así formado puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, trifluorometilo y metoxi. El radical R^6 , R^7 y R^8 que no forma parte del ciclo se selecciona preferentemente entre hidrógeno, metilo, trifluorometilo y metoxi.

Sin embargo, en particular, R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

45 Preferiblemente, R^9 , R^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, más preferiblemente de hidrógeno y metilo, y son específicamente ambos hidrógeno.

Preferiblemente, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, trifluorometilo y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

50 o

cualquiera de dos instancias adyacentes de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} (es decir, R^{11} y R^{12} , o R^{12} y R^{13} , o R^{13} y R^{14} , o R^{14} y R^{15} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de cinco o seis miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO_2 como miembros del anillo; donde el anillo carbocíclico o heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterociclilo de 5 a 11 miembros saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y

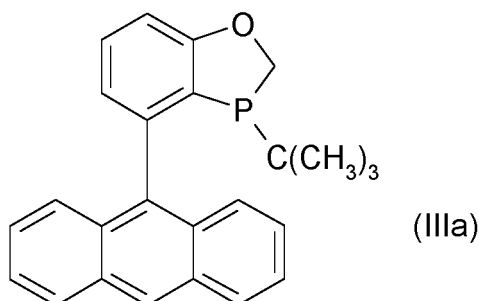
SO₂ como miembros del anillo, y NR¹⁶R¹⁷, en el que los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 5 a 11 miembros y arilo C₆-C₁₀ anteriores son opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁-C₆-alquilo, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo.

5 Más preferiblemente, dos instancias adyacentes de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de cinco o seis miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo; donde el anillo carbocíclico o heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, saturado de 5 a 11 miembros, parcialmente insaturado o heterociclilo máximamente insaturado que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, y NR¹⁶R¹⁷, en el que el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, heterociclilo de 5 a 11 miembros y C₆ Los grupos -arilo C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo. Aquel o aquellos radicales que no forman anillo se seleccionan preferentemente entre hidrógeno y metilo, y son en particular hidrógeno.

Incluso más preferiblemente, tanto R¹¹ como R¹², así como R¹⁴ y R¹⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de cinco o seis miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo; donde el anillo carbocíclico o heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, saturado de 5 a 11 miembros, heterociclilo parcialmente insaturado o máximamente insaturado que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, y NR¹⁶R¹⁷, en el que el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, heterociclilo de 5 a 11 miembros y los grupos arilo C₆-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo. En este caso, R¹³ se selecciona preferentemente entre hidrógeno y metilo, y es en particular hidrógeno.

En particular, tanto R¹¹ como R¹², así como R¹⁴ y R¹⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo (es decir, R¹¹ y R¹² forman juntos un grupo puente -CH=CH-CH=CH-, y R¹⁴ y R¹⁵ forman juntos un grupo puente -CH=CH-CH=CH-, de modo que el anillo de fenilo que lleva R¹¹, R¹², R¹⁴ y R¹⁵ es en suma un anillo de antracenilo). En este caso, R¹³ se selecciona preferentemente entre hidrógeno y metilo, y es en particular hidrógeno.

Específicamente, el ligando de fósforo III es un compuesto de fórmula IIIa



35

Los ligandos III y los métodos para prepararlos se conocen y describen principalmente, por ejemplo, en WO 2011/126917, G. Xu et al., J. Am. química Soc. 2014, 136, 570-573, Q. Zhao, Chem. EUR. J. 2013, 19, 2261-2265 y la literatura allí citada.

40

La fuente de paladio para el complejo de paladio es preferiblemente una sal de paladio (II), un complejo de paladio (II) o una fuente de paladio (0).

45

El catalizador de paladio se puede introducir en la reacción, por ejemplo, en forma de un complejo preformado de paladio (0) y el ligando III, en forma de una sal de paladio (II) y el ligando III, en forma de un complejo de paladio (II) y el ligando III, o en forma de una fuente de paladio (0) y el ligando III. En los últimos tres casos, el complejo con el ligando (III) se forma antes de que comience la reacción de Suzuki o, en particular, se forma in situ. En el caso de la sal o complejo de Pd (II), el Pd (II) se reduce a Pd (0) antes de que comience la reacción de Suzuki o in situ.

50

Las sales de Pd (II) adecuadas son, por ejemplo, acetato de Pd (II), PdCl₂ o Na₂PdCl₄. Se da preferencia a acetato de Pd (II) y PdCl₂. En particular, se utiliza acetato de Pd (II). Complejos de Pd (II) adecuados son, por ejemplo, acetilacetato de Pd (II) o cloruro de bisacetoniitrilo Pd (II). Una fuente adecuada de Pd (0) es el paladio metálico, opcionalmente sobre un soporte, como el carbón vegetal.

55

Preferiblemente, el catalizador de paladio se introduce en la reacción en forma de una sal de paladio (II) y el ligando III.

Si el catalizador de paladio no se introduce en la reacción en forma de complejo preformado de paladio(0) y el ligando III, sino en forma de una fuente de paladio (por ejemplo, una sal de paladio(II), un complejo de paladio(II) con ligandos diferentes de III o una fuente de paladio (0), la fuente de Pd (calculado en base al contenido de Pd) y el ligando de fórmula III se utilizan en una relación molar de preferencia de 5:1 a 1:5, más preferentemente de 2:1 a 1:2, aún más preferentemente de 1,5:1 a 1:1,5, en particular de 1,1:1 a 1:1,1, concretamente de 1,05:1 a 1:1,05, muy concretamente aproximadamente 1:1. "Aproximadamente" pretende incluir desviaciones de la estequiometría ideal provocadas, por ejemplo, por errores de peso. Dichos errores son en general inferiores al 10 %, en su mayoría inferiores al 5 %.

La fuente de Pd (calculada sobre la base del contenido de Pd) se puede utilizar principalmente en una cantidad de hasta el 5% en moles, por ejemplo, de 0,0001% en moles a 5% en moles, con respecto a 1 mol del compuesto II o del compuesto IV (1 mol de compuesto II o de compuesto IV correspondiente al 100%). Si los compuestos II y IV no se usan en cantidades equimolares, el % en moles anterior se refiere a 1 mol de ese compuesto II o IV que no se usa en exceso. Sin embargo, el ligando III y las otras condiciones de reacción permiten el uso de Pd en cantidades significativamente más bajas. Así, preferiblemente, la fuente de Pd (calculada sobre la base del contenido de Pd) se usa en una cantidad de 0,0001 mol% a 0,5 mol%, más preferiblemente de 0,0001 mol% a 0,1 mol%, en particular de 0,0001 mol% a 0,01% en moles, y específicamente de 0,001% en moles a 0,01% en moles, por ejemplo, de 0,003 a 0,007% en moles, con respecto a 1 mol de compuesto II o de compuesto IV (1 mol de compuesto II o de compuesto IV correspondiente al 100%). Si los compuestos II y IV no se usan en cantidades equimolares, el % en moles anterior se refiere a 1 mol de ese compuesto II o IV que no se usa en exceso.

El método de la invención se caracteriza por realizarse en una mezcla disolvente de agua, un disolvente orgánico no polar y un codisolvente aprótico polar.

Los disolventes orgánicos no polares son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, como alcanos, por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, mezclas de los mismos y mezclas técnicas, como éter de petróleo; hidrocarburos cicloalifáticos, tales como cicloalcanos, por ejemplo, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano; hidrocarburos alifáticos clorados, como halogenalcenos, por ejemplo, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano o tetracloroetano, hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, xilenos, etilbenceno, cumeno (isopropilbenceno), clorobenceno, o-diclorobenceno o nitrobenceno, o de cadena abierta éteres, tales como dietiléter, dipropiléter, metil-terc-butiléter o metil-isobutiléter.

Preferentemente, el disolvente orgánico no polar es un hidrocarburo aromático, como el benceno, el tolueno, los xilenos, el etilbenceno, el cumeno (isopropilbenceno), el clorobenceno, el o-diclorobenceno o el nitrobenceno. Entre estos, se da preferencia al tolueno y los xilenos. En particular, se usa tolueno.

En términos de la presente invención, los disolventes apróticos polares son disolventes que a 20°C son miscibles en agua en las proporciones deseadas de agua/disolvente aprótico polar a utilizar. Además, los disolventes polares apróticos son disolventes sin un grupo funcional del que pueda disociarse un protón. "Miscible" significa que se forma una solución homogénea. Ejemplos de disolventes polares apróticos adecuados son amidas, como N,N-dimetilformamida (DMF) y N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); lactamas, tales como N-metilpirrolidona (NMP); éteres cíclicos, como tetrahydrofurano, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano; cetonas, como acetona y metiletilcetona; nitrilos, como acetonitrilo; lactonas, tales como γ -butirolactona; compuestos nitro, tales como nitrometano; ureas, tales como tetrametil urea o dimetilpropilen urea (DMPU); sulfonas, tales como sulfolan; y ésteres de ácido carbónico, tales como carbonato de dimetilo o carbonato de etileno.

Preferiblemente, el codisolvente aprótico polar es un éter cíclico, como tetrahydrofurano, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano, y es en particular tetrahydrofurano.

Preferiblemente, en la mezcla de disolventes, el agua, el disolvente orgánico no polar y el codisolvente aprótico polar están contenidos en las siguientes cantidades:

- agua: del 0,5 al 20 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;
- disolvente orgánico no polar: del 20 al 99 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes; y
- codisolvente aprótico polar: del 1 al 60% en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua, disolvente orgánico no polar y codisolvente aprótico polar suman 100% en peso.

Más preferiblemente, el agua, el disolvente orgánico no polar y el codisolvente aprótico polar están contenidos en las siguientes cantidades:

- agua: del 1 al 15 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;
- disolvente orgánico no polar: del 60 al 96 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes; y
- codisolvente aprótico polar: del 3 al 25% en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua, disolvente orgánico no polar y codisolvente aprótico polar suman 100% en peso.

Aún más preferiblemente, el agua, el disolvente orgánico no polar y el codisolvente aprótico polar están contenidos en las siguientes cantidades:

- agua: del 1 al 11 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;
- disolvente orgánico no polar: del 75 al 94 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes; y
- codisolvente aprótico polar: del 4 al 17% en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua, disolvente orgánico no polar y codisolvente aprótico polar suman 100% en peso.

En particular, el agua, el disolvente orgánico no polar y el codisolvente aprótico polar están contenidos en las siguientes cantidades:

- agua: del 1 al 10% en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;
- disolvente orgánico no polar: del 75 al 90 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes; y
- codisolvente aprótico polar: del 8 al 16% en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua, disolvente orgánico no polar y codisolvente aprótico polar suman 100% en peso.

En particular, la mezcla de disolventes en la que se lleva a cabo la reacción de Suzuki no contiene ningún otro disolvente que agua, el disolvente orgánico no polar y el codisolvente aprótico polar.

La reacción de Suzuki se lleva a cabo en presencia de una base. Son adecuadas tanto las bases inorgánicas como las orgánicas.

Las bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , carbonatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, MgCO_3 o CaCO_3 , fosfatos de metales alcalinos, por ejemplo, Li_3PO_4 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 o Cs_3PO_4 , fosfatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ o $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, por ejemplo, Li_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 o Cs_2HPO_4 , hidrogenofosfatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, MgHPO_4 o CaHPO_4 , hidróxidos de metales alcalinos, LiOH , NaOH o KOH e hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ o $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

Ejemplos de bases orgánicas adecuadas son aminas de cadena abierta, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, etildiisopropilamina y similares, o N-heterociclos básicos, como morfolina, piridina, lutidina, DABCO, DBU o DBN.

Sin embargo, se da preferencia a las bases inorgánicas, tales como los carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, fosfatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinotérreos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinotérreos, hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalinotérreos. Más preferidos son los carbonatos de metales alcalinos, tales como los mencionados anteriormente Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 . En particular, se utilizan Na_2CO_3 o K_2CO_3 . En concreto, se utiliza K_2CO_3 .

La base se usa preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 5 mol por mol de compuesto II o IV, más preferiblemente de 0,5 a 3 mol por mol de compuesto II o IV, en particular de 1 a 2 mol por mol de compuesto II o IV. Si los compuestos II y IV no se usan en cantidades equimolares, la relación anterior es a 1 mol de ese compuesto II o IV que no se usa en exceso.

La temperatura de reacción no es muy crítica y puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 200 °C. Sin embargo, la temperatura elevada es ventajosa para una velocidad de reacción razonable. Así, la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura elevada, tal como de 40 a 200°C, más preferentemente de 50 a 140°C, en particular de 90 a 130°C.

La presión de reacción en principio no es crítica. Sin embargo, como se prefieren temperaturas elevadas y en caso de que los disolventes usados tengan un punto de ebullición por debajo de la temperatura deseada, la reacción se lleva a cabo en este caso generalmente en un recipiente cerrado. Esto da como resultado una presión inherente, que generalmente está en el rango de 110000 a 1000000 Pa (1,1 a 10 bar), en particular de 150000 a 500000 Pa (1,5 a 5 bar), específicamente de 200000 a 300000 Pa (2 a 3 bar). El ejercicio de presión adicional, por ejemplo, presurizando con un gas inerte, no es necesario.

La reacción se puede llevar a cabo mediante procedimientos estándar para reacciones de Suzuki, por ejemplo, mezclando todos los reactivos, incluido el catalizador o el precursor del catalizador y el ligando, la base y la mezcla de disolventes, y haciéndolos reaccionar a la temperatura deseada. Alternativamente, los reactivos se pueden agregar gradualmente, especialmente en el caso de un proceso continuo o semicontinuo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera inerte para evitar la presencia de oxígeno, por ejemplo, en atmósfera de argón o nitrógeno.

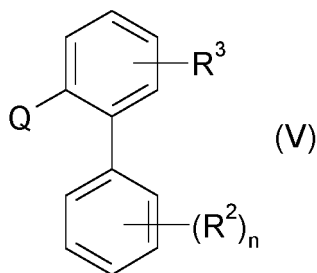
Si la reacción se va a llevar a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, por encima de 40°C, la reacción se lleva a cabo

preferiblemente en un recipiente a presión, por ejemplo, una autoclave.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se procesa y el compuesto de fórmula I se aísla de manera habitual. Por ejemplo, los disolventes se eliminan, por ejemplo, a presión reducida. Preferiblemente, sin embargo, el tratamiento se efectúa añadiendo agua a la mezcla de reacción y separando las dos fases (fase acuosa y fase orgánica). El producto I está en la fase orgánica formado principalmente por el disolvente orgánico no polar. Además, la fase orgánica también contiene el catalizador de Pd. Para mejorar el rendimiento, la fase acuosa se puede extraer una o más veces con un disolvente orgánico, como los disolventes orgánicos no polares enumerados anteriormente. A continuación, el producto I se separa del catalizador y, dado el caso, de otros componentes no deseados, como los compuestos de partida II y/o IV que no han reaccionado, por medios habituales. Por ejemplo, el compuesto I se cristaliza a partir de la fase orgánica. Alternativamente, el solvente se elimina de la fase orgánica, p. por destilación, por ejemplo, al vacío, eventualmente después de secar la fase orgánica, y la materia sólida se recoge en otro disolvente en el que cristaliza mejor el compuesto I. En otra alternativa más, la materia sólida se somete a una separación cromatográfica.

Si se desea, se puede efectuar una purificación adicional del producto I; por ejemplo, por extracción, cristalización, destilación o por cromatografía.

Si se desea, y si R^1 en el compuesto I obtenido no es $-NH-CO-R'$ con $R' = Q^1, Q^2$ o Q^3 , el compuesto I se puede convertir en productos finales. Por ejemplo, los compuestos I, en los que R^1 es nitro, amino, $-N(H)PG$, $-NH-CO-R'$ o $-N=CR'R''$, se pueden convertir en carboxamidas de fórmula V



donde Q es Q^1, Q^2 o Q^3 , donde Q^1, Q^2 y Q^3 son como se definen anteriormente, y donde R^2, R^3 y n tienen uno de los significados generales anteriores o, en particular, uno de los significados preferidos anteriores.

En el caso de que R^1 sea nitro, éste se reduce convenientemente en primer lugar al respectivo grupo amino NH_2 .

La reducción se puede realizar con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación o con otros agentes reductores, como $SnCl_2/HCl$, Fe/HCl o Fe/NH_4Cl .

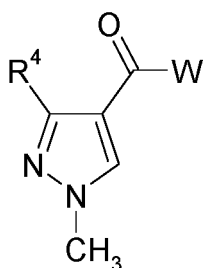
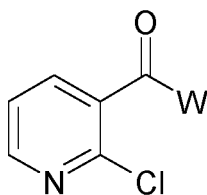
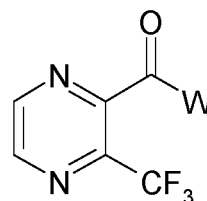
La reducción se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos para convertir nitrocompuestos aromáticos en los compuestos amino aromáticos correspondientes, tal como se describe, por ejemplo, en RJ Rahaim, RE Maleczka (Jr.), Org. Lett., 2005, 7, 5087-5090, G. S. Vanier, Synlett, 2007, 131-135, S. Chandrasekhar, S. Y. Prakash, C. L. Rao, J. Org. Chem., 2006, 71, 2196-2199, H. Berthold, T. Schotten, H. Höning, Synthesis, 2002, 1607-1610 y C. Yu, B. Liu, L. Hu, J. Org. Chem., 2001, 66, 919-924.

En el caso de que R^1 sea $-N(H)PG$, $-NH-CO-R'$ o $-N=CR'R''$, estos grupos se hacen reaccionar (desprotegen) convenientemente en primer lugar para dar compuestos amino I con $R^1 = NH_2$.

Las condiciones de desprotección dependen de los grupos protectores específicos PG, $C(O)R'$ o $=CR'R''$ y se conocen en la técnica; se pueden encontrar ejemplos en T. Greene y P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (3.^a ed.), John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Por ejemplo, los grupos bencilo se escinden bajo hidrogenólisis, adecuadamente en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como Pd. Alternativamente, y evitando la hidrogenólisis, el grupo protector bencilo se puede convertir primero en un grupo carbamato que se puede eliminar mediante un tratamiento ácido, neutro o básico, como etoxicarbonilo o 1-cloroetoxicarbonilo. La conversión del grupo bencilo se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción con el cloruro de éster carbónico respectivo. Boc generalmente se elimina en condiciones ácidas, etc.

Para obtener los compuestos V, el compuesto amino I ($R^1 = NH_2$) se somete a una N-acilación con un precursor acilo de los radicales Q^1, Q^2 o Q^3 para obtener un compuesto de fórmula V.

Los precursores de acilo adecuados son los compuestos Q^{11}, Q^{22} o Q^{33}

(Q¹¹)(Q²²)(Q³³)

donde R⁴ tiene uno de los significados generales anteriores o, en particular, uno de los significados preferidos anteriores y W es -OH, un haluro, especialmente cloruro o bromuro, -OR^A o -O-C(O)-R^B.

Si los compuestos Q¹¹, Q²² o Q³³ son ácidos, es decir, W = OH, la reacción se puede realizar en presencia de un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados (activadores) son bien conocidos en la técnica.

Si W = haluro, la reacción se realiza convenientemente en presencia de una base. Las bases adecuadas son las enumeradas anteriormente en el contexto del acoplamiento Suzuki.

Si W = OR^A, los compuestos Q¹¹, Q²² o Q³³ son ésteres. Los ésteres adecuados derivan preferiblemente de alcoholes C₁-C₄ R^AOH en los que R^A es alquilo C₁-C₄, o de polioles C₂-C₆ tales como glicol, glicerol, trimetilolpropano, eritritol, pentaeritritol y sorbitol. Alternativamente, el éster es el llamado éster activo, que se obtiene en un sentido formal por la reacción del ácido Q¹¹, Q²² o Q³³ (W = OH) con un alcohol formador de éster activo, como p-nitrofenol, N-hidroxibenzotriazol (HOBT), N-hidroxisuccinimida u OPfp (pentafluorofenol).

Si los compuestos Q¹¹, Q²² o Q³³ son anhídridos, es decir, W = OC(O)-R^B, estos son un anhídrido simétrico o un anhídrido asimétrico en el que -O-OC-R^B es un grupo que puede ser desplazado fácilmente por el 2-aminobifenilo (I) utilizado en la reacción. Derivados de ácido adecuados con los que el ácido carboxílico Q¹¹, Q²² o Q³³ con W = OH pueden formar anhídridos mixtos adecuados son, por ejemplo, los ésteres del ácido clorofórmico, por ejemplo, cloroformiato de isopropilo y cloroformiato de isobutilo, o del ácido cloroacético.

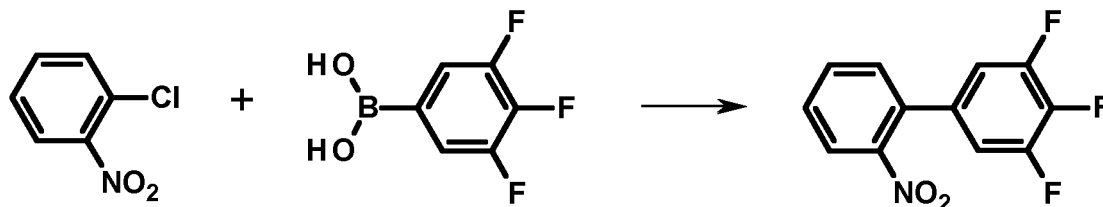
La acilación se puede llevar a cabo en condiciones conocidas.

El método de la invención produce compuestos I con altos rendimientos y requiere cantidades claramente más bajas de Pd que la mayoría de los procesos de la técnica anterior. Además, la reacción de Suzuki procede de forma muy selectiva, suprimiendo eficazmente las reacciones de homoacoplamiento. El proceso es muy adecuado para la producción a gran escala y el procesamiento es muy simple. Además, como las cantidades requeridas de Pd son tan bajas, no es necesario reciclar el catalizador, lo cual es un procedimiento costoso y que consume mucho tiempo, pero se puede desechar después de la reacción.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo



Se colocaron en un reactor 88,8 g (99% en peso, 0,50 mol, 1,0 eq) de ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico sólido junto con 441 g de tolueno, 44,8 de agua, 77 g de THF y 138,0 g (1,00 mol, 2,0 eq) de carbonato de potasio. Finalmente se añadieron 151,0 g de orto-cloro-nitrobenzeno (o-CNB; 50% en tolueno, 0,48 mol, 0,96 eq) y se aplicaron 300000 Pa (3 bar) de presión de nitrógeno como prueba de presión del recipiente. Después de liberar la presión, se añadieron 6,0 mg (0,027 mmol, 0,0054 mol%, con respecto al ácido borónico) de acetato de paladio y 10,0 mg (0,027 mmol, 0,0054 mol%, con respecto al ácido borónico) de AntPhos (ligando de fósforo de fórmula IIIa) se añadieron. El reactor se evacuó dos veces a 20000 Pa (200 mbar) y cada vez se rellenó con nitrógeno. Finalmente, el reactor se evacuó nuevamente a 20000 Pa (200 mbar) y la temperatura se elevó a 110 °C de temperatura de camisa en 30 minutos. La temperatura se

mantuvo a 110 °C durante 6 h. El reactor se enfrió a 25 °C, se liberó la presión, se añadieron 540 g de agua y se separaron las fases. La fase orgánica (736 g) se ensayó para determinar el bifenilo deseado mediante HPLC cuantitativa. La fase orgánica contenía 16,4 % en peso del compuesto del título (120,7 g, 0,477 mol, 95,4 %; porcentaje de rendimiento basado en o-CNB).

Método HPLC:

Zorbax XDB-C18 1,8 mm; 50 x 4,6 mm; fase móvil: A: agua 0,1% ácido fosfórico; B: acetonitrilo (MeCN) 0,1% de ácido fosfórico; degradado: 30% a 50% B en 5,0 minutos; 50% a 100% B en 1,0 min; 100% B 2,0 minutos; flujo: 1,5 mL/min, presión 24000000 Pa (240 bar), temperatura 30°C.

Tiempo de retención de 3,4,5-trifluoro-2'-nitrobifenilo: 6.4 min

Los ejemplos de la tabla 1 se realizaron de manera análoga, pero con las cantidades de ortocloronitrobenceno (o-CNB; cantidad dada en equivalentes molares, en relación con 1 mol de ácido borónico), carbonato de potasio (cantidad dada en equivalentes molares, en relación con 1 mol del ácido borónico) y los disolventes y la temperatura de reacción como se muestra en cada línea de la tabla 1, respectivamente.

Tabla 1

Ejemplo	o-CNB eq.	K ₂ CO ₃ eq.	tolueno [g]	agua [g]	THF [g]	T [°C]	Rendimiento [%]*
Comp-1	0,96	2	981	19	--	130	36,5
Comp-2	0,96	2	900	--	99	130	37,5
Comp-3	0,96	2	981	--	--	130	16,7
1	0,96	2	931,9	18,6	96	130	92,3
2	0,96	2	594	42	74	130	95,8
3	0,96	2	441	44,8	77	110	99,4
4	0,96	2	404,5	48,5	80,9	110	99,7
5	0,98	2	503	45,3	75,5	110	100,3**
6	0,98	1	503	45,3	75,5	110	101,9**
7	1	1,2	604	54,3	90,6	130	98,7#
* basado en o-CNB							
** rendimiento superior al 100 % debido a la fluctuación analítica							
#4h de tiempo de reacción							

Como muestran los ejemplos comparativos Comp-1, Comp-2 y Comp-3, la omisión de agua o THF o ambos da como resultado un rendimiento significativamente menor.

Ejemplo 2: Eficacia del ligando de fórmula III

Para mostrar la importancia del ligando utilizado según la invención, se hicieron reaccionar ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico y orto-cloro-nitrobenceno en una mezcla de tolueno, agua y THF en presencia de carbonato de potasio y un catalizador de Pd en condiciones análogas, utilizando sin embargo ligandos diferentes para el catalizador de Pd.

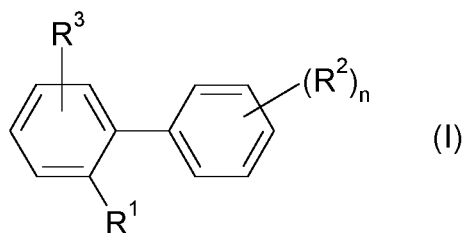
Tabla 2

Ejemplo	ligando	Conversión [%]	Rendimiento [%]
11	AntPhos (compuesto IIIa)	100	97,2
Comp-4	trifenilfosfina	22,5	0,3
Comp-5	dpe	23,9	0,5
Comp-6	dppf	23,1	0,7
Comp-7	Pepstar	23,6	1,3
Comp-8	triciclohexilfosfina	26,7	2,4

Comp-9	Xantofos	26,9	0,7
Comp-13	cBRIDP	26,7	0,5
Comp-19	RockPhos	27,1	0,5
Comp-21	PhenCar-Phos	35,8	8,8
Comp-23	Umicore CX21#	55,5	14,3
Comp-24	UmicoreCX31#	53,7	6,3
# complejo Pd utilizado dppe: 1,2-bis(difenilfosfino)etano dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno pepstar: 2,2-dimetil-1,3-bis(difenilfosfinopropano) Xantofos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno cBRIDP: Di-terc-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina, Mo-Phos RockPhos: Metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2-aminobifenil)] paladio (II) PhenCar-Phos: 9-[2-(Di-i-propilfosfino)fenil]-9H-carbazol Umicore CX21: Alilcloro[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II) Umicore CX31: Clorofenilalil[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II)			

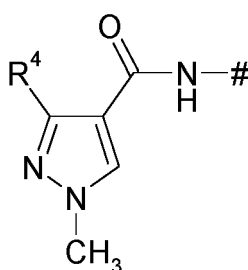
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar bifenilos sustituidos de fórmula I

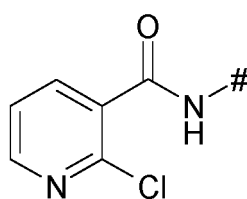


en el que los sustituyentes se definen cada uno de la siguiente manera:

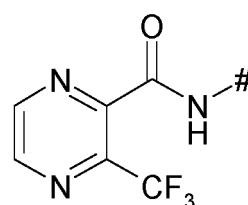
R¹ es nitro, amino, C₁-C₄-alquilamino, -N(H)PG, -NH-CO-R', -N=CR'R'' o un resto de fórmula Q¹, Q² o Q³



(Q¹)



(Q²)



(Q³)

con

PG siendo un grupo protector;

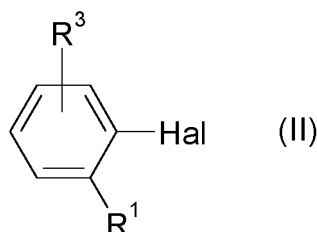
R' y R'' siendo independientemente entre sí e independientemente de cada aparición alquilo C₁-C₄ o fenilo que puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, C₁-C₄ -alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi;

R⁴ es metilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor; y

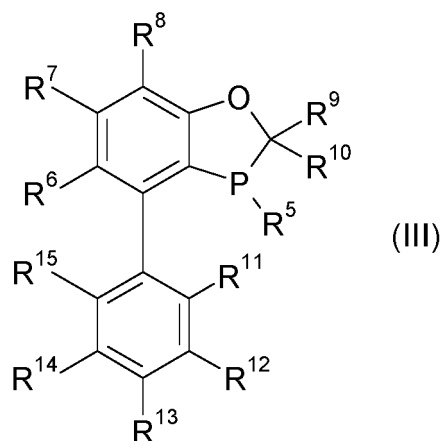
es el punto de unión al resto de la molécula;

R² es ciano, nitro, halógeno, C₁-C₄-alquilo, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes alquilo C₁-C₄; halocicloalquilo C₃-C₁₀, C₁-C₆ -alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo; C₁-C₆-haloalquilcarbonilo; C₁-C₆-alcoxycarbonilo; C₁-C₆-haloalcoxycarbonilo; arilo; aril-C₁-C₄-alquilo; arilcarbonilo; aril-C₁-C₄-alquilcarbonilo; ariloxycarbonilo; aril-C₁-C₄-alcoxycarbonilo, donde el arilo en los seis últimos radicales mencionados puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, aminocarbonilo, C₁-C₄-alquilaminocarbonilo y di-(C₁-C₄-alquil)-aminocarbonilo; n es 0, 1, 2 ó 3, donde, en caso de que n = 2 ó 3, los radicales R² pueden tener definiciones idénticas o diferentes; y R³ es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en el que Hal es cloro o bromo y R¹ y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente, en presencia de una base y de un catalizador de paladio que comprende una fuente de paladio y un ligando de fósforo de fórmula III



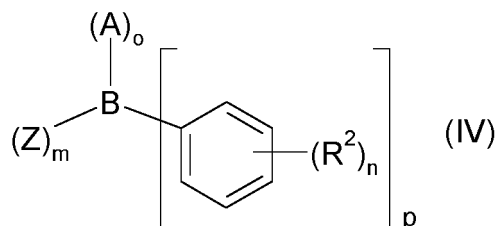
en el que

- 5 R^5 es alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N y O como miembros del anillo;
- 10 R^6 , R^7 , R^8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, arilo C₆-C₁₀ y NR¹⁶R¹⁷, donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, heterociclilo de 5 a 11 miembros y los grupos arilo C₆-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo; o
- 15 R^6 y R^7 , o R^7 y R^8 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 o 6 miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo; donde el anillo carbocíclico o heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, arilo C₆-C₁₀ y NR¹⁶R¹⁷, en donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, heterociclilo de 5 a 11 miembros y los grupos arilo C₆-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;
- 20 R^9 , R^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, arilo C₆-C₁₀ y Si(R¹⁶)₃, donde los grupos cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 3 a 6 miembros y arilo C₆-C₁₀ anteriores están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;
- 25 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, arilo C₆-C₁₀, NR¹⁶R¹⁷, -Si(R¹⁶)₃ y -SR¹⁶, donde los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 5 a 11 miembros y arilo C₆-C₁₀ anteriores están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, C₁-C₆-alcoxi y trifluorometilo;
- 30 o
- 35 cualquiera de dos instancias adyacentes de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente insaturado o máximamente insaturado de cinco o seis miembros, donde el anillo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo; donde el anillo carbocíclico o heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO₂ como miembros del anillo, y NR¹⁶R¹⁷, donde el cicloalquilo C₃-C₁₀ anterior, el heterociclilo de 5 a 11 miembros y los grupos arilo C₆-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y trifluorometilo;
- 40
- 45
- 50

R^{16} , R^{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo saturado, parcialmente insaturado o máximamente insaturado de 5 a 11 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos heteroátomos seleccionados de N, O, NO y SO_2 como miembros del anillo, arilo C_6-C_{10} , donde los grupos cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 5 a 11 miembros y arilo C_6-C_{10} anteriores están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y trifluorometilo;

en una mezcla disolvente de agua, un disolvente orgánico no polar y un codisolvente aprótico polar,

con un compuesto organoborado de fórmula IV



donde R^2 y n son como se definen anteriormente y el compuesto de fórmula IV se selecciona del grupo que consiste en

- (i) ácidos borónicos con $o = 0$, $m = 2$; $p = 1$ y $Z =$ hidroxilo, o sus trímeros;
- (ii) derivados del ácido borónico con $o = 0$, $m = 2$; $p = 1$ y $Z =$ halógeno; alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} ;
- (iii) ácidos borónicos o derivados del ácido borónico con $o = 0$, $m = 1$; $p = 2$ y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} ;
- (iv) ácidos borónicos mixtos o derivados del ácido borónico con $o = 1$, $m = 1$; $p = 1$, $A =$ alquilo C_1-C_4 y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} ;
- (v) ésteres borónicos cíclicos con $o = 0$, $m = 2$ y $p = 1$, donde los dos grupos Z forman juntos un grupo puente $-O-(CH_2)_q-O-$, donde q es 2 ó 3, de modo que los dos grupos Z , junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros, donde cada grupo CH_2 es independientemente opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 ;
- (vi) boronatos con $o = 0$, $m = 3$, $p = 1$ y $Z =$ hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} o ariloxi C_6-C_{10} , y acompañado de un catión que compensa la carga negativa del anión boronato;
- (vii) triarilboranos con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 3$;
- (viii) tetraarilboratos con $o = 0$, $m = 0$ y $p = 4$, y acompañados de un catión que compensa la carga negativa del anión borato.

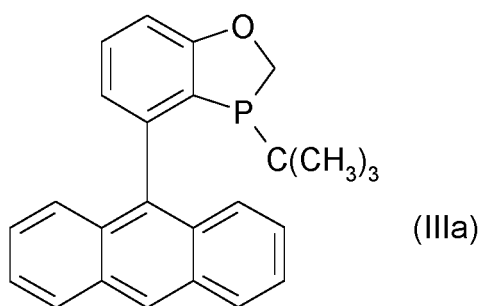
2. El proceso según la reivindicación 1, donde R^1 es nitro.

3. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R^2 es flúor o cloro, y n es 1, 2 ó 3.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R^3 es hidrógeno o flúor y/o R^1 y R^3 están en posiciones para entre sí.

5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el bifenilo I es 4-cloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4,5-trifluoro-2'-nitro-bifenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,4-dicloro-5'-fluoro-2'-nitro-bifenilo, 3,5-dicloro-4'-fluoro-2'-nitro-bifenilo, 4'-cloro-bifenil-2-ilamina, 3',4'-dicloro-bifenil-2-ilamina, 3',4'-difluoro-bifenil-2-ilamina, 3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-ilamina, 3'-cloro-4',5'-difluoro-bifenil-2-ilamina, 3',4'-dicloro-5'-fluoro-bifenil-2-ilamina o 3',5'-dicloro-4'-fluoro-bifenil-2-ilamina.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el ligando de fósforo III es un compuesto de fórmula IIIa

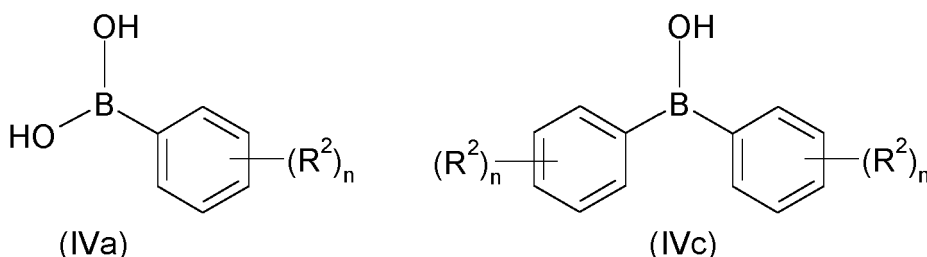


7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la fuente de paladio es una sal de paladio (II) o un complejo de paladio (0).

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la fuente de paladio, calculada sobre la base del contenido de Pd, se usa en una cantidad de 0,0001% en moles a 0,5% en moles, en particular de 0,0001% en moles a 0,1% en moles con respecto a 1 mol del compuesto II o del compuesto IV, si estos se usan en cantidades equimolares, o, si los compuestos II y IV no se usan en cantidades equimolares, con respecto a 1 mol de ese compuesto II o IV que no se usa en exceso.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la fuente de paladio, calculada sobre la base del contenido de Pd, se usa en una cantidad de 0,0001 mol% a 0,01 mol%, en particular de 0,001 mol% a 0,01 mol%, específicamente de 0,003 a 0,007% en moles, con respecto a 1 mol del compuesto II o del compuesto IV, si estos se usan en cantidades equimolares, o, si los compuestos II y IV no se usan en cantidades equimolares, con respecto a 1 mol de ese compuesto II o IV que no se usa en exceso.

10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto de organoboro IV es un ácido fenilborónico IVa o un ácido difenilborónico IVc.



o una mezcla de IVa y IVc, en la que R^2 y n son cada uno como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3; y es en particular un ácido fenilborónico IVa.

11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la reacción se realiza a una temperatura de 50 a 140°C.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el solvente orgánico no polar se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cicloalifáticos, hidrocarburos alifáticos clorados, hidrocarburos aromáticos, éteres de cadena abierta y mezclas de los mismos; y el codisolvente aprótico polar se selecciona del grupo que consiste en amidas, sulfóxidos, lactamas, éteres cíclicos, cetonas, nitrilos, lactonas, nitrocompuestos, ureas, sulfonas, ésteres de ácido carbónico y mezclas de los mismos,

siendo preferible que el disolvente orgánico no polar sea un hidrocarburo aromático y el codisolvente aprótico polar es un éter cíclico;

y donde en particular el disolvente orgánico no polar es tolueno y el codisolvente aprótico polar es tetrahidrofurano.

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la mezcla de solventes el agua, el solvente orgánico no polar y el co-solvente aprótico polar están contenidos en las siguientes cantidades:

- agua: del 0,5 al 20 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;
- disolvente orgánico no polar: del 20 al 99 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes; y
- codisolvente aprótico polar: del 1 al 60% en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua, disolvente orgánico no polar y codisolvente aprótico polar suman 100% en peso; donde,

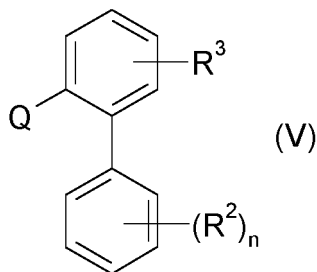
en particular, en la mezcla de disolventes, el agua, el disolvente orgánico no polar y el codisolvente aprótico polar están contenidos en las siguientes cantidades:

- agua: del 1 al 15 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;
- disolvente orgánico no polar: del 60 al 96 % en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes; y
- codisolvente aprótico polar: del 3 al 25% en peso, referido al peso total de la mezcla de disolventes;

donde las cantidades de agua, disolvente orgánico no polar y codisolvente aprótico polar suman 100% en peso.

14. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la base se selecciona entre bases inorgánicas, en particular entre carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, fosfatos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinotérreos, hidrogenofosfatos de metales alcalinos, hidrogenofosfatos de metales alcalinotérreos, fosfatos de metales alcalinos hidróxidos metálicos e hidróxidos de metales alcalinotérreos; donde en particular la base es carbonato de potasio.

15. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los bifenilos sustituidos obtenidos, donde R^1 no es un resto de fórmula Q^1 , Q^2 o Q^3 , se convierten posteriormente de una manera conocida. *per se* a las carboxamidas de fórmula V



donde Q es Q^1 , Q^2 o Q^3 , donde Q^1 , Q^2 y Q^3 son como se definen en la reivindicación 1, y R^2 , R^3 y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5.