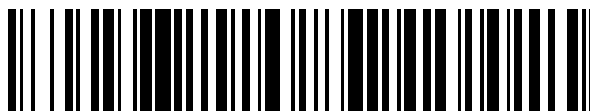


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 093**

51 Int. Cl.:

C07C 37/56 (2006.01)
C07C 39/08 (2006.01)
C07C 39/30 (2006.01)
C07C 45/36 (2006.01)
C07C 47/542 (2006.01)
C07C 45/69 (2006.01)
C07C 47/565 (2006.01)
C07C 37/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2011 E 11709879 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2558433**

54 Título: **Proceso para la preparación de hidroquinonas**

30 Prioridad:

15.04.2010 EP 10003959

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

18.09.2014

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**KADAM, SHAHURAJ HANAMANTRAO y
PAKNIKAR, SHASHIKUMAR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

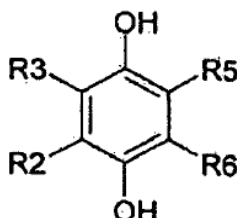
ES 2 496 093 T3

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 para la preparación de hidroquinonas

La presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de un compuesto de hidroquinona de la fórmula (I)



5

(I)

en donde R2, R3, R5 y R6 tienen su significado según la reivindicación 1, con las etapas de formular un fenol sustituido y oxidando el 4-hidroxi-benzaldehído bajo condiciones ácidas a la correspondiente hidroquinona de la fórmula (I).

- 10 Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres, que comienzan reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan estas reacciones en cadena eliminando intermedios radicales, e inhiben otras reacciones de oxidación oxidándose ellos mismos. Los organismos contienen una compleja red de metabolitos y enzimas antioxidantes que trabajan en conjunto para evitar el daño oxidativo de componentes celulares tales como el ADN, proteínas y lípidos. Debido a que el estrés oxidativo podrá ser una parte importante de muchas enfermedades en humanos, el uso de antioxidantes en farmacología se estudia de manera intensiva, en particular como tratamiento para el ictus y enfermedad neurodegenerativa. Los antioxidantes se utilizan ampliamente como ingredientes en suplementos dietéticos con la esperanza de mantener la salud y prevenir enfermedades tales como el cáncer y enfermedad cardíaca coronaria. Además de estos usos de los antioxidantes naturales en medicina, estos compuestos presentan diversos usos industriales, tales como conservantes en alimentación y cosméticos y en la prevención de la degradación del caucho y la gasolina. Un ejemplo específico es la 2-terc-butil-hidroquinona, que se utiliza como un antioxidante en alimentos.

25 Se ha reivindicado que el α -tocoferol es el más importante antioxidante lípido-soluble, y que protege la membrana celular de la oxidación reaccionando con radicales lípidos producidos en la reacción en cadena de peroxidación lipídica. La 2,3,5-trimetilhidroquinona (TMHQ) es un material clave para la fabricación de (dl) α -tocoferol y su acetato y otros derivados a escala industrial. Aunque se describen numerosos procesos, el proceso del estado del arte que se ha seguido durante los pasados 25 años presenta aún diversas desventajas. En particular, la producción de lodos de MNO_2 y MNSO_4 (agua ácida) plantea un desafío ecológico.

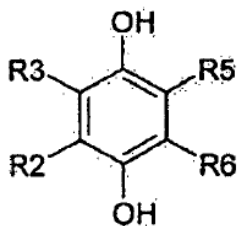
30 En Sing et al., Indian J Chem 28B: 692-694 (1989), se describe la síntesis de aldehídos y fenoles aromáticos, tal como la reacción de timol con formiato de diclorometilo en presencia de AlCl_3 anhidro, seguida por la preparación de 3-metil-4-hidroxi-6-isopropilfenol a partir de 2-metil-4-hidroxi-5-isopropil-benzaldehído utilizando H_2O_2 alcalina. Los autores además revelan que los fenoles pueden someterse a reflujo con hexamina, AcOH y HCl además de la posterior conversión del aldehído en H_2O_2 alcalina a fenoles.

35 En Jeong et al., Bioorg & Med Chem Lett. 14: 2715-2717 (2004), se describe la preparación de una serie de derivados de 3,5-diaril pirazolina. Entre otros, se utiliza 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído como material de partida.

En Nikaido et al., JOC 49: 4740-4741 (1984), se describe una oxidación catalizada con ácido de benzaldehídos a fenoles mediante peróxido de hidrógeno.

40 Por lo tanto, el problema técnico que forma la base de la presente invención es superar las desventajas del arte previo y proporcionar un proceso no complicado para la preparación de hidroquinonas, en especial un proceso tal que comience desde materiales no costosos y disponibles fácilmente y que alcancen elevados rendimientos.

La presente invención resuelve este problema proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de hidroquinona de la fórmula (I)



(I)

en donde

5 R2, R3, R5, R6 es independientemente uno del otro H, A, Cyc, Hal, CN, $-(CYY)_n-OA$, $-(CYY)_n-NYY$, $-O(CYY)_n-OA$, $-O(CYY)_n-NYY$, $-NH(CYY)_n-OA$ o $-NH(CYY)_n-NYY$;

Y es H, A o Hal;

A es alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y/o en el que uno o dos grupos CH_2 adyacentes pueden ser reemplazados independientemente el uno del otro, por un grupo $-CH=CH-$ y/o $-C\equiv C-$;

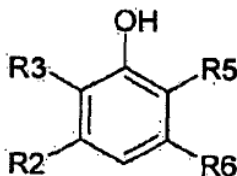
10 Cyc es cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden ser reemplazados independientemente uno del otro, por A, Hal y/o OY;

Hal es F, Cl, Br o I; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

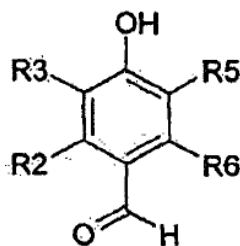
que comprende las etapas de:

15 (a) calentar a temperatura de reflujo un compuesto de fenol de la fórmula (II)



(II)

20 en donde R2, R3, R5 y R6 tienen el significado según se define anteriormente, con 0,3 a 0,4 equivalentes de hexametilentetramina en un ácido orgánico, seguido de la adición de un medio de hidrólisis y del calentamiento de la mezcla resultante para producir un compuesto de 4-hidroxi-benzaldehído de la fórmula (III)



(III)

en donde R2, R3, R5 y R6 tienen el significado según se define anteriormente, y

(b) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con un agente oxidante en un disolvente bajo condiciones ácidas para producir el compuesto de la fórmula (I).

Se ha demostrado sorprendentemente por partes de los inventores que la realización de una reacción de Duff y de Dakin, cada una bajo cambios considerables en las condiciones de reacción y procedimiento de trabajo, proporcionó la hidroquinona correspondiente de la fórmula (I) en excelentes rendimientos. Antes de registrar la presente solicitud, solo se ha conocido el uso de hexametilentetramina en la reacción de Duff para efectuar la formilación de fenoles 2,6-disustituidos (Smith JOC 37: 3972-3973 (1972)). También se ha conocido mediante la EP 0650952 A1 que el 3,5-di-terc-butilsalicilaldehído puede ser preparado mediante calentamiento de 2,4-di-terc-butilfenol y de uno a tres equivalentes de hexametilentetramina en ácido acético glacial, añadiendo 20% (v/v) de ácido sulfúrico y calentando la mezcla nuevamente. Los métodos de formilación de los fenoles 2,6-disustituidos son complicados, proporcionan únicamente rendimientos medios y emplean reactivos costosos y ecológicamente críticos, tales como cantidades elevadas de hexametilentetramina. Además, solo existen informes sobre la oxidación de Dakin de los 4-hidroxi-benzaldehídos bajo condiciones alcalinas, que no son adecuadas para la síntesis de hidroquinonas. Al proporcionar el proceso inventivo, las hidroquinonas sustituidas pueden ser preparadas fácilmente mediante un proceso de dos etapas comenzando con la formilación de los fenoles sustituidos hacia 4-hidroxi-benzaldehído, utilizando 0,3 a 0,4 equivalente molar de hexametilentetramina, y la oxidación del aldehído hidroxil aromático a la correspondiente hidroquinona bajo condiciones ácidas; preferiblemente proporcionada por el ácido sulfúrico.

La presente invención puede encontrar su aplicación como un método comercialmente atractivo para la preparación de compuestos de la fórmula (I). En el significado de la presente invención, se define que los compuestos de la fórmula (I), y compuestos de cualquiera de las otras fórmulas (II) y (III) a continuación, incluyen derivados utilizables farmacéuticamente, solvatos, profármacos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones. Se debe entender que el término "derivados farmacéuticamente utilizables" significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos profármacos. Se debe entender que los "solvatos" de los compuestos son aducciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. Se debe entender que el término "profármaco" significa compuestos según la invención que han sido modificados mediante, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se dividen rápidamente en el organismo para formar los compuestos efectivos de acuerdo con la invención. Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Es igualmente posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado tales como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyos casos la forma biológicamente activa en realidad se libera sólo a través del metabolismo. Cualquier compuesto que se puede convertir in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. Diversas formas de profármacos son bien conocidas en el arte y se encuentran descritas (por ejemplo, Wermuth et al., Chapter 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996; Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; Bundgaard, Chapter 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991). Dichas referencias se incorporan en la presente memoria a modo de referencia. Se sabe además que las sustancias químicas se convierten en el cuerpo en metabolitos que también pueden producir, si fuera adecuado, el efecto biológico deseado - en algunas circunstancias incluso de forma más pronunciada. Cualquier compuesto biológicamente activo que se convirtió in vivo por el metabolismo de cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito dentro del alcance y el espíritu de la invención.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z puros, o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble. Siempre que sea posible, los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de los tautómeros, tales como tautómeros de ceto-enol.] Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. En consecuencia, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier relación de mezcla deseada de los estereoisómeros. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que se producen como racematos o como mezclas diastereoméricas se pueden fraccionar mediante métodos conocidos per se en sus isómeros ópticamente puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede tener lugar por separación en columna en fases quirales o no quirales, o por recristalización de un disolvente opcionalmente ópticamente activo o con el uso de un ácido o una base ópticamente activos o por derivación con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.

La nomenclatura usada en la presente memoria para definir compuestos, en especial los compuestos de acuerdo con la invención, se basa en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, en especial, compuestos orgánicos. Los términos indicados para explicar los compuestos anteriores de la invención siempre tienen, a menos que se indique de otro modo en la descripción o en las reivindicaciones, los significados que siguen a continuación.

El término "no sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o fracción no tiene sustituyentes. El término "sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o fracción tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes, y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan de modo independiente entre sí y no necesitan ser idénticos. Incluso si un radical tiene una pluralidad de un sustituyente específicamente designado (por ejemplo, YY), la expresión de tal sustituyente puede diferir entre sí (por ejemplo, metilo y etilo). Debe entenderse, por consiguiente, que una sustitución múltiple de cualquier radical puede implicar radicales idénticos o diferentes. Así, si radicales individuales aparecen una cantidad de veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, independientemente uno del otro.

Los términos "alquilo", "alcano" o "A", hacen referencia a radicales hidrocarburos saturados o insaturados acíclicos que pueden ser de cadena ramificada o de cadena lineal y que tienen preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₁₀. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metil-propilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, ter-pentilo, 1-, 2-, o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.

En un modo de realización preferida de la invención, "A" significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y/o en el que uno o dos grupos CH₂ adyacentes pueden estar reemplazados, independientemente el uno del otro, un grupo -CH=CH- y/o -C≡C-. Más preferentemente, "A" significa alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden reemplazarse por F, Cl y/o Br. Más preferentemente es alquilo C₁₋₄. Un radical alquilo C₁₋₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o ter-butilo. Es un modo de realización altamente preferido de la invención que "A" signifique metilo o etilo. Debe entenderse que el respectivo significado de "A" es independientemente entre sí en los radicales R₂, R₃, R₅, R₆, Y y Cyc.

Los términos "cicloalquilo" o "Cyc" para los propósitos de la presente invención, hacen referencia a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados, con 1 a 3 anillos, que contienen de 3 a 20, preferiblemente 3 a 12, más preferiblemente 3 a 9 átomos de carbono. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar a través de cualquier miembro posible del anillo del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo apropiados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo.

En un modo de realización preferido de la invención, "Cyc" significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden reemplazarse independientemente el uno del otro, por A, Hal y/o OY. Más aún, la definición de "A" debe comprender además cicloalquilos y se aplica por analogía a "Cyc".

El término "alquiloxi" o "alcoxi" para los propósitos de la presente invención hace referencia a un radical alquilo, de acuerdo a la definición anterior, que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) se realiza a través del átomo de oxígeno; ejemplos son metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi, isopropoxi y butoxi. Es preferido "alquiloxi-C₁-C₄" con el número indicado de átomos de carbono.

El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" para los fines de esta invención hace referencia a uno o, siempre que sea adecuado, a una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" hacen referencia respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede estar seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. "Halógeno" significa preferiblemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Se prefieren más el flúor y el cloro, cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (por ejemplo, CF₃ y CF₃O).

El término "hidroxilo" significa un grupo -OH.

El índice n es preferiblemente 0, 1 o 2.

Un modo de realización de la invención comprende un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en donde

R₂, R₃, R₅, R₆ es independientemente el uno del otro H, A, Hal u OA;

A es alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden reemplazarse por Hal; y

Hal es F, Cl o Br.

En un modo de realización preferido de la invención, se preparan los compuestos de la fórmula (I), en donde

5 R2 es H o A;

R3, R5 son H, A, Hal u OA;

R6 es H;

A es alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de C; y

Hal es F, Cl o Br.

10 Debe entenderse que los compuestos de la fórmula (I) son preferiblemente di- o trisustituidos a continuación. En este aspecto, los radicales R3 y R5 pueden ser idénticos o bien diferentes, pero son preferiblemente idénticos.

En un modo de realización preferido de la invención, se preparan compuestos de la fórmula (I), en donde

R2 es H o metilo;

R3, R5 son H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo o Hal;

15 R6 es H; y

Hal es F, Cl o Br.

En un modo de realización preferido de la invención, se preparan compuestos de la fórmula (I), en donde

R2 es H o metilo;

R3, R5 son metilo o etilo;

20 R6 es H.

En un modo de realización altamente preferido de la invención, se preparan 2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol y/o 2,6-dietilbenceno-1,4-diol. No hace falta decir que el 2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol corresponde a 2,3,5-trimetilhidroquinona (TMHQ). Un material de partida atractivo para la elaboración de TMHQ de acuerdo a la invención es 2,3,6-trimetilfenol que se encuentra fácilmente disponible comercialmente. El intermedio 2,3,5-trimetil-4-hidroxibenzaldehído se sintetiza mediante la etapa (a) del proceso inventivo y se caracteriza a continuación.

25 Incluso aunque los materiales de partida no se encuentran comercialmente disponibles, pueden ser producidos mediante métodos conocidos per se, tal como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos estándar, tales como as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), es decir, bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. Si se desea, los materiales de partida pueden formarse además in-situ dejándolos en su estado no aislado en la mezcla de reacción cruda, pero convirtiéndolos inmediatamente en el compuesto de acuerdo a la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción paso a paso.

30 La presente invención describe el ajuste de las condiciones de reacción de la reacción de Duff y de la reacción de Dakin para obtener los elevados rendimientos deseados del producto de hidroquinona. En la reacción de formilación de la etapa (a), la fuente de carbono del grupo formilo es hexametilentetramina, se utilizan 0,3 a 0,4 equivalentes molares de hexametilentetramina sin ninguna pérdida sustancial de rendimiento. Debe entenderse que "equivalente" significa la relación molar de la fuente de carbono del grupo formilo (por ejemplo, hexametilentetramina) para el compuesto de la fórmula (II).

40 La reacción de formilación de la fuente de carbono del grupo formilo con el compuesto de fenol de la fórmula (II) se realiza en un ácido orgánico, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico; cuya idoneidad para la formilación puede ser resuelta por el experto en el arte como una cuestión de rutina. Algunos ejemplos comunes incluyen ácido

láctico, ácido acético, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido oxálico y ácido úrico. En un aspecto preferido de la invención, la etapa (a) del proceso se realiza en ácido acético. Es más conveniente utilizar ácido acético glacial, particularmente en el rango de 98% a 100% (v/v), para maximizar el rendimiento junto con la mínima formación de impurezas. El uso del ácido acético recuperado proporciona el mismo rendimiento.

- 5 La mezcla del compuesto de fenol de la fórmula (II) y la fuente de carbono del grupo formilo en el ácido orgánico se calienta durante un periodo de 1 a 5 horas, preferiblemente 2 a 3,5 horas. El uso de una temperatura elevada es deseable para obtener condiciones de reacción homogénea. Preferiblemente, el calentamiento se lleva a cabo a 80°C hasta 135°C, más preferiblemente de 90°C a 135°C. La temperatura de reflujo, en particular a presión atmosférica, resulta más conveniente y efectiva y por tanto se prefiere en un rango de 90°C a 135°C, de manera
10 sumamente preferible en el rango de 110°C a 130°C.

- El periodo de calentamiento en la etapa (a) se continúa con el enfriamiento rápido de un medio de hidrólisis en una cantidad aproximadamente igual a la del volumen de ácido orgánico utilizado (por ejemplo, ácido acético). El medio de hidrólisis es preferiblemente agua o un ácido acuoso, más preferiblemente ácido sulfúrico, más preferiblemente ácido sulfúrico de un 10% a un 20% (v/v). Debe entenderse que la persona experta en el arte conoce diversos tipos
15 diferentes de ácidos inorgánicos acuosos, los cuales se adaptan al alcance de la presente invención, tales como HCl, H₂CO₃, H₃PO₄ y similares. La mezcla acuosa se calienta adicionalmente durante un periodo corto de tiempo, en particular de 0,25 a 1 hora. El calentamiento se realiza bajo las condiciones de temperatura proporcionadas anteriormente, pero de forma sumamente preferible en un rango de 100°C a 120°C. La reacción de la etapa (a) se detiene mediante enfriamiento y el intermedio crudo de la fórmula (III) se concentra, tal como mediante filtración,
20 lavado y secado, hasta rendimientos de al menos el 60%, preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 80%, de la manera más preferida al menos 90%. De manera alternativa, la solución de reacción puede ser concentrada bajo vacío para recuperar el ácido orgánico, o se enfría y se extrae con un disolvente no polar. Los disolventes preferidos para la extracción son disolventes hidrocarburos, tales como hexano, heptano, tolueno y xileno, o éteres, tales como dietiléter y metil terc-butil éter.

- 25 Previamente a la etapa (b), el compuesto de la fórmula (III) puede ser purificado, por ejemplo haciendo pasar la solución en un disolvente no polar, tal como hexano o tolueno, a través de una almohadilla de gel de sílice, y el disolvente se elimina del filtrado para proporcionar un sólido. De manera alternativa, la fase orgánica puede separarse de la fase acuosa, y la fase orgánica se recristaliza entonces en un disolvente alcohol, en particular metanol. Se realiza un proceso de recuperación y purificación (proceso "downstream") preferido mediante una base
30 inorgánica, más preferiblemente hidróxido de sodio, de manera más preferida del 0,1% al 10% de hidróxido de sodio en una relación molar del compuesto de la fórmula (III) con respecto al hidróxido de sodio de 0,2 a 5. De manera sumamente preferible, del 1% al 2% de hidróxido de sodio en una relación equimolar del compuesto de la fórmula (III) con respecto al hidróxido de sodio, a fin de aumentar la pureza a la vez que los rendimientos se mantienen en gran medida dentro de los rangos según se han proporcionado anteriormente.

- 35 En la oxidación de Dakin de la etapa (b), el compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con un agente oxidante, tal como nitrato de amonio y cerio (IV), clorita, clorato, perclorato y otros compuestos halógenos análogos, compuestos de cromo hexavalente (por ejemplo, ácidos crómicos y dicrómicos y trióxido de cromo, clorocromato de piridinio), compuestos de cromato/dicromato, hipoclorito y otros compuestos de hipohalito, yodo y otros halógenos, ácido nítrico, óxido nitroso, tetraóxido de osmio, ozono, sales de permanganato, compuestos de peróxido, ácido
40 persulfúrico, nitrato potásico o sulfóxidos. Un agente oxidante preferido de la invención es el peróxido de hidrógeno, más preferentemente del 20% al 50% de peróxido de hidrógeno, más preferiblemente peróxido de hidrógeno al 30%, de forma sumamente preferible aproximadamente 1,2 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno al 30%.

- La reacción se lleva a cabo por lo general en un disolvente inerte. Disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como
45 tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil o monoetiléter, éter de etilenglicol dimetilo (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobeneno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da particular preferencia al agua o a un disolvente orgánico. Es de más preferencia utilizar un alcano o alcohol, de manera más preferible metanol, de la manera más preferible del 98% al 100% de metanol puro.

- Adicionalmente, la reacción se realiza esencialmente bajo condiciones ácidas. Se hace referencia a los ácidos orgánicos e inorgánicos ya mencionados en el transcurso de la anterior especificación como ejemplos adecuados.
55 En la etapa (b), las condiciones ácidas se proporcionan preferiblemente por el ácido sulfúrico. La cantidad de ácido sulfúrico utilizado es de manera más preferible, aproximadamente 0,1 a 0,3 equivalentes molares, pero los mejores resultados se obtienen utilizando 0,2 equivalentes molares de ácido sulfúrico concentrado. En otras palabras, es más preferente utilizar ácido sulfúrico en una relación molar con respecto al compuesto de la fórmula (III) de 0,1 a

0,3, de la manera más preferible entre 0,1 y 0,3, de manera sumamente preferible ácido sulfúrico en la relación molar con respecto al compuesto de la fórmula (III) de 0,2. La pureza del ácido sulfúrico concentrado ascenderá a, al menos, 98%. Debe entenderse que los valores umbral no están cubiertos si se define un rango "entre los mismos".

5 La reacción de Dakin se realiza preferiblemente a una temperatura entre 15°C y 90°C. Es incluso más deseable un rango de temperatura entre 15°C y 50°C para obtener condiciones de reacción homogénea. La temperatura puede variar durante la oxidación que se ejecuta durante un periodo de 0,5 a 2 horas.

10 Tras completar la oxidación de Dakin, se puede eliminar el exceso de peróxido de hidrógeno y quinona formado por la sobre-oxidación de la hidroquinona. Se prefiere un agente reductor para la eliminación reductora. Agentes reductores comunes son el ion ferroso, hidruro de litio-aluminio, hidrógeno nascente, amalgama de sodio, hidruro de borosodio, compuestos de sulfito, hidrazina, amalgama de zinc-mercurio, hidruro de diisobutilaluminio, ácido oxálico o ácido fórmico. Resulta más preferido utilizar ditionato de sodio, de la manera más preferible una solución de ditionato de sodio al 10% a 20% en agua. El peróxido de hidrógeno en exceso puede ser eliminado por reducción mediante la adición de NaHSO₃, tal como NaHSO₃ acuoso al 10% en particular. La exposición reductora está a temperatura ambiente durante 0,5 a 1 hora. Posteriormente, el disolvente se destila en vacío. Se prefiere una recuperación de metanol hasta 60 a 75% para mejorar el rendimiento. La destilación del disolvente se detiene mediante enfriamiento, y la hidroquinona de la fórmula (I) se concentra, tal como mediante filtración, lavado y secado, a rendimientos de la menos 60%, preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 80%, de forma sumamente preferible al menos 85%. Se obtiene en particular una elevada pureza de más de 97% para el producto final de hidroquinona.

20 Se proporciona, de manera opcional, una sal de los compuestos según las fórmulas (I) a (III), preferiblemente la fórmula (I). Los compuestos de acuerdo a la presente invención pueden ser utilizados en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse a partir de diversos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en el arte. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo a la invención se preparan, en su mayoría, mediante métodos convencionales. Con respecto a lo expuesto anteriormente, puede observarse que las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se utilizan de manera intercambiable en la presente memoria, en este respecto significan un ingrediente activo que comprende un compuesto de acuerdo a la invención en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo, en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo puede además proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía previamente, y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

35 El intermedio 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído se prepara mediante la etapa (a) del proceso de acuerdo a la invención y puede ser utilizado para la preparación de TMHQ. En la práctica de la invención, el proceso permite la producción de TMHQ en altos rendimientos a escala industrial. La formilación del 2,3,6-trimetil-fenol se estandariza a una escala de 50 kg, mientras que la oxidación del aldehído intermedio se estandariza a una escala de 20 kg. El producto es de color claro, estable y de alta pureza (>97%). El compuesto final se prepara mediante el proceso de acuerdo a la invención.

45 En el alcance de la presente invención, se ha proporcionado una aproximación novedosa y prometedora para la elaboración de hidroquinonas de la fórmula (I). La síntesis de hidroquinona implica la inserción y eliminación de un átomo de carbono que se asemeja la naturaleza y es respetuoso con el medio ambiente. El proceso presenta dos etapas empezando a partir de los fenoles de la fórmula (II). El uso de materias primas a bajo precio resulta beneficioso para llevar a cabo un proceso económico. Los intermedios clave de aldehídos aromáticos hidroxi de la fórmula (III) se aíslan de manera ventajosa en estado puro, y se caracterizan mediante datos espectrales. Además, las impurezas formadas en el proceso se encuentran completamente caracterizadas mediante métodos espectroscópicos y su eliminación en el producto intermedio y final está bien estudiada. Por consiguiente, este método tiene utilidad general para la conversión de varios fenoles sustituidos de la fórmula (II) a hidroquinonas sustituidas de la fórmula (I) mediante los correspondientes aldehídos sustituidos de la fórmula (III). En la práctica de la invención, el proceso novedoso ha hecho posible producir TMHQ comenzando desde 2,3,6-trimetilfenol. El producto final es de elevados rendimientos y una elevada pureza (>97%).

55 Debe entenderse que esta invención no se limita a los compuestos, usos y procesos en particular descritos en el presente documento, ya que tal contenido puede, por supuesto, variar. Debe entenderse además que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir modos de realización en particular únicamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones anexas. Tal como se utiliza en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones anexas, las formas en singular de palabras tales como "uno/a", y "el/la" incluyen sus correspondientes referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un único o varios

compuestos, y la referencia a "un proceso" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos para una persona experta en el arte, y así sucesivamente. A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente patente tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un especialista en el arte al que pertenece esta invención.

5 Las técnicas que son esenciales de acuerdo a la invención se describen en detalle en la especificación. Otras técnicas que no se describen en detalle corresponden a métodos estándar conocidos, que son bien conocidos para los expertos en el arte, o las técnicas se describen en más detalle en referencias citadas, solicitudes de patente o literatura estándar. Aunque pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o prueba de la presente invención, se describen ejemplos adecuados más
10 adelante. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y a modo de limitación. Dentro de los ejemplos, se utilizan reactivos y soluciones tampón estándar que están libres de actividad contaminante (cuando sea práctico). Los ejemplos se construyen particularmente de tal manera que no están limitados a las combinaciones de características demostradas explícitamente, sino que las características ejemplificadas pueden combinarse de manera no restringida nuevamente si el problema técnico de la invención se resuelve.

15 **Ejemplo 1: Síntesis de 2,6-diclorobenceno-1,4-diol**

Un matraz de 250 ml de tres bocas y fondo redondo equipado con un refrigerador de reflujo, termómetro y mecanismo agitador, se cargó con 10 g (0,061 mol) de 2,6-diclorofenol, 40 ml de ácido acético glacial y 3,44 g (0,024 mol) de hexametilentetramina. La masa de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas se obtuvo una solución transparente a 70°C). El progreso de la reacción fue revisado mediante cromatografía de capa fina o TLC (por sus siglas en inglés). La mezcla se dejó enfriar a 100°C; se añadió lentamente 30 ml de ácido sulfúrico al 10% y se agitó a 100°C durante 20-30 min. La masa de reacción se vertió en 200 g de hielo picado. El sólido se filtró y se lavó bien con 100 ml de agua y se secó a 70°C, proporcionando 9,2 g (84%) de 3,5-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído. Punto de fusión: 153-155°C. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.72 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H).

En un matraz de 250 ml de fondo redondo, se preparó una solución de ácido sulfúrico concentrado y 40 ml de metanol. Se añadió 4,5 g (0,023 mol) de 3,5-dicloro-4-hidroxil-benzaldehído y se agitó para obtener una solución transparente. La masa de reacción se enfrió a 17-20°C y 5,34 g (0,047 mol) de peróxido de hidrógeno al 30% se añadieron lentamente bajo agitación (precaución: reacción exotérmica) durante un periodo de 5-10 minutos manteniendo la temperatura a 20-35°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a 80°C durante 60 minutos. La finalización de la reacción se confirmó mediante TCL. Se añadió lentamente 15 ml de una solución de ditionito de sodio al 20% (5-10 min) bajo agitación a 20-25°C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 20-25°C durante 30 min. Se destiló 20 ml de metanol acuoso a 40-50°C. La masa de reacción se enfrió a 20-25°C y se añadió 45 ml de agua de proceso durante un periodo de 5 min. La mezcla se agitó durante 10-15 min bajo nitrógeno. El producto se filtró y se lavó con 25 ml de agua de proceso, se aspiró para secar bien y se secó bajo vacío a 60°C durante 2 horas para proporcionar 3,2 g (76%) de 2,6-dicloro-hidroquinona (2,6-diclorobenceno-1,4-diol). Punto de fusión: 110-112°C.

Ejemplo 2A: Síntesis de 2,3,5-trimetilbenceno-1, 4-diol

Una mezcla de 2,3,6-trimetilfenol (5 g, 0,036 mol) y hexametilentetramina (2,06 g, 0,0147 mol) en ácido acético (20 ml) se agitó a 115°C durante 2 horas. El disolvente (10 ml) se destiló y se añadió 20 % (v/v) H_2SO_4 (20 ml), y a continuación la mezcla se agitó a 115°C durante 20 min. La mezcla se vertió a continuación en agua helada (50 ml) y el sólido separado se filtró, se lavó bien con agua helada (25 ml) y se aspiró hasta secar. La torta húmeda se secó a 90°C durante 2 horas bajo vacío hasta producir 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído (4,5 g, 75 %; Tabla 1, n° 12).

Se preparó y se agitó una solución de metanol (40 ml) y 0,267 g (0,0027 mol) de ácido sulfúrico. Se añadió 4-hidroxi-2,3,5-trimetil-benzaldehído (4,5 g, 0,027 mol) a esta solución y se agitó para disolver. Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (3,46 g, 0,029 mol) a esta solución transparente durante 5 minutos. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente (20 ml) se evaporó en vacío y se añadió 50 ml de ditionito de sodio al 20% bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó durante 30 min a 20-25°C, se filtró, se lavó con agua fría, se aspiró para secar bien y posteriormente se secó bien a 80°C bajo vacío durante 2 horas para producir 2,3,5-trimetil-hidroquinona (2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol) como un sólido de color de ante (3,33 g, 80%; Tabla 2, n° 13).

50 **Ejemplo 2B: Síntesis de 2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol**

Un matraz de 500 ml de tres bocas de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y termómetro, se cargó con 50 g (0,36 mol) de 2,3,6-trimetil-fenol, 200 ml de ácido acético glacial y 20,61 g (0,14 mol) de hexametilentetramina. La masa de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas a 120-130°C. La finalización de la reacción fue confirmada mediante TLC. Se destiló 100 ml de ácido acético a temperatura de reflujo. La masa de
55 reacción se dejó enfriar a 100°C y se añadió lentamente ácido sulfúrico al 20% durante un periodo de 5-10 min. La

mezcla se agitó a 100°C durante 15-30 min. El calentamiento se detuvo y la masa de reacción se enfrió a 20°C en un baño de hielo. Se añadió 500 ml de agua de proceso y se agitó durante 10 min a 20-25°C. La masa de reacción se filtró y se lavó con 300 ml de agua de proceso. El producto crudo se secó a 60-80°C bajo vacío para proporcionar 54 g (90%) de 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído crudo. Posteriormente, una solución equivalente al 1% de hidróxido de sodio se preparó en agua de proceso. Se añadió 54 g de 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído crudo a la misma bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15-20 minutos y se filtró. El residuo se desechó como impurezas. El filtrado se recogió, se acidificó con 19,75 g de ácido acético glacial y se filtró. El producto se aspiró para secar bajo vacío, se secó a 60-80°C durante 3-4 horas para proporcionar 48 g (80%) de 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído como un sólido amorfo de color hueso (Tabla 1, nº 13). Punto de fusión: 135-137°C, 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), δ 7.49 (s, 1H), δ 5.32 (bs, 1H), δ 2.58 (s, 3H), δ 2.28 (s, 3H), δ 2.22 (s, 3H).

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se preparó una solución de 5,73 g (0,058 mol) de ácido sulfúrico concentrado y 432 ml de metanol. Se añadió 48 g (0,029 mol) de 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído purificado bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó adicionalmente durante 10-15 minutos para obtener una solución transparente. La masa de reacción se enfrió a 17-20°C y 38,09 g (0,33 mol) de peróxido de hidrógeno al 30% se añadieron lentamente bajo agitación (precaución: reacción exotérmica) durante un periodo de 20-30 minutos, mientras se mantiene la temperatura a 20-35°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y la finalización de la reacción se confirmó mediante TCL. Se añadió lentamente 58 ml de una solución de ditionito de sodio al 20% (15-20 min) bajo agitación a 20-25°C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 20-25°C durante 30 min. Se destiló 220 ml de metanol acuoso de la masa de reacción a 40-50°C. La masa de reacción se enfrió a 20-25°C y se añadió 480 ml de agua de proceso durante un periodo de 15-20 min. La mezcla se agitó durante 10-15 min bajo nitrógeno. El producto se filtró y se lavó con 250 ml de agua de proceso, se aspiró para secar bien y se secó bajo vacío a 60°C durante 2 horas para proporcionar 37,8 g (85 %) de 2,3,6-trimetil-hidroquinona (2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol) como un sólido de color ante (Tabla 2, nº 14). Punto de fusión: 172-174°C.

25 Ejemplo 2C: Condiciones variables de la reacción de formilación bajo el Ejemplo 2A y 2B

La formilación de 2,3,6-trimetil-fenol se realizó inicialmente variando las condiciones de reacción. Los detalles se indican en la Tabla 1. Los números 1-3 y 6-11 se consideran como ejemplos comparativos y no se entienden bajo el alcance de la presente invención.

Tabla 1: Condiciones de la reacción de formilación

Nº	Base orgánica	Medio de Hidrólisis	Relación molar de C ₆ H ₁₂ N ₄ con respecto a 2,3,6-TMP	Temp. [°C]	Tiempo [horas]	Rendimiento	Color del producto
1	AcOH	1:1 HCl	1,0 eq	100	3	75%	naranja
2	AcOH	agua fría	1,0 eq	105	2	74%	Naranja
3	AcOH	agua fría	0,2 eq	105	3	--	--
4	AcOH	agua fría	0,4 eq	105	3	60%	naranja
5	75% AcOH	agua fría	0,4 eq	105	3	60%	hueso
6	AcOH	1:1 HCl	0,5 eq	105	3	66%	hueso
7	75% AcOH	agua fría	0,5 eq	105	3	66%	hueso
8	AcOH	agua fría	0,6 eq	104	3	63%	naranja
9	80% AcOH	agua fría	0,6 eq	104	3,5	64%	hueso
10	AcOH	agua fría	0,5 eq	105	3	71%	naranja
11	AcOH	agua fría	1,2 eq	105	3	65%	naranja
12	AcOH	20 % H ₂ SO ₄	0,4 eq	115 _{reflujo}	2	75%	ante

30

Tabla 1 (continuación)

Nº	Base orgánica	Medio de Hidrólisis	Relación molar de C ₆ H ₁₂ N ₄ con respecto a 2,3,6-TMP	Temp. [°C]	Tiempo [horas]	Rendimiento	Color del producto
13	AcOH	20 % H ₂ SO ₄	0,4 eq	120-130 _{reflujo}	2	90%	ante
eq – equivalente AcOH – ácido acético							

Ejemplo 2D: Formilación de 2,3,6-trimetil-fenol con formaldehído y acetato de amonio

5 En lugar de hexametilentetramina como se aplica en el Ejemplo 2A y 2B, se utilizó formaldehído y acetato de amonio en ácido acético para la formilación, tal como se ilustra más adelante. Un matraz de 250 ml de tres bocas y de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo, se cargó con 20,4 g (0,15 mol) de 2,3,6-trimetilfenol. Se añadieron a la misma 100 ml de ácido acético, 3,09 g (0,04 mol) de acetato de amonio y 3,243 g (0,04 mol) de una solución de formalina. La masa de reacción se calentó a 120°C durante un periodo de 2,5 horas. La finalización de la reacción se confirmó mediante TLC. La masa de reacción se vertió en 400 ml de agua helada con agitación. El sólido se filtró y se lavó con 2x 50 ml de agua de proceso. El producto se secó bajo vacío para proporcionar 17 g (75%) de 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído crudo. La purificación del producto crudo con una solución de hidróxido de sodio al 1% proporcionó 13 g (53%) de 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído puro.

Ejemplo 2E: Condiciones variables de la oxidación de Dakin bajo el Ejemplo 2A y 2B

15 La reacción de Dakin del 2,3,5-trimetil-4-hidroxi-benzaldehído se realizó inicialmente variando las condiciones de reacción. Los detalles se indican en la Tabla 2. Los números 1 al 12 se consideran ejemplos comparativos y no se entienden bajo el alcance de la presente invención.

Tabla 2: Condiciones de la oxidación de Dakin

Nº	Disolvente	Base/ácido	Agente oxidante	Rendimiento	Color del producto
1	agua	1 eq NaOH	30 % H ₂ O ₂	20%	marrón
2	agua	1 eq NaOH	10 % H ₂ O ₂	62%	marrón
3	agua	2 eq NaOH	10 % H ₂ O ₂	50%	gris
4	agua	1 eq NaOH	3 % H ₂ O ₂	40%	marrón
5	agua	1 eq NaOH	5 % H ₂ O ₂	55%	ante
6	hexano	1 eq NaOH	3 % H ₂ O ₂	30%	marrón
7	DCM	1 eq NaOH	30 % H ₂ O ₂	30%	naranja
8	hexano	1 eq Na ₂ CO ₃	30 % H ₂ O ₂	40%	marrón
9	agua	1 eq Na ₂ CO ₃	30 % H ₂ O ₂	70%	marrón
10	agua	0,5 eq NaOH 0,5 eq Na ₂ CO ₃	30 % H ₂ O ₂	60%	marrón
11	agua	1 eq NaOH 0,5 eq Na ₂ CO ₃	30 % H ₂ O ₂	40%	marrón
12	DCM	Na ₂ CO ₃	UHP	20%	marrón
13	metanol	0,1 eq H ₂ SO ₄ conc.	30 % H ₂ O ₂	80%	hueso
14	metanol	0,2 eq H ₂ SO ₄ conc.	30 % H ₂ O ₂	85%	hueso
15	metanol	0,3 eq H ₂ SO ₄ conc.	30 % H ₂ O ₂	80%	hueso
eq – equivalente; DCM - diclorometano					

Ejemplo 3: Síntesis de hidroquinonas sustituidas adicionales de la fórmula (I)

La metodología de la presente invención se ha extendido para la elaboración de otros antioxidantes utilizados actualmente. De acuerdo con el Ejemplo 2B, los compuestos de la Tabla 3, números 3 y 4, se prepararon empleando una relación molar de fenol sustituido con respecto a hexametilentetramina de 1:0,4, y ácido acético glacial (550 ml de base orgánica por mol de fenol sustituido). El tiempo de reflujo fue de 2-3 horas.

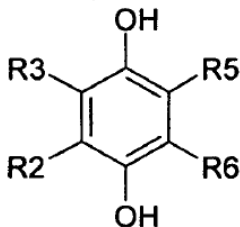
5

Tabla 3: Resumen de las características de los Ejemplos 1 a 4

Nº	R3, R5 (R3=R5)	R2	R6	Rendimiento [%] Aldehído de la Fórmula (III)	Punto de Fusión [°C]	Rendimiento [%] Hidroquinona de La fórmula (I)	Punto de Fusión [°C]
1	Cl	H	H	84	153-155	76	110-112
2B	Metilo	metilo	H	80	135-137	80	172-174
3	Isopropilo	H	H	85	100-102	80	96-98
4	etilo	H	H	80	92-94	85	94-96

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de un compuesto de hidroquinona de la fórmula (I)



(I)

5 en donde

R2, R3, R5, R6 es independientemente uno del otro H, A, Cyc, Hal, CN, $-(CYY)_n-OA$, $-(CYY)_n-NYY$, $-O(CYY)_n-OA$, $-O(CYY)_n-NYY$, $-NH(CYY)_n-OA$ o $-NH(CYY)_n-NYY$;

Y es H, A o Hal;

10 A es alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y/o en el que uno o dos grupos CH_2 adyacentes pueden ser reemplazados independientemente el uno del otro, por un grupo $-CH=CH-$ y/o $-C\equiv C-$;

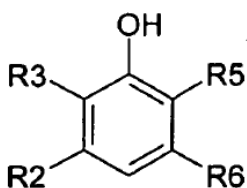
Cyc es cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en el que 1-4 átomos de H pueden ser reemplazados independientemente uno del otro, por A, Hal y/u OY;

Hal es F, Cl, Br o I; y

15 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

que comprende las etapas de:

(a) calentar a temperatura de reflujo un compuesto de fenol de la fórmula (II)

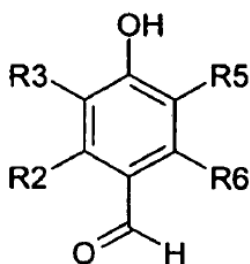


(II)

20 en donde R2, R3, R5 y R6 tienen el significado según se define anteriormente,

con 0,3 a 0,4 equivalentes de hexametilentetramina en un ácido orgánico,

seguido de la adición de un medio de hidrólisis y del calentamiento de la mezcla resultante para producir un compuesto de 4-hidroxi-benzaldehído de la fórmula (III)



(III)

en donde R2, R3, R5 y R6 tienen el significado según se define anteriormente,

y

- 5 (b) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con un agente oxidante en un disolvente bajo condiciones ácidas para producir el compuesto de la fórmula (I).

2. Proceso según la reivindicación 1 para la preparación del compuesto de la fórmula (I), en donde

R2 es H o metilo;

R3, R5 son H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o Hal;

10 R6 es H; y

Hal es F, Cl o Br.

3. Proceso según la reivindicación 2 para la preparación de 2,3,5-trimetilbenceno-1,4-diol y/o 2,6-dietilbenceno-1,4-diol.

15 4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde en la etapa (a) el ácido orgánico es ácido acético glacial y/o el medio de hidrólisis es agua o ácido sulfúrico.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde en la etapa (a) el calentamiento se realiza a temperatura de reflujo de 110°C a 130°C y/o en la etapa (b) la reacción se realiza a una temperatura entre 15°C y 50°C.

20 6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde en la etapa (b) el agente oxidante es peróxido de hidrógeno y/o el disolvente es un alcohol.

7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde en la etapa (b) las condiciones ácidas se proporcionan mediante ácido sulfúrico en una relación molar con respecto al compuesto de la fórmula (III) de 0,2.

25 8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde previamente a la etapa (b) el compuesto de la fórmula (III) es purificado con del 0,1% al 10% de hidróxido de sodio en una relación molar del compuesto de la fórmula (III) con respecto al hidróxido de sodio de 0,2 a 5.

9. Proceso según la reivindicación 8, en donde antes de la etapa (b) el compuesto de la fórmula (III) se purifica con del 1% al 2% de hidróxido de sodio, en una relación equimolar del compuesto de la fórmula (III) con respecto al hidróxido de sodio.

30 10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde tras la etapa (b) el compuesto de la fórmula (I) se purifica con del 10% al 20% de ditionato de sodio.