

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 137**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/02** (2006.01)

**C07C 235/34** (2006.01)

**C07C 59/70** (2006.01)

**C07C 43/174** (2006.01)

**C07C 43/313** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006 E 06765248 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 1919857**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de mandipropamida y derivados de la misma**

30 Prioridad:

**15.08.2005 GB 0516705**

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

**30.05.2016**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)  
SCHWARZWALDALLEE 215  
4058 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BOWDEN, MARTIN CHARLES;  
CLARK, THOMAS AITCHESON;  
GIORDANO, FANNY DELPHINE BRIGTTE;  
JAU, BEAT;  
SCHNEIDER, HANS-DIETER;  
SEIFERT, GOTTFRIED;  
WISS, JUERG;  
ZELLER, MARTIN y  
FABER, DOMINIK**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 572 137 T3**

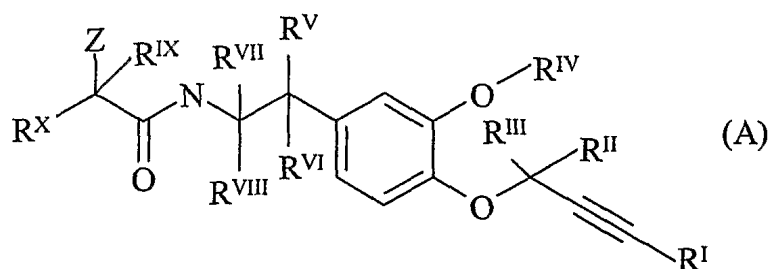
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis de mandipropamida y derivados de la misma

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de determinados derivados de fenilpropargiléter fungicidamente activos y a procedimientos de preparación de determinados compuestos intermedios de los mismos.

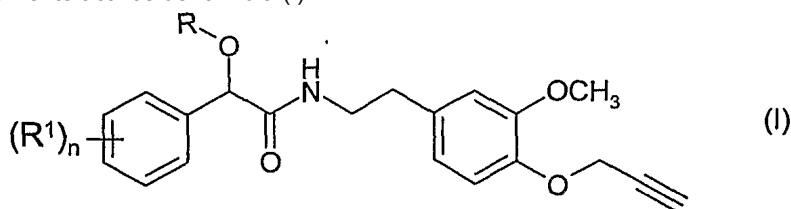
Los derivados de fenilpropargiléter fungicidamente activos que se pueden preparar de acuerdo con la presente invención se describen, por ejemplo, en el documento WO01/87822. Estos derivados de fenilpropargiléter fungicidamente activos corresponden a la fórmula (A)



10 incluyendo los isómeros ópticos de los mismos y mezclas de tales isómeros, en donde  
 $R^I$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituido;  
 $R^{II}$  y  $R^{III}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;  
 $R^V$  es alquilo, alquenoilo o alquiniilo;  
 $R^V$ ,  $R^VI$ ,  $R^{VII}$  y  $R^{VIII}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;  
 15  $R^X$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoilo opcionalmente sustituido o alquiniilo  
 opcionalmente sustituido;  
 $R^X$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; y  
 Z es halógeno, ariloxi opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquenoiloxi opcionalmente  
 sustituido, alquiniiloxi opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido,  
 20 alquenoiltio opcionalmente sustituido, alquiniiltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido,  
 alquenoilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquiniilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente  
 sustituido, alquenoilsulfonilo opcionalmente sustituido o alquiniilsulfonilo opcionalmente sustituido.

Una diversidad de métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula (A) anterior se ha descrito en los documentos WO01/87822 y WO03/41728.

25 La presente invención se refiere a una alternativa adicional y a una vía preferida a derivados de fenilpropargiléter fungicidamente activos de fórmula (I)



en donde:

30 R es un grupo alquiniilo;  
 $R^1$  es alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, fenilo y fenilalquilo, siendo posible, a su vez, que todos los grupos precedentes porten uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes; alcoxi; alquenoiloxi; alquiniiloxi; alcoxialquilo; haloalcoxi; alquiltio; haloalquiltio; alquilsulfonilo; formilo; alcanoilo; hidroxi; halógeno; ciano; nitro; amino; alquilamino; dialquilamino; carboxilo; alcoxicarbonilo; alquenoiloxicarbonilo; o alquiniiloxicarbonilo; y  
 35 n es un número entero de 0 a 3.

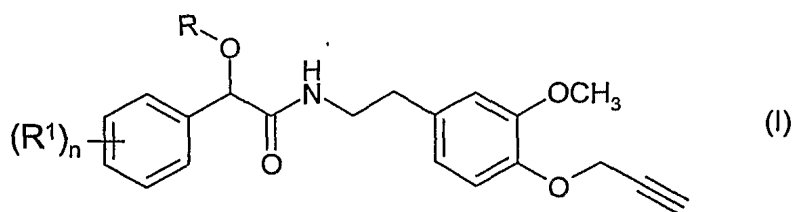
Los términos "alquilo", "alqueniilo" o "alquinilo", ya sea por sí solos o como parte de otro sustituyente, contienen adecuadamente 1-8 (2-8 en el caso de alqueniilo o alquinilo) átomos de carbono, más adecuadamente de 1 a 6 (o 2-6) y preferiblemente de 1 a 4 (o 2-4) átomos de carbono.

5 Ejemplos específicos de R incluyen: etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, 1-metil-2-butinilo, hex-1-inilo, 1-etil- 2-butinilo u oct-1-inilo. El más preferido es prop-2-inilo.

10 Ejemplos típicos de R<sup>1</sup> incluyen: 4-cloro, 4-bromo, 3,4-dicloro, 4-cloro-3-fluoro, 3-cloro-4-fluoro, 4-metilo, 4-etilo, 4-propargiloxi, 3-metilo, 4-fluoro, 4-etenilo, 4-etinilo, 4-propilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-etoxi, 4-etinilo, 4-fenilo, 4-metiltio, 4-metilsulfonilo, 4-ciano, 4-nitro, 4-metoxicarbonilo, 3-bromo, 3-cloro, 2-cloro, 2,4-dicloro, 3,4,5-tricloro, 3,4-difluoro, 3,4-dibromo, 3,4-dimetoxi, 3,4-dimetilo, 3-cloro-4-ciano, 4-cloro-3-ciano, 3-bromo-4-metilo, 4-metoxi-3-metilo, 3-fluoro-4-metoxi, 4-cloro-3-metilo, 4-cloro-3-trifluorometilo, 4-bromo-3-cloro, 4-trifluorometilo, 4-trifluorometoxi, 4-metoxi. Adecuadamente, R<sup>1</sup> es 3-halo, 4-halo o 3,4-dihalo; preferiblemente, 4-cloro.

En los casos en los que n es 2 ó 3, los grupos R<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes. Adecuadamente, n es 1 ó 2; preferiblemente 1.

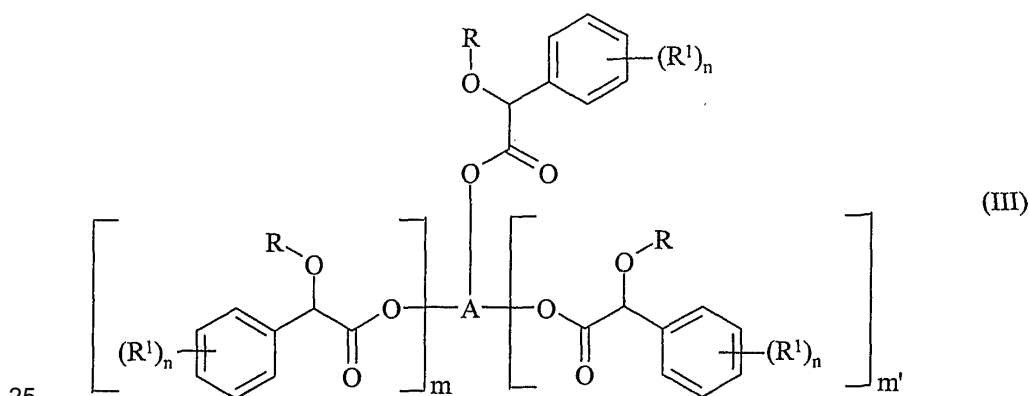
15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde:

20 R es un grupo alquinilo;  
 R<sup>1</sup> es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, fenilo y fenilalquilo, siendo posible, a su vez, que todos los grupos precedentes porten uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes; alcoxi; alqueniilo; alquiniilo; alcoxialquilo; haloalcoxi; alquilitio; haloalquilitio; alquilsulfonilo; formilo; alcanoílo; hidroxi; halógeno; ciano; nitro; amino; alquilamino; dialquilamino; carboxilo; alcoxycarbonilo; alqueniiloxycarbonilo; o alquiniiloxycarbonilo; y n es un número entero de 0 a 3, comprendiendo dicho procedimiento:

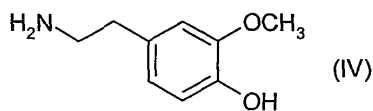
(i) la reacción de un compuesto de fórmula (III)



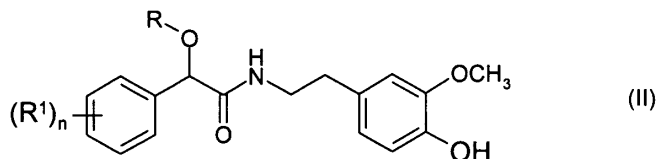
25 en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I); en donde m y m' son independientemente 0 ó 1, y cuando cualquiera de m y m' es 0, el otro es 1, y A es un grupo alcanodiilo, alqueniildiilo o alquiniildiilo que contiene al menos dos átomos de carbono (y adecuadamente que tiene hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alcoxi, dialquil C<sub>1-4</sub>-amino o ciano; o

30

- 5 m y m' son ambos 1, A es un grupo alcanotriilo, alquenotriilo o alquinotriilo que contiene al menos tres átomos de carbono (y de manera adecuada que tiene hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquil C<sub>1-4</sub>-amino o ciano; y en donde si el grupo A contiene tres o más átomos de carbono, uno o más de los átomos de carbono pueden estar cada uno opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno, con la condición de que haya al menos un átomo de carbono entre cualquiera de dos átomos de oxígeno en la molécula, con un compuesto de fórmula (IV)



para dar un compuesto de fórmula (II)



- 10 en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se ha indicado anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y

- (ii) la reacción del compuesto de fórmula (II) con , en donde L es un grupo lábil, para dar el compuesto de fórmula (I).

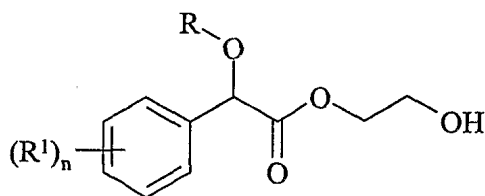
- 15 Por los términos "alcanodiilo" y "alcanotriilo" se quiere dar a entender un grupo alcano que tiene dos o tres valencias libres, respectivamente (es decir, dos o tres átomos de hidrógeno que faltan), estando adecuadamente las valencias libres en diferentes átomos de carbono.

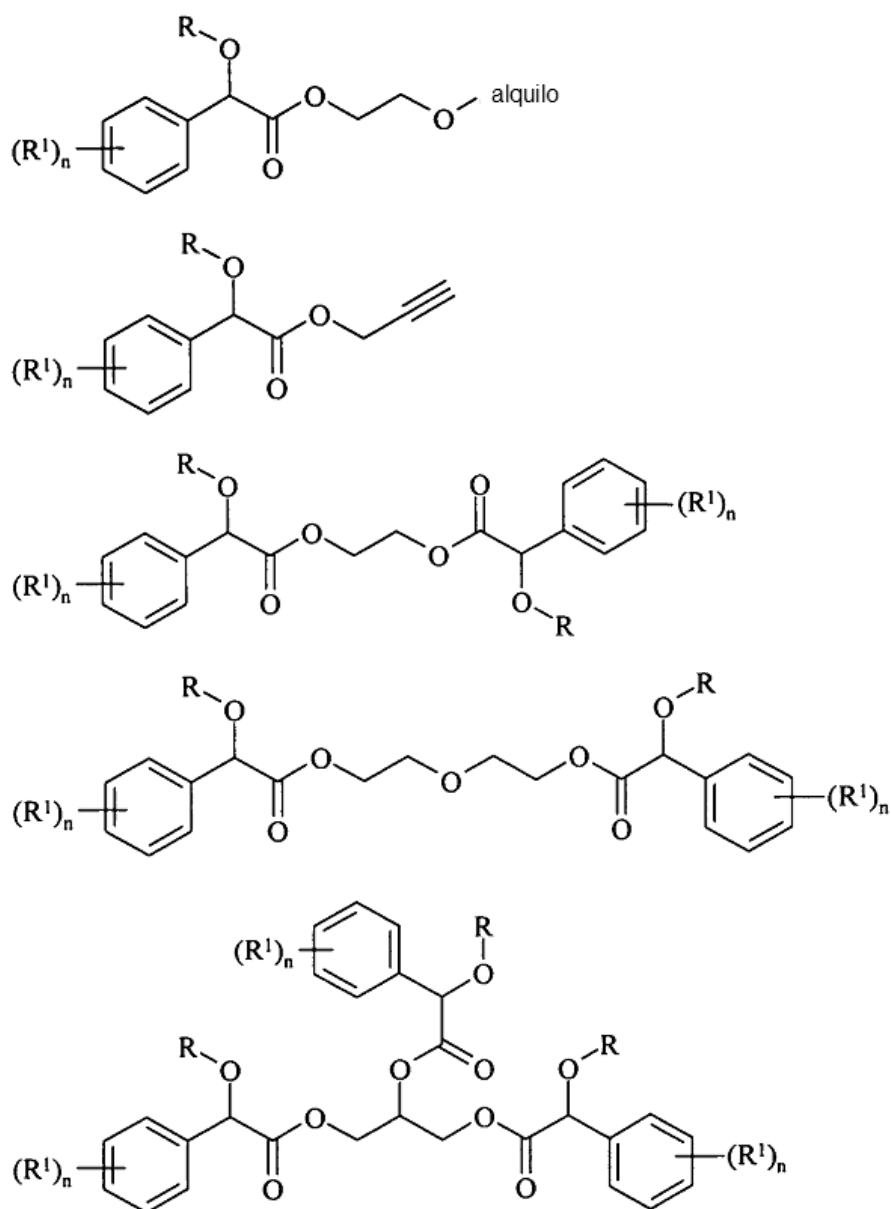
Por el término "alquendiilo" y "alquenotriilo", se quiere dar a entender un grupo alqueno que tiene dos o tres valencias libres, respectivamente, estando adecuadamente las valencias libres en diferentes átomos de carbono.

- 20 Por el término "alquindiilo" y "alquinotriilo", se quiere dar a entender un grupo alquino que tiene dos o tres valencias libres, respectivamente, estando adecuadamente las valencias libres en diferentes átomos de carbono.

Grupos lábiles L adecuados incluyen halógenos, sulfonatos de alquilo, sulfonatos de haloalquilo y arilsulfonatos opcionalmente sustituidos; y preferiblemente L es cloro o mesilato.

Ejemplos de compuestos de fórmula (III) incluyen los siguientes:



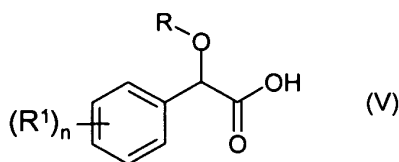


La etapa (i) se realiza adecuadamente en el intervalo de temperaturas de 50° a 150°C. La reacción puede llevarse a cabo en masa fundida o en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, xileno, clorobenceno, etc. La temperatura de reacción depende de la reactividad del éster. A un éster de baja reactividad tal como éster metílico, éster etílico o éster bencílico, se puede añadir un alcohol de alta reactividad tal como dietilaminoetanol, etilenglicol, trietanolamina o alcohol propargílico o el éster de los alcoholes mencionados, directamente utilizado para disminuir la temperatura de reacción y evitar reacciones secundarias. La temperatura de reacción está normalmente entre 70°C y 120°C. A temperaturas más elevadas se aumenta la formación de subproductos.

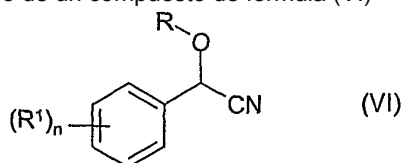
La etapa (ii) se lleva a cabo adecuadamente en los disolventes polares y no polares más comunes (por ejemplo, hidrocarburos, p. ej., tolueno, xileno, o hidrocarburos clorados, p. ej., clorobenceno, o éteres, p. ej., THF, dioxano, anisol o nitrilos, p. ej., acetonitrilo) o mezclas con agua en presencia de una base tal como hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos o carbonatos de metales alcalinotérreos. El disolvente o la mezcla de disolventes es adecuadamente inerte frente al compuesto (II) y la base. La base se aplica adecuadamente en un amplio intervalo, preferiblemente en el intervalo de 1-2 moles por mol de compuesto (II). Es ventajoso el uso de un catalizador de

transferencia de fase tal como sales de amonio ternario en el intervalo de 0,5-10% en moles. La reacción se realiza adecuadamente en un intervalo de temperaturas de 20-150°C, preferiblemente en el intervalo de 50-100°C.

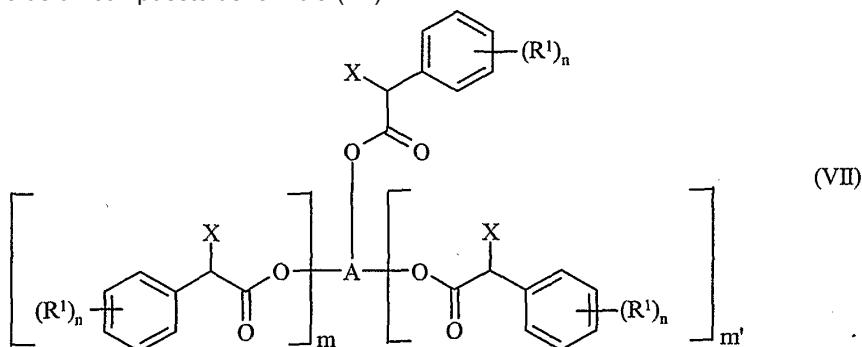
El compuesto de fórmula (III) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (V)



5 o de un compuesto de fórmula (VI)



o de un compuesto de fórmula (VII)



10 en donde R, R<sup>1</sup>, m, m', n y A son como se han definido anteriormente en esta memoria y X es un grupo lábil. Grupos lábiles adecuados incluyen un halógeno tal como fluoro, cloro o bromo, o alquilsulfonato o arilsulfonato.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho procedimiento

15 (i) (a) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) tal como se define anteriormente en esta memoria;  
o  
(b) reacción de un compuesto de fórmula (VI) tal como se define anteriormente en esta memoria

20 con un alcohol de fórmula  $\left[ \text{HO} \right]_m \text{-A-} \left[ \text{OH} \right]_{m'}$ , en donde A, m y m' son como se definen anteriormente en esta memoria; o

(c) reacción de un compuesto de fórmula (VII) tal como se define anteriormente en esta memoria con alcohol R-OH, en donde R se define como anteriormente en esta memoria;

20 para dar un compuesto de fórmula (III) tal como se define anteriormente en esta memoria;

(ii) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) tal como se define anteriormente en esta memoria, para dar un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente en esta memoria; y

25 (iii) reacción de un compuesto de fórmula (II) con  $\text{L-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-L}$ , en donde L es como se define anteriormente en esta memoria, para dar el compuesto de fórmula (I).

La etapa (i)(a) se realiza adecuadamente en masa fundida o en presencia de un disolvente inerte tal como tolueno, xileno, clorobenceno, etc. Para acelerar la velocidad de reacción, es ventajosa la adición de un catalizador tal como

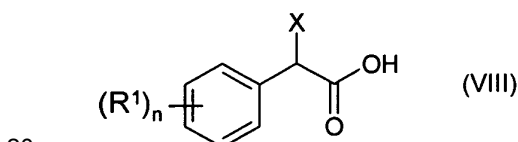
ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Para una alta conversión, el agua de la reacción se separa preferiblemente por destilación o se destruye químicamente, p. ej., mediante adición de, por ejemplo, trimetiléster ortofórmico. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura de 0°C a 150°C, preferiblemente dentro del intervalo de 50°C a 100°C.

- 5 La etapa (i)(b) se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente tal como un hidrocarburo, p. ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano o clorobenceno; un éter, p. ej., dietiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano; o agua. También es posible utilizar el alcohol propiamente dicho como un disolvente. También se pueden utilizar mezclas de este tipo de disolventes.
- 10 se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como un ácido orgánico o inorgánico tal como haluros de hidrógeno, p. ej., cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico o ácido fosfórico como. La reacción se realiza adecuadamente a una temperatura que varía de -80°C a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente dentro del intervalo de 0°C a 100°C.

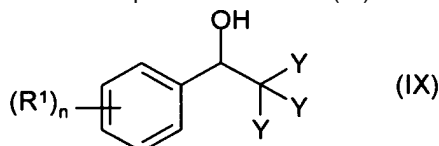
- La etapa (i)(c) se realiza adecuadamente en presencia de una base tal como una trialkilamina, en ausencia de agua. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente, por ejemplo un hidrocarburo, p. ej., tolueno, xileno o un hidrocarburo clorado, p. ej., clorobenceno o un éter, p. ej., THF, dioxano, anisol o una amida, p. ej., DMF, en presencia de una base, p. ej., carbonato de potasio, o un alcohol, p. ej., alcohol propargílico. La temperatura de reacción es adecuadamente de 0°C a 100°C.
- 15

Las etapas (ii) y (iii) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

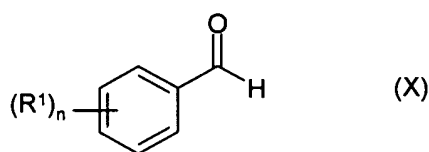
Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIII)



o de un compuesto de fórmula (IX)



o de un compuesto de fórmula (X)



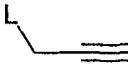
- 25 en donde R<sup>1</sup>, n y X son como se han definido anteriormente en esta memoria y cada uno de Y puede ser el mismo o diferente y es un grupo alcoxi o halógeno; adecuadamente alcoxi C<sub>1-4</sub> o halo, preferiblemente metoxi o cloro.

Por consiguiente, la presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho procedimiento

- 30 (i) (a) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) tal como se define anteriormente en esta memoria con un alcohol R-OH; o
- (b) la reacción de un compuesto de fórmula (IX) tal como se define anteriormente en esta memoria con un alcohol R-OH en presencia de una base; o
- (c) la reacción de un compuesto de fórmula (X) tal como se define anteriormente en esta memoria con alcohol R-OH y trihalometano o ácido trihaloacético y en presencia de una base;
- 35 para dar un compuesto de fórmula (V) tal como se define anteriormente en esta memoria;

(ii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) tal como se define anteriormente en esta memoria;

(iii) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) tal como se define anteriormente en esta memoria, para dar un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente en esta memoria; y

(iv) reacción de un compuesto de fórmula (II) con , en donde L es como se define anteriormente en esta memoria, para dar el compuesto de fórmula (I).

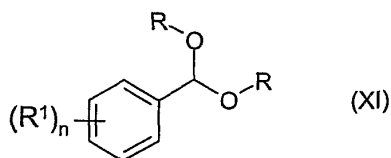
La etapa (i)(a) se lleva a cabo adecuadamente en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino o una amina ternaria. La base se utiliza adecuadamente en una relación de 2-10 moles por mol de compuesto (VIII), preferiblemente 2,5-3,5 moles. Un mol de la base se utiliza para neutralizar el ácido carbónico del compuesto (VIII). La reacción se realiza adecuadamente a una temperatura que varía de -50°C a 120°C, preferiblemente dentro del intervalo de -10°C a 50°C. El alcohol R-OH puede utilizarse como un disolvente, o puede utilizarse como un disolvente adicional tal como un hidrocarburo alifático o aromático, un hidrocarburo aromático halogenado, cetonas, éteres, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilsulfóxido (DMSO). De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo en ausencia de agua.

La etapa (i)(b) se lleva a cabo en presencia de una base tal como un hidróxido alcalino o de metal alcalinotérreo, p. ej., hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, alcoholatos de sodio o potasio, p. ej., metóxido de sodio o a base de nitrógeno, p. ej., 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO) (también conocido como trietilendiamina). Se pueden utilizar también mezclas de bases de este tipo. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura de -80°C a 150°C, preferiblemente dentro del intervalo de 30-100°C. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente, por ejemplo un disolvente orgánico, polar o no polar, tal como hidrocarburos, éteres, amidas, p. ej., DME, diglima, dioxano, THF, anisol, NMP, DMSO o alcohol; el alcohol ROH también puede actuar como disolvente.

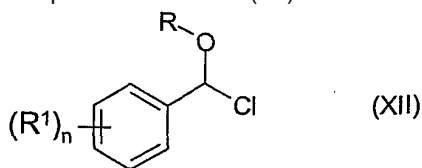
La etapa (i)(c) se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas que oscilan entre -80°C y 150°C, preferiblemente dentro del intervalo de 0°C a 70°C. Los trihalometanos son derivados de metano en los que tres átomos de hidrógeno están sustituidos con el mismo o diferentes halógenos tales como flúor, cloro o bromo. Ejemplos de tales trihalometanos son cloroformo, bromoformo, cloro-dibromometano o bromo-diclorometano. Bases de hidróxido adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente tal como un hidrocarburo, p. ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano o clorobenceno; un éter, p. ej., dietiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano, o agua. Se pueden utilizar también mezclas de disolventes de este tipo. El alcohol y/o trihalometanos también se puede utilizar como disolvente; en una realización, el alcohol R-OH se utiliza como disolvente; en una realización adicional el trihalometano se utiliza como disolvente.

Las etapas (ii) a (iv) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

El compuesto de fórmula (VI) tal como se define anteriormente en esta memoria puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XI)



en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se definen anteriormente en esta memoria, ya sea directamente o a través de un compuesto de fórmula (XII)



en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se definen anteriormente en esta memoria.



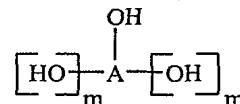
Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho procedimiento

(i) (a) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) tal como se define anteriormente en esta memoria con un agente cianante; o

5 (b) (i) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) tal como se define anteriormente en esta memoria con un agente clorante para dar un compuesto de fórmula (XII) tal como se define anteriormente en esta memoria,

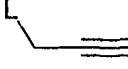
(ii) seguido de reacción del compuesto de fórmula (XII) con un agente cianante;

para dar un compuesto de fórmula (VI) tal como se define anteriormente en esta memoria;



10 (ii) reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un alcohol de fórmula  $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ , en donde A, m y m' son como se definen anteriormente en esta memoria; para dar un compuesto de fórmula (III) tal como se define anteriormente en esta memoria;

15 (iii) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) tal como se define anteriormente en esta memoria, para dar un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente en esta memoria; y

(iv) reacción de un compuesto de fórmula (II) con , en donde L es como se define anteriormente en esta memoria, para dar el compuesto de fórmula (I).

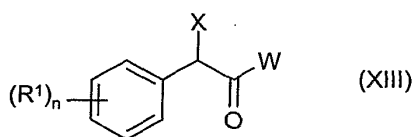
20 La etapa (i)(a) se realiza adecuadamente en presencia de ácidos de Bronsted tales como un ácido mineral fuerte, p. ej., cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico, o ácidos de Lewis tal como un compuesto del grupo (III). p. ej., trifluoruro de boro, sales de metales, p. ej., sales de zinc tales como cloruro de zinc (II), bromuro de zinc (II), sales de hierro tales como cloruro de hierro (III), sales de cobalto tales como cloruro de cobalto (II), sales de antimonio tales como cloruro de antimonio (V), sales de escandio tales como triflato de escandio(III), sales de itrio tales como triflato de itrio (III), sales de indio tales como cloruro de indio(III), sales de lantano tales como triflato de lantano (III) o sales de bismuto tales como cloruro de bismuto(III), bromuro de bismuto (III). Preferiblemente, el ácido se utiliza en cantidades subestequiométricas. Agentes cianantes adecuados incluyen cianuro de hidrógeno, cianosilanos tales como cianuro de trialkilsililo, p. ej., cianuro de trimetilsililo o cianhidrinas similares. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente tal como un hidrocarburo, p. ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano o clorobenceno; un éter, p. ej., dietiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano; una amida, p. ej., N,N-dimetilamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. También se pueden utilizar mezclas de disolventes. La reacción se realiza adecuadamente a temperaturas comprendidas entre -80°C y 150°C, preferiblemente dentro del intervalo de 0°C a 70°C.

35 La etapa (i)(b)(i) se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura comprendida entre -80°C y 100°C, preferiblemente dentro del intervalo de 0° a 25°C. De manera adecuada, los agentes clorantes son cloruros orgánicos tales como cloruros de alcanilo inferior, p. ej., cloruro de acetilo, o cloruros de ácidos inorgánicos, p. ej., cloruros de tionilo, cloruro de sulfurilo u oxiclóruo de fósforo. También es posible utilizar una mezcla de agentes clorantes. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como un hidrocarburo, p. ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano o clorobenceno; un éter, p. ej., dietiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano. También se pueden utilizar mezclas de disolventes.

40 La etapa (i)(b)(ii) se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como un hidrocarburo, p. ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano o clorobenceno; un éter, p. ej., dietiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano; amidas, p. ej., N,N-dimetilamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona; o agua. Se pueden utilizar también mezclas de este tipo de disolventes. Agentes cianantes adecuados incluyen cianuros de metales tales como cianuros de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej., cianuro de sodio o cianuro de potasio. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas que varían de -50°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 40°C.

Las etapas (ii) a (iv) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

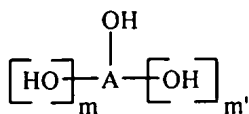
El compuesto de fórmula (VII) tal como se define anteriormente en esta memoria puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIII)



en donde R<sup>1</sup>, n y X son como se definen anteriormente en esta memoria y W es halógeno, preferiblemente cloro.

5 Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho procedimiento

(i) reacción de un compuesto de fórmula (XIII) tal como se define anteriormente en esta memoria con un alcohol de fórmula



10 en donde A, m y m' son como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (VII) tal como se define anteriormente en esta memoria.

(ii) reacción de un compuesto de fórmula (VII) con alcohol R-OH, en donde R es como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (III) tal como se define anteriormente en esta memoria;

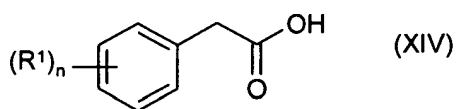
15 (iii) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) tal como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente en esta memoria; y

(iv) reacción de un compuesto de fórmula (II) con , en donde L es como se define anteriormente en esta memoria, para dar el compuesto de fórmula (I).

20 La etapa (i) se lleva a cabo adecuadamente en presencia de una base tal como una trialkilamina bajo las condiciones habituales para la conversión de un cloruro de ácido con un alcohol. Por ejemplo, el disolvente puede ser un alcohol tal como alcohol propargílico, y la temperatura de reacción está entre -20°C y 150°C, preferiblemente dentro del intervalo de 0°C a 60°C.

Las etapas (ii) a (iv) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

25 Compuestos de fórmula (VIII) tal como se define anteriormente en esta memoria pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIV)



en donde R<sup>1</sup> y n son como se define anteriormente en esta memoria.

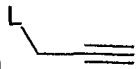
30 Por consiguiente, la presente invención proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho procedimiento

(i) la halogenación de un compuesto de fórmula (XIV) tal como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (VIII) tal como se define anteriormente en esta memoria;

35 (ii) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un alcohol R-OH, en donde R es como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (V) tal como se define anteriormente en esta memoria;

(iii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) tal como se define anteriormente en esta memoria;

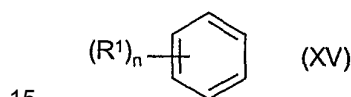
(iv) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) tal como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente en esta memoria; y

5 (v) reacción de un compuesto de fórmula (II) con , en donde L es como se define anteriormente en esta memoria, para dar el compuesto de fórmula (I).

10 La etapa (i) puede llevarse a cabo en masa fundida o en un disolvente inerte tal como ácido acético o disolventes aromáticos y alifáticos más halogenados. Para velocidades de reacción rápidas, se recomienda la adición de un catalizador tal como fósforo rojo, tricloruro de fósforo o bromuro, pentacloruro de fósforo o bromuro, cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, fosgeno en el intervalo de 0,01 -1,0 mol por mol de compuesto (XIV), de preferencia en el intervalo de 0,1 a 0,5 moles. La halogenación de (XIV) se puede llevar a cabo con bromo, cloro o la succinimida correspondiente en el intervalo de temperatura de 50°C a 200°C, preferiblemente 80°C a 150°C.

Las etapas (ii) a (v) se pueden llevar a cabo como se describe anteriormente.

Compuestos de fórmula (IX) tal como se definen anteriormente en esta memoria pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (X) tal como se define anteriormente en esta memoria o de un compuesto de fórmula (XV)



en donde R<sup>1</sup> y n se definen como anteriormente en esta memoria.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho procedimiento:

20 (i) (a) la adición de un anión trihalometano a un compuesto de fórmula (X) tal como se define anteriormente en esta memoria; o


(b) la adición de un trihaloacetaldehído a un compuesto de fórmula (XV) tal como se define anteriormente en esta memoria;

25 para dar un compuesto de fórmula (IX) como se define anteriormente en esta memoria;

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IX) -con un alcohol R-OH con trihalometano y en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (V) tal como se define anteriormente en esta memoria;

(iii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) tal como se define anteriormente en esta memoria;

30 (iv) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) tal como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente en esta memoria; y

(v) reacción de un compuesto de fórmula (II) con , en donde L es como se define anteriormente en esta memoria, para dar el compuesto de fórmula (I).

35 La etapa (i)(a) se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente, tal como un hidrocarburo, p. ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano o clorobenceno; un éter, p. ej., dietiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano o tetrahydrofurano; una amida, p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona; o agua. También se pueden utilizar mezclas de disolventes. Los trihalometanos son derivados de metano en los que tres hidrógenos están sustituidos con el mismo o diferentes halógenos tales como flúor, cloro o bromo. Ejemplos de tales trihalometanos son cloroformo, bromoformo, clorodibromometano o bromodiclorometano. También es posible utilizar sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o ácidos carboxílicos de trihalometanos en presencia del correspondiente ácido carboxílico de trihalometano tal como sal sódica del ácido tricloroacético o sal potásica del ácido tricloroacético en presencia de ácido tricloroacético. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas que van desde -80°C a 150°C, preferiblemente dentro del intervalo de 0 a 70°C.

45 La etapa (i)(b) se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como disulfuro de carbono; un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano o cloroformo; un compuesto aromático, p. ej., clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno,

nitrobenzeno; un éter, p. ej., dietiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano. También se pueden utilizar mezclas de disolventes. Los trihaloacetaldehídos son derivados de acetaldehído en que tres átomos de hidrógeno están sustituidos con los mismos o diferentes átomos de halógeno tales como flúor, cloro o bromo. Ejemplos de estos trihaloacetaldehídos son tricloroacetaldehído, tribromoacetaldehído, clorodibromoacetaldehído o bromodicloroacetaldehído. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas que oscilan entre -80°C a 150°C, preferiblemente dentro del intervalo de -10°C a 70°C.

Las etapas (ii) a (v) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

Compuestos de fórmula (XI) tal como se define anteriormente en esta memoria se preparan a partir de compuestos de fórmula (X) tal como se define anteriormente en esta memoria.

10 Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho procedimiento:

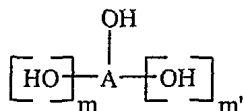
(i) la reacción de un compuesto de fórmula (X) tal como se define anteriormente en esta memoria con un alcohol R-OH en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (XI) tal como se define anteriormente en esta memoria;

15 (ii) (a) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un agente cianante; o

(b) (i) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un agente clorante para dar un compuesto de fórmula (XII) tal como se define anteriormente en esta memoria, seguido de (ii) reacción del compuesto de fórmula (XII) con un agente cianante;

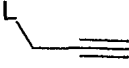
para dar un compuesto de fórmula (VI) tal como se define anteriormente en esta memoria;

20 (iii) reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un alcohol de fórmula



en donde A, m y m' son como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (III) tal como se define anteriormente en esta memoria;

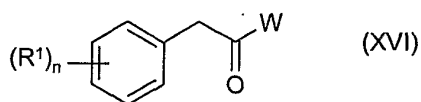
25 (iv) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) tal como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente en esta memoria; y

(v) reacción de un compuesto de fórmula (II) con , en donde L es como se define anteriormente en esta memoria, para dar el compuesto de fórmula (I).

30 La etapa (i) se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como un hidrocarburo, p. ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano o clorobenceno; un éter, p. ej., dietiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano. En una realización preferida, el alcohol R-OH se utiliza como disolvente. También se pueden utilizar mezclas de disolventes. La reacción se realiza en presencia de un ácido tal como un ácido de Bronsted, por ejemplo ácidos minerales fuertes, p. ej., cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico; un ácido de Lewis, tal como un compuesto del grupo (III), p. ej., trifluoruro de boro, una sal de metales, por ejemplo, sales de zinc, p. ej., cloruro de zinc (II), bromuro de zinc (II), sales de hierro, p. ej., cloruro de hierro (III), sales de cobalto, p. ej., cloruro de cobalto (II), sales de antimonio, p. ej., cloruro de antimonio (V), sales de escandio, p. ej., triflato de escandio(III), sales de itrio, p. ej., triflato de itrio (III), sales de indio, p. ej., cloruro de indio(III), sales de lantano, p. ej., triflato de lantano (III) o sales de bismuto, p. ej., cloruro de bismuto(III), bromuro de bismuto (III). Preferiblemente, el ácido se utiliza en cantidades subestequiométricas. La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de ortoéster tal como ortoéster de ácidos alquilcarboxílicos inferiores y alcoholes alquílicos inferiores tales como ortoformiato de trimetilo, ortoacetato de trimetilo, ortoformiato de trietilo u ortoacetato de trietilo. Preferiblemente, se utiliza un ortoéster en los casos en los que los productos de reacción (éster y alcohol) se pueden separar de la mezcla de reacción por destilación. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas que oscilan entre -80°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente dentro del intervalo de 0°C a 100°C.

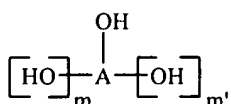
Las etapas (ii) a (v) se llevan a cabo tal como se describe anteriormente.

Compuestos de fórmula (XIII) tal como se define anteriormente en esta memoria pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVI)



en donde R<sup>1</sup>, W y n son como se define anteriormente en esta memoria.

- 5 Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho procedimiento:
- (i) la halogenación de un compuesto de fórmula (XVI) tal como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (XIII) tal como se define anteriormente en esta memoria;
  - (ii) reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un alcohol de fórmula



- 10 en donde A, m y m' son como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (VII) tal como se define anteriormente en esta memoria;
- (iii) reacción de un compuesto de fórmula (VII) con alcohol R-OH, en donde R es como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (III) tal como se define anteriormente en esta memoria;
- 15 (iv) reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) tal como se define anteriormente en esta memoria para dar un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente en esta memoria; y

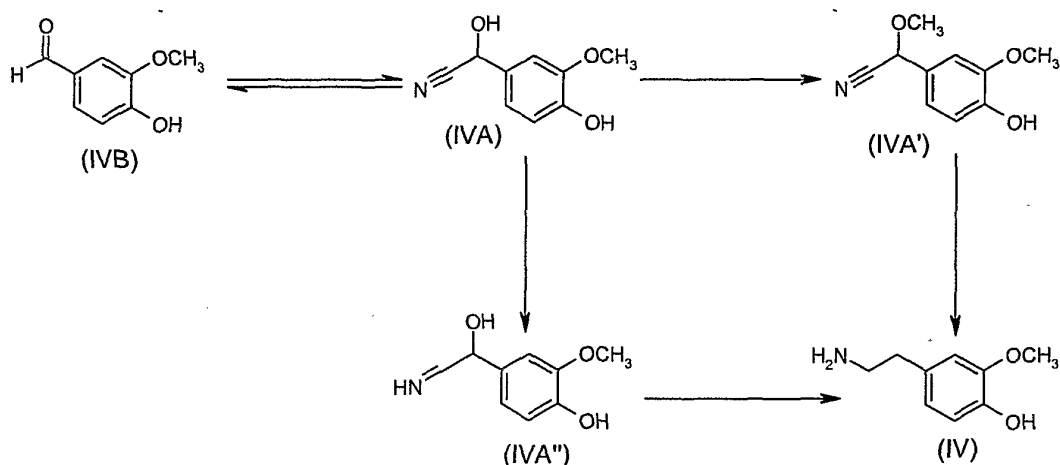
- (v) reacción de un compuesto de fórmula (II) con , en donde L es como se define anteriormente en esta memoria, para dar el compuesto de fórmula (I).

- 20 La etapa (i) se lleva a cabo tal como se describe en la patente canadiense 967978 en una masa fundida o en un disolvente inerte tal como hidrocarburos clorados o compuestos aromáticos clorados en el intervalo de temperaturas de 50°C a 150°C.

Las etapas (ii) a (v) se llevan a cabo tal como se describe anteriormente en esta memoria.

- 25 Los compuestos de fórmulas (IV), (X), (XIV), (XV) y (XVI) son conocidos en la técnica y procedimientos para su preparación están fácilmente disponibles para la persona experta.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante un nuevo procedimiento de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Los procedimientos de la técnica anterior para preparar compuestos de fórmula (IVA) generan una cantidad considerable de residuos acuosos y/o utilizan catalizadores caros; los residuos acuosos generados necesitan ser tratados (destrucción de cianuro con cloro o peróxido de hidrógeno), que es muy caro y genera aguas residuales, que todavía contienen componentes tóxicos.

En el esquema anterior, el compuesto (IVB) se convierte en el compuesto (IVA) por uno de los siguiente procesos:

(i) hacer reaccionar el compuesto (IVB) con un cianuro, p. ej., cianuro de sodio o de potasio (preferiblemente con un ligero exceso) a un pH de entre 5 y 9, preferiblemente entre 6 y 7 y, posteriormente, reducir el pH por debajo de 3 o

(ii) hacer reaccionar el compuesto (IVB) con HCN en un disolvente orgánico o acuoso; o

(iii) hacer reaccionar el compuesto (IVB) con cianhidrina de acetona en presencia de una cantidad catalítica de cianuro o una base común.

El compuesto (IVA) se reduce a continuación mediante  $H_2/Pd-C$  y  $H_2SO_4/MeOH$ . En un primer método, el  $H_2/Pd-C$  y  $H_2SO_4/MeOH$  se añaden juntos y el proceso prosigue a través del compuesto intermedio (IVA''); en un segundo método, el  $H_2SO_4/MeOH$  se añade primero para dar el compuesto intermedio (IVA'), seguido por reducción usando  $H_2/Pd-C$ .

Por lo tanto, una realización adicional de la invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto (IV), para uso en el procedimiento de preparar un compuesto de fórmula I, comprendiendo dicho procedimiento:

(i) la reacción de compuesto (IVB)

(a) con un cianuro, p. ej., cianuro de sodio o de potasio (preferiblemente con un ligero exceso) a un pH de entre 5 y 9, preferiblemente entre 6 y 7 y, posteriormente, reducir el pH por debajo de 3 o

(b) con HCN en un disolvente orgánico o acuoso; o

(c) con cianhidrina de acetona en presencia de una cantidad catalítica de cianuro

o una base común;

para dar el compuesto (IVA), y

(ii) la reducción del compuesto (IVA) utilizando  $H_2/Pd-C$  y  $H_2SO_4/MeOH$  a través del compuesto intermedio (IVA') o (IVA'') y sus tautómeros para dar el compuesto (IV).

Los compuestos intermedios (IVA'), así como (IVA'') y su tautómero "hidroxienamina" son también nuevos y forman un aspecto adicional de la invención.

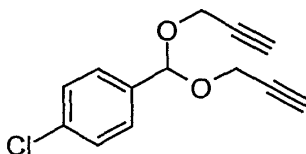
La preparación de un compuesto de fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (III) es también un procedimiento nuevo e inventivo y, por consiguiente, proporciona un aspecto adicional de la presente invención.

Muchos de los compuestos intermedios de fórmula (II), (III), (V), (VI), (VII), (XI) o (XII), en particular, en que  $R^1$  es halo, p. ej., 4-cloro, también son nuevos y, por consiguiente, proporcionan individualmente un aspecto adicional de la invención.

Un esquema de reacción que representa todas las diversas reacciones descritas anteriormente se da en la Figura 1.

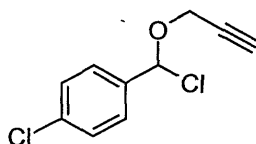
La invención se ilustrará ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1: 1-(bis-prop-2-iniloxi-metil)-4-cloro-benceno (4-cloro-benzaldehído-di- propargilacetal) (Compuesto de fórmula XI)



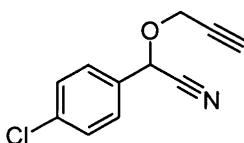
- 5 Se añade 4-cloro-benzaldehído (14,3 g) a alcohol propargílico (56,6 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agita y se calienta a 80°C. A continuación, se añade ortoformiato de trimetilo (11,9 g) de forma continua durante 1 hora. La mezcla de reacción se agita a 85°C durante 5 horas y algo de material se separa por destilación. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. Se añade terc-butil-metil-éter (200 ml). La fase orgánica se lava con disolución al 40% de hidrógeno-sulfito de sodio (2 x 200 ml), se seca (sulfato de sodio) y se evapora. Se obtiene 1-(bis-prop-2-iniloxi-metil)-4-cloro-benceno (18,8 g) en forma de un aceite incoloro.
- 10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,45 (t, 2H); 4,15 (dd, 2H); 4,3 (dd, 2H); 5,85 (s, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,45 (d, 2H).

Ejemplo 2: 1-cloro-4-(cloro-prop-2-iniloxi-metil)-benceno (Compuesto de fórmula XII)



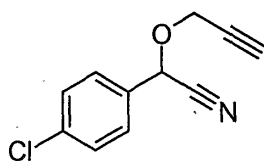
- 15 Se añade 1-(bis-prop-2-iniloxi-metil)-4-cloro-benceno (11,7 g) a cloruro de acetilo (19,9 g) y cloruro de tionilo (0,2 ml) a lo largo de 1 hora. La temperatura se mantiene a 20°C por enfriamiento ocasional. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se evapora a 20-30°C utilizando vacío. Se obtiene 1-cloro-4-(cloro-prop-2-iniloxi-metil)-benceno (13,4 g) en forma de un aceite.
- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,6 (t, 1H); 4,6 (d, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,45 (d, 2H).

20 Ejemplo 3: (4-cloro-fenil) prop-2-iniloxi-acetonitrilo (Compuesto de fórmula VI)



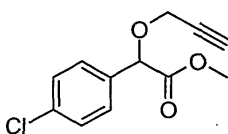
- 25 1-cloro-4-(cloro-prop-2-iniloxi-metil)-benceno (13,0 g) se añade a cianuro de sodio (3,1 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) a lo largo de 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se vierte en agua (200 ml), que contenía hidróxido de sodio (4 g). La fase acuosa se extrae con terc.-butil-metil-éter (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se lavan con agua (2 x 50 ml), se reúnen, se secan (sulfato de sodio) y se evaporan. Se obtiene (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acetonitrilo (9,2 g) que se purifica por cromatografía en columna de resolución instantánea sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano como eluyente.
- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,6 (t, 1H); 4,4 (d, 2H); 5,5 (s, 1H); 7,4 – 7,5 (m, 4H).

30 Ejemplo 4: (4-cloro-fenil) prop-2-iniloxi-acetonitrilo (Compuesto de fórmula VI)



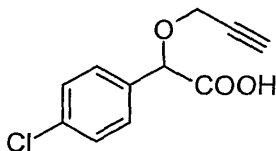
- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade cianuro de trimetilsililo (3,1 g) a bromuro de bismuto(III) (0,22 g) y 1-(bis-prop-2-iniloxi-metil)-4-cloro-benceno (6,7 g) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente y después se vierte en ácido clorhídrico 0,5 M (50 ml). La fase orgánica se separa, se seca (sulfato de magnesio) y se evapora. Se obtiene (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acetonitrilo (3,7 g) bruto en forma de aceite.  
 $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,6 (t, 1H); 4,4 (d, 2H); 5,5 (s, 1H); 7,4 - 7,5 (m, 4H).

Ejemplo 5: Éster metílico del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (Compuesto de fórmula III)



- 10 Una mezcla de (4-cloro-fenil) prop-2-iniloxi-acetonitrilo (6,4 g) y ácido clorhídrico al 37% (12,6 g) en metanol (40 ml) se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (25 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua (1 x 25 ml), se secan (sulfato de sodio) y se evaporan. Se obtiene éster metílico del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético bruto en forma de aceite.  
 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,5 (t, 1H); 3,7 (s, 3H); 4,15 (dd, 1H); 4,3 (dd, 1H); 5,2 (s, 1H); 7,3 - 7,5 (m, 4H).

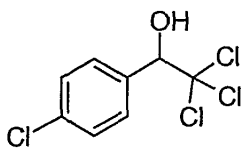
Ejemplo 6: Ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (Compuesto de fórmula V)



- 20 a) Una mezcla de hidróxido de potasio (23,4 g, ensayo 90%) en alcohol propargílico (70 ml) se añade a 4-cloro-benzaldehído (7,2 g) y cloroformo (13,4 g) en alcohol propargílico (10 ml) a lo largo de 5 horas a 50°C. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 3 horas adicionales. Después de enfriar a la temperatura ambiente se añade agua (150 ml). La mezcla resultante se extrae con terc.-butil-metil-éter (150 ml). La fase orgánica se extrae de nuevo con hidróxido de potasio 4 M (50 ml). Los extractos alcalinos acuosos se reúnen y se hacen ácidos (pH <3) por la adición de ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se extrae con terc.-butil-metil-éter (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se reúnen, se extraen con agua (1 x 100 ml), se secan (sulfato de magnesio) y se evaporan. Se obtiene ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (7,7 g) en forma de aceite, que solidifica tras reposo.  
 25 b) 4-cloro-benzaldehído (7,2 g) en alcohol propargílico (15 ml) se calienta a 50°C. Una mezcla de hidróxido de potasio (31,2 g, ensayo 90%) en alcohol propargílico (150 ml), así como una mezcla de bromoformo (13 g) en alcohol propargílico (15 ml) se añaden simultáneamente a lo largo de 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 5 horas adicionales. Después de enfriar a la temperatura ambiente se añade agua (150 ml). La mezcla resultante se extrae con terc.-butil-metil-éter (150 ml). La fase orgánica se extrae de nuevo con hidróxido de potasio 4 M (50 ml). Los extractos alcalinos acuosos se reúnen y se hacen ácidos (pH <3) por adición de ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se extrae con terc.-butil-metil-éter (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se reúnen, se extraen con agua (1 x 100 ml), se secan (sulfato de magnesio) y se evaporan. Se obtiene ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (10,4 g) en forma de aceite, que solidifica tras reposo.  
 30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,5 (t, 1H); 4,15 (dd, 1H); 4,3 (dd, 1H); 5,2 (s, 1H); 7,3 - 7,5 (m, 4H); 7,2 - 9,5 (s, ancho, 1H).  
 35

Ejemplo 7: 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-fenil)-etanol (Compuesto de fórmula IX)

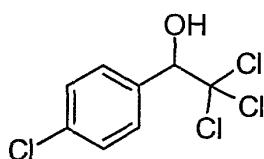




5 Una mezcla de 4-cloro-benzaldehído (35,5 g) y ácido tricloroacético (61,5 g) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agita a 30-35°C. Se añade sal sódica de ácido tricloroacético (71,5 g) en porciones a lo largo de 20 minutos. Es necesario un enfriamiento ocasional. La mezcla de reacción se agita a 30°C durante 2 horas. Hacia el final se vuelve viscoso y se carga N,N-dimetilformamida adicional (150 ml). La mezcla de reacción se vierte en agua (700 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se separa, se lava con agua (300 ml), se seca (sulfato de magnesio) y se evapora. Se obtiene 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-fenil)-etanol en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,1 (s, ancho, 1H); 5,2 (s, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,55 (d, 2H).

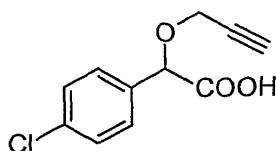
Ejemplo 8: 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-fenil)-etanol (Compuesto de fórmula IX)



10 Una mezcla de clorobenceno (1400 g) y tricloro-acetaldehído (384 g) se agita a 0-2°C. Se añade cloruro de aluminio (274 g) en porciones a lo largo de 110 minutos a la misma temperatura. Es necesario un enfriamiento ocasional. La mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vierte en hielo/agua (3000 g). La fase orgánica se separó, se lava tres veces con agua (500 g cada una), se seca (sulfato de sodio) y se evapora. Se obtiene 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-fenil)-etanol en forma de aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,1 (s, ancho, 1H); 5,2 (s, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,55 (d, 2H).

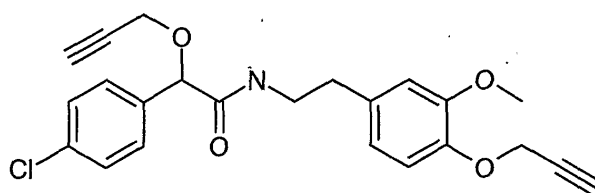
Ejemplo 9: Ácido (4-cloro-fenil) prop-2-iniloxi-acético (Compuesto de fórmula V)



20 A una mezcla de alcohol propargílico (300 g) y 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-fenil)-etanol (501 g) se añade una disolución al 15% (1820 g) de hidróxido de sodio y alcohol propargílico a lo largo de tres horas a 70-75°C. Es necesario un enfriamiento ocasional. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 3 horas. Después de haber separado por destilación la mayor parte del disolvente, el residuo se enfría a temperatura ambiente y se añade agua/acetato de etilo. La fase orgánica se extrae de nuevo con hidróxido sódico 2 M (50 ml). Los extractos alcalinos acuosos reunidos se acidifican (pH <3) por adición de ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se extraen con agua, se secan (sulfato de sodio) y se evaporan. Se obtiene ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (10,4 g) en forma de aceite.

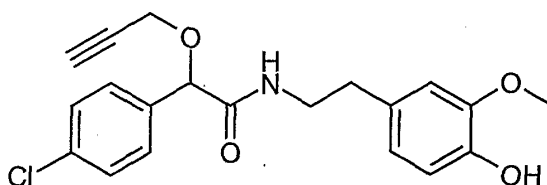
25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,5 (t, 1H); 4,15 (dd, 1H); 4,3 (dd, 1H); 5,2 (s, 1H); 7,3 – 7,5 (m, 4H); 7,2 – 9,5 (s, ancho, 1H).

30 Ejemplo 10: 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3-metoxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxiacetamida (Compuesto de fórmula I)



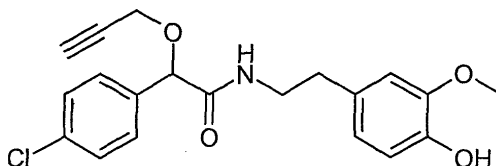
5 A una disolución de 1 mol de 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxiacetamida en 500 ml de tolueno, se añaden 207 g de carbonato de potasio (1,5 moles) y 10 g de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla se calienta a 90°C y se añaden 1,4 mol de cloruro de propargilo en forma de una disolución al 35% en tolueno a lo largo de 30 minutos. Después de 3 horas, la conversión de 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxiacetamida es completa. Para disolver las sales se añaden 500 ml de agua y se separa de la fase del producto tolueno. El tolueno se evapora completamente a 80°C/20 mbar y se reemplaza por metanol. El producto 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3-metoxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxiacetamida se cristaliza en disolución por enfriamiento a 0°C, se filtra y se lava con 200 ml de metanol de 0°C. El producto se seca a 50°C bajo vacío. Se obtienen 315 g de 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3-metoxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxiacetamida con una pureza LC de 98%. Punto de fusión = 94-96°C.

Ejemplo 11: 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida (Compuesto de fórmula II)



15 A una disolución de 1 mol de éster 2-[2-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-acetoxi]etílico del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético ("éster glicólico") en 500 g de clorobenceno (obtenido a partir de 1 mol de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético) se añaden 1,05 mol de 4-(2-amino-etil)-2-metoxi-fenol ("AE-fenol") y 0,3 mol de dietilaminoetanol. La mezcla de reacción se calienta a 90-100°C y el clorobenceno se separa por destilación bajo vacío. Después de agitar durante 3 - 4 horas a 90-100°C, se completa la conversión de éster glicólico. Se añaden 500 g de tolueno y 250 ml de agua. Después de agitar durante 5 minutos a 50 - 70°C se separa la fase acuosa. A la fase en tolueno se añaden 250 ml de agua y el pH se ajusta a 0,5-1,0 con ácido clorhídrico acuoso al 32% para separar AE-fenol y dimetilaminoetanol en exceso. La fase acuosa se separa y a la fase en tolueno de 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida se añaden opcionalmente 20 g de Prolith rapid (agente de blanqueo), se agita durante 30 minutos a 50-60°C y después se filtra. El filtrado de tolueno que contiene el producto 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida con un rendimiento del 92% (por análisis LC) se utiliza directamente en la siguiente etapa. 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida se puede aislar parcialmente por cristalización/filtración de la disolución de tolueno a -10°C con un rendimiento de 224 g (60% del teórico basado en éster glicólico). Punto de fusión = 93-95°C.

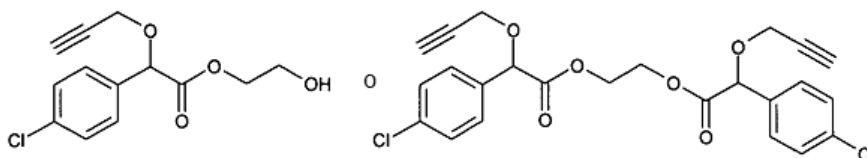
Ejemplo 11a: 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida (Compuesto de fórmula II)



30 A una disolución de 1 mol de éster 2-[2-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-acetoxi]etílico del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético ("éster glicólico") en 500 g de clorobenceno (obtenido a partir de 1 mol de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético) se añaden 1,05 mol de 4-(2-amino-etil)-2-metoxi-fenol ("AE-fenol") y 0,3 mol de dietilaminoetanol. La mezcla de reacción se calienta a 90-100°C y el clorobenceno se separa por destilación bajo vacío. Después de agitar durante 3 - 4 horas a 90-100°C, se completa la conversión de éster glicólico. Se añaden 500 g de tolueno y

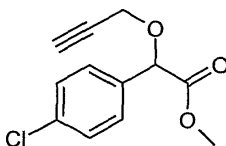
250 ml de agua. Después de agitar durante 5 minutos a 50 – 70°C se separa la fase acuosa. A la fase en tolueno se añaden 250 ml de agua y el pH se ajusta a 0,5-1,0 con ácido clorhídrico acuoso al 32% para separar AE-fenol y dimetilaminoetanol en exceso. La fase acuosa se separa y a la fase en tolueno de 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida se añaden opcionalmente 20 g de Prolith rapid (agente de blanqueo), se agita durante 30 minutos a 50-60°C y después se filtra. Al filtrado de tolueno, se añade una disolución al 12% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o una disolución al 50% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el pH se ajusta a 8,5 – 10,5 para eliminar los subproductos con restos de ácido. La capa orgánica que contiene el producto 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida en un rendimiento del 92% (por análisis LC) se utiliza directamente en la siguiente etapa. 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida se puede aislar parcialmente por cristalización/filtración de la disolución en tolueno a -10°C con un rendimiento de 224 g (60% del teórico basado en éster glicólico). Punto de fusión = 93° - 95°C.

Ejemplo 12: Éster 2-hidroxi-etílico del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético o éster 2-[2-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-acetoxi]etílico del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (Compuesto de fórmula III)



A una disolución de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (1 mol) en 600 g de clorobenceno se añaden 0,75 mol de etilenglicol y 4 g de ácido p-toluenosulfónico y se calienta bajo vacío a reflujo a 90° -100°C. El agua de la reacción se separa del condensado y el clorobenceno se devuelve al reactor. Después de 1 hora la esterificación se ha completado. Al final se separan por destilación 100 g de clorobenceno. La mezcla de reacción contiene una mezcla de mono- y di-ésteres del etilenglicol que se convierten directamente en 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida en la siguiente etapa (Ejemplo 11) sin aislamiento.

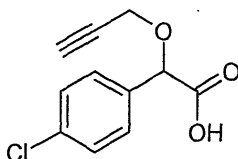
Ejemplo 13: Éster metílico del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (Compuesto de fórmula III)



A una disolución de ácido (4-clorofenil)-prop-2-iniloxi-acético (1 mol) en 500 g de clorobenceno se añaden 2 moles de metanol, 1 mol de éster trimetílico del ácido fórmico y 4 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se calienta a 50 – 60°C y se mantiene durante 2-3 horas hasta completarse la esterificación del ácido (4-clorofenil)-prop-2-iniloxi-acético. Los compuestos de bajo punto de ebullición tales como metanol y formiato de metilo se separan por destilación en vacío a 50-60°C. La disolución del "éster metílico" en clorobenceno se puede convertir directamente en II en la siguiente etapa sin aislamiento. Cuando el disolvente se separa por destilación en vacío, se obtienen 245 g de aceite, que contiene 236 g éster metílico del ácido (4-clorofenil)-prop-2-iniloxi-acético determinado por análisis LC.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,5 (s, HC≡); 3,7 (s, OCH<sub>3</sub>) (4,2 + 4,3 (2d, CH<sub>2</sub>); 5,2 (1s, CH); 7,35 (4H, Ar)

Ejemplo 14: Ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (Compuesto de fórmula V)



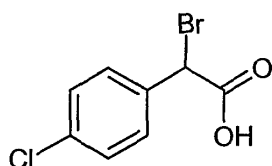
En un reactor agitado se pre-cargan 500 g de clorobenceno, 177-187 g de hidróxido de potasio al 90-95% (3,0 moles) y 112 g de alcohol propargílico (2 moles). A 15 – 20°C se añade una disolución de 1 mol de ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético en 800 g de clorobenceno (o una mezcla de reacción de 1 mol de ácido bromo-(4-clorofenil)acético/cloruro de ácido descrito en el Ejemplo 15a) a través de un embudo de goteo a lo largo de 2 horas.

5 La mezcla de reacción se mantiene durante otras 1-2 horas, hasta haberse completado la conversión de ácido bromo-(4-cloro-fenil)acético. La masa de reacción se diluye con 500 ml de agua y el pH se ajusta a 0,5 con ácido clorhídrico a 35-40°C. La fase acuosa se separa de la fase del producto orgánico y después se separan por destilación en vacío 800 g de clorobenceno a 90 – 100°C. La disolución de clorobenceno restante contiene 218 g de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético mediante análisis de LC (rendimiento = 97% del teórico basado en ácido bromo-(4-cloro-fenil)acético).

10 La disolución de clorobenceno de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético se puede utilizar directamente en la siguiente etapa.

El "ácido propargílico" ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético se puede aislar en parte mediante concentración de una disolución al 50% y cristalización / filtración a 0°C. Se pueden aislar aproximadamente 170 g de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético en una forma cristalizada. Punto de fusión = 69-70°C.

15 Ejemplo 15: Ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético (Compuesto de fórmula VIII)



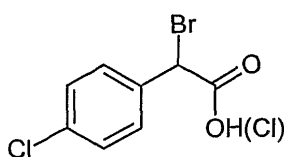
En un reactor agitado con condensador de reflujo (conectado a un depurador cáustico) se pre-cargan 171 g de ácido 4-clorofenil-acético en 750 g de clorobenceno y se añaden 41 g de tricloruro de fósforo (0,3 moles). La mezcla se calienta a 100-110°C y se añaden en 1 hora a través de un embudo de goteo 280 g de bromo (1,75 moles). La mezcla de reacción se agita durante otros 3-4 horas a 110-115°C hasta haberse completado la conversión del ácido 4-clorofenil-acético (control por LC). La mezcla de reacción se enfría a 50°C y se añaden 100 ml de agua. El exceso de bromo se destruye por adición de disolución de NaHSO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se ajusta a pH 1 con disolución acuosa de NaOH y luego la fase del producto orgánico se separa de la fase acuosa. La fase en clorobenceno contiene 237 g de ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético mediante análisis de LC (rendimiento = 95% del teórico basado en ácido 4-clorofenilacético). El "bromoácido" ácido bromo-(4-cloro-fenil)acético se puede aislar en parte por concentración a una disolución al 50% y cristalización / filtración a 0°C. Se pueden aislar aproximadamente 200 g de ácido bromo-(4-cloro-fenil)acético en una forma cristalizada. Punto de fusión = 92-93°C.

20

25

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5,3 (s, 1H); 7,4 (4H, Ar); 9,7 (1H, OH)

Ejemplo 15a: Ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético (Compuesto de fórmula VIII)



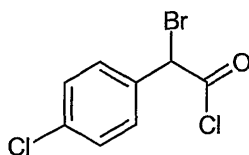
En un reactor agitado con condensador de reflujo (conectado a un depurador cáustico) se pre-cargan 171 g de ácido 4-clorofenil-acético en 400 g de clorobenceno y se calienta a 105°C. En el espacio de 30 minutos se añaden 42 g de cloruro de tionilo a 105-110°C para formar parcialmente el cloruro de ácido. A la mezcla de reacción se añaden 256 g de bromo (1,6 moles) en el espacio de 90 minutos a 105-108°C. La mezcla de reacción se agita durante otras 2-3 horas a 105-108°C hasta haberse completado la conversión del ácido 4-clorofenil-acético (control por HPLC). El bromo en exceso se separa por destilación en forma de una mezcla de bromo/clorobenceno a 90°C hasta alcanzar un vacío de 250 mbar y el color de la mezcla de reacción ha cambiado de pardo a amarillo. El destilado de bromo se puede reutilizar en la siguiente tanda. La mezcla de reacción, que contiene una mezcla de ácido bromo-(4-clorofenil)acético y cloruro de ácido se diluye con clorobenceno hasta un peso de 800 g y directamente se puede convertir en ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético de acuerdo con el Ejemplo 14.

30

35

40

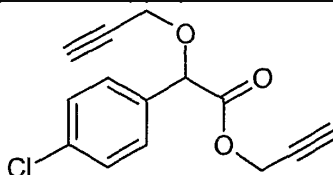
Ejemplo 16: Cloruro de bromo-(4-cloro-fenil)-acetilo (Compuesto de fórmula XIII)



5 En un reactor agitado con condensador de reflujo (conectado a un depurador cáustico) se pre-cargan 171 g de ácido 4-clorofenil-acético (1 mol) en 600 g de tolueno y 7 g de dimetilformamida. La mezcla se calienta a 50°C y se introducen 125 g de fosgeno debajo de la superficie a lo largo de 2- 3 horas. El tolueno se separa por destilación completamente en vacío y al residuo de cloruro de ácido 4-clorofenil-acético se añaden 226 g de bromo a 90°C en el espacio de 1-2 horas. Para la conversión completa, la mezcla de reacción se agita durante otra hora y luego se aplica vacío para separar el exceso de bromo. El residuo de color naranja de 290 g contiene aproximadamente 260 g de cloruro de ácido 4-clorofenil-bromoacético (97% del teórico, basado en el ácido 4-clorofenil-acético), determinado como derivado de éster metílico mediante análisis por GC.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5,7 (s, 1H); 7,4 (s, 4H, Ar)

Ejemplo 17: Éster prop-2-inílico del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (Compuesto de fórmula III)



15 A una mezcla de 70 ml de alcohol propargílico y 35 ml de N-etil-diisopropilamina se añaden 14 g de cloruro de bromo-(4-clorofenil)acetilo en el espacio de 15 minutos a 0-5°C para formar un compuesto de fórmula VII. Luego se calienta la mezcla de reacción a 60°C y se agita a esta temperatura durante 8 horas para dar el compuesto anterior de fórmula (III). La mezcla de reacción se descarga en 400 ml de hielo/agua. El pH se ajusta a 3 con ácido clorhídrico y el producto se extrae 3 veces con 100 ml de dietiléter. Los extractos reunidos se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evapora a 50°C en vacío. Residuo 12 g de aceite de color parduzco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,45 + 2,55 (2s,  $\text{HC}\equiv$ ); 4,2 + 4,7 (2q,  $\text{CH}_2$ ); 5,3 (1s, CH); 7,4 (4H, Ar)

20 Ejemplo 18: 4-(1-hidroxiacetonitrilo)-2-metoxi-fenol (Compuesto de fórmula (IVA))

25 **A1.** En un matraz de 1 litro de fondo redondo se suspendieron 80 g (0,52 eq.) de 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (compuesto (IVB), vainillina) en 135 g de agua a 5°C. A lo largo de 2 horas se alimentaron 90 g (0,64 eq.) de una disolución al 35% de cianuro de sodio y 78 g (0,68 eq.) de ácido clorhídrico al 32% en paralelo controlando el pH a 6,5 y la temperatura a 5°C. Al final de la alimentación, la suspensión se agitó durante 6-8 horas a pH 6,5 y 5°C para completar la conversión de la reacción. Subsecuentemente, el pH se ajustó a 1-2 con HCl al 32%, seguido de la adición de 160 g metil-terc.-butil-éter (MTBE) para extraer la cianhidrina en el disolvente orgánico. La mezcla de dos capas se agitó a temperatura ambiente durante hasta 1 hora. Después de parar el agitador para permitir la separación de capas, la capa acuosa inferior se separó y a la capa de MTBE se añadieron 0,8 g (0,01 eq.) de ácido cloroacético para estabilizar la cianhidrina antes del intercambio de disolvente. La disolución de MTBE se destiló a presión reducida a 40-60°C (100-500 mbar) proporcionando 93 g (rendimiento químico de 94% aislado) de compuesto (IVA) en forma de un residuo de aceite de color amarillo o cristalino.

35 **A2.** En un matraz de 1 litro de fondo redondo se suspendieron 100 g (0,64 eq.) de 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (compuesto (IVB), vainillina) en 165 g de agua a temperatura ambiente. Posteriormente, la suspensión resultante se enfría bajo buena agitación a 15°C y después se agita durante 30 min. Después, 130 g (0,8 eq.) de una disolución de cianuro de sodio al 30% y 130 g (0,4 eq.) de ácido sulfúrico al 30% se alimentan en paralelo durante 4-6 h controlando el pH a 6,0 hasta 6,5 y la temperatura a 15°C. Al final de la co-adición, se deja que la masa de reacción se agite hasta que tenga lugar la cristalización del producto, a partir de entonces la suspensión se agita durante 2 horas a pH 6,5 y 15°C para completar la conversión de la reacción. Posteriormente, el pH se ajusta a  $\leq 1,5$  con la adición de aprox. 2 g de ácido sulfúrico al 30%, seguido de la adición de 170 g de metil-terc.-butil-éter (MTBE). El producto se extrae en la capa orgánica bajo agitación durante 1 h a 25-30°C. Después de parar el agitador para permitir la separación de capas, la capa acuosa inferior se separa y a la capa de MTBE se añade 1 g (0,01 eq.) de ácido cloroacético para estabilizar la cianhidrina antes del intercambio de disolvente. La disolución de MTBE se separa entonces por destilación bajo presión reducida a 40-60°C (100-500 mbar), proporcionando 112 g

(rendimiento químico de 96% aislado) de compuesto (IVA) en forma de un residuo de aceite de color amarillo o cristalino.

5 **A3** En un matraz de 1 litro de fondo redondo se suspendieron 160 g (1,03 eq.) de 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (compuesto (IVB), vainillina) en 160 g de agua a temperatura ambiente. Posteriormente se añaden 4 g de metil-terc.-butil-éter (MTBE) y la suspensión resultante se enfría bajo buena agitación a 15°C. El pH se ajusta entonces a 7,0 hasta 7,5 mediante la adición de aprox. 4g de NaOH al 10%. A continuación, se alimentan 85 g (1,26 eq.) de disolución acuosa de HCN al 40% a la suspensión agitada de vainillina/agua a lo largo de 30-60 min. Al final de la adición de HCN (si se requiere) el pH se ajusta a 6,5 con ácido sulfúrico al 20% o NaOH al 10%. La masa de reacción se aclara rápidamente y luego se dejó en agitación durante 3 h a 15°C y a pH 6,0 hasta 6,5. Habitualmente, durante el período de agitación el producto comienza a cristalizar en una disolución transparente - una vez que ha tenido lugar la cristalización se deja la suspensión en agitación durante 1-2 h para completar la conversión de la reacción.

10 Posteriormente, el pH se ajusta a  $\leq 1,5$  con la adición de aprox. 3 g de ácido sulfúrico al 20%, seguido de la adición de 170 g de metil-terc.-butil-éter (MTBE). El producto se extrae en la capa orgánica bajo agitación durante 1 h a 25-30°C. Después de parar el agitador para permitir la separación de capas, la capa acuosa inferior se separa y a la capa de MTBE se añade 1 g (0,01 eq.) de ácido cloroacético para estabilizar la cianhidrina antes del intercambio de disolvente. La disolución de MTBE se separa entonces por destilación bajo presión reducida a 40-60°C (100-500 mbar), proporcionando 180 g (rendimiento químico de 96% aislado) de compuesto (IVA) en forma de un residuo de aceite de color amarillo o cristalino.

20 B. Un matraz de fondo redondo de 50 ml se equipó con un agitador mecánico, termómetro, condensador, depurador de gas de ventilación (1:1 NaOCl:NaOH), y una atmósfera inerte. Se preparó una disolución de HCN en tetrahidrofurano (THF) (17% p/p) antes de este experimento por métodos conocidos de la bibliografía. Hidróxido de potasio (0,026 g, 0,02 eq.) y disolución de cianuro de hidrógeno en THF (5,02 ml, 1,5 eq.) se cargaron en el reactor, seguido de una carga adicional de THF (5 ml). Vainillina (3,07 g) se disolvió en THF (5 ml) y se cargó en el reactor agitado a lo largo de varios minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas (pequeña cantidad de sólido de color blanco en un líquido de color amarillo pálido), y después se analizó por HPLC cuantitativa para determinar el rendimiento. Conversión de 90%; rendimiento del 83%.

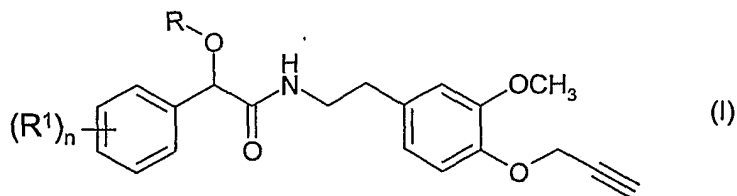
25 C. A un matraz que contiene 8,5 g de cianhidrina acetona (1 eq.) se añadieron 15,2 g de vainillina (1 eq.) en porciones a lo largo de 1 h. Después de agitar durante 1 h, se añadieron 0,8 ml de disolución acuosa de cianuro de sodio al 35% (0,05 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 días antes del enfriamiento brusco mediante la adición de 75 g metil-terc.-butil-éter (MTBE) y agua 9 g. El análisis de la capa orgánica por HPLC indicó la formación de cianhidrina de vainillina en un rendimiento del 36%, siendo la vainillina que no había reaccionado el único otro componente visible.

Ejemplo 19: 4-aminoetil-2-metoxi fenol (Compuesto de fórmula IV a través del compuesto intermedio IVA")

35 A un reactor de presión de 300 ml se añadieron 30 ml de metanol y 31.1 g de ácido sulfúrico al 98% (1,41 eq.). Se añadió una suspensión de 3,8 g de catalizador de paladio al 5% sobre carbón vegetal (0,004 eq.) en 10 ml de metanol, seguido de un lavado con 10 ml de metanol. Con el reactor bajo una presión de hidrógeno de 5 bares y manteniendo al mismo tiempo una temperatura de 20-25°C, se alimentaron 100 g de disolución de cianhidrina vainillina al 40% en metanol (1 eq de cianhidrina vainillina) a lo largo de 4 h, seguido de un lavado con 15 ml de metanol. Después de 20 minutos de agitación, la presión se alivió y se añadieron 75 ml de agua. Esta mezcla se agitó a 45°C para disolver el producto y luego se separó por filtración el catalizador. La torta de catalizador se lavó con 3 x 25 ml de agua y estos lavados se reunieron con las aguas madre para dar una disolución de producto de 315 g, que contenía 10,0% de AE-fenol por HPLC (86% de rendimiento).

REIVINDICACIONES

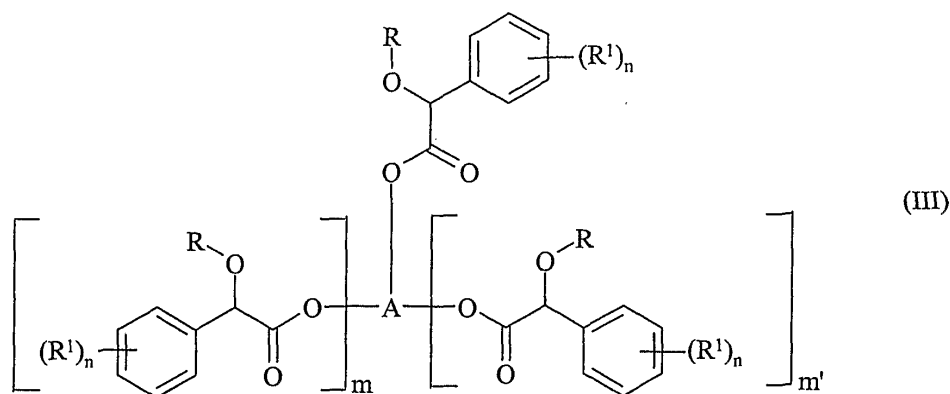
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde:

- 5 R es un grupo alquínilo;  
 R<sup>1</sup> es alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, fenilo y fenilalquilo, siendo posible, a su vez, que todos los grupos precedentes porten uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes; alcoxi; alquénilo; alquínilo; alcoxialquilo; haloalcoxi; alquiltio; haloalquiltio; alquilsulfonilo; formilo; alcanoílo; hidroxilo; halógeno; ciano; nitro; amino; alquilamino; dialquilamino; carboxilo; alcoxycarbonilo; alquéniloxicarbonilo; o alquíniloxicarbonilo; y
- 10 n es un número entero de 0 a 3, comprendiendo dicho procedimiento:

(i) la reacción de un compuesto de fórmula (III)

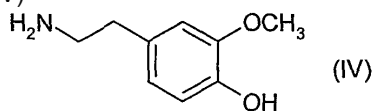


en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se ha indicado antes para el compuesto de fórmula (I);

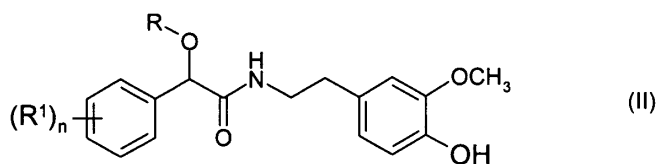
- 15 m y m' son independientemente 0 ó 1, y cuando cualquiera de m y m' es 0, el otro es 1, y A es un grupo alcanodiilo, alquénodiilo o alquínodiilo que contiene al menos dos átomos de carbono (y adecuadamente que tiene hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquil C<sub>1-4</sub>-amino o ciano; o m y m' son ambos 1, A es un grupo alcanotriilo, alquénotriilo o alquínotriilo que contiene al menos tres átomos de carbono (y de manera adecuada que tiene hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquil C<sub>1-4</sub>-amino o ciano;

20 y en donde si el grupo A contiene tres o más átomos de carbono, uno o más de los átomos de carbono pueden estar cada uno opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno, con la condición de que haya al menos un átomo de carbono entre cualquiera de dos átomos de oxígeno en la molécula,

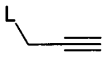
25 con un compuesto de fórmula (IV)



para dar un compuesto de fórmula (II)

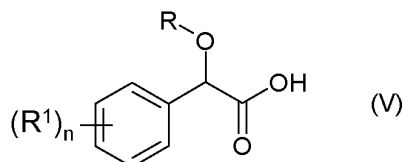


en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se ha indicado anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y

- (ii) la reacción del compuesto de fórmula (II) con , en donde L es un grupo lábil, para dar el compuesto de fórmula (I).

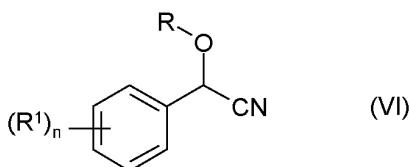
2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se prepara un compuesto de fórmula (III), mediante un procedimiento, que comprende

- 5 (a) la esterificación de un compuesto de fórmula (V)

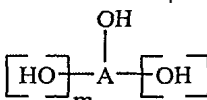


en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se indica para el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1;

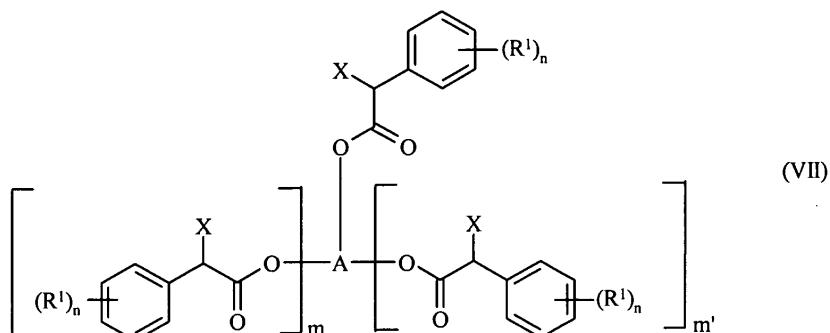
- (b) reacción de un compuesto de fórmula (VI)



10 en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se indica para el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, con

- (c) un alcohol de fórmula , en donde A, m y m' son como se indica para el compuesto de fórmula (III) de la reivindicación 1; o

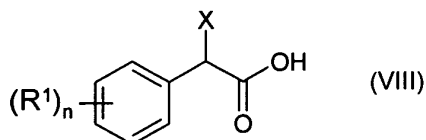
- reacción de un compuesto de fórmula (VII)



15 en donde R<sup>1</sup>, m, m', n y A son como se indica para el compuesto de fórmula (III) de la reivindicación 1 y X es un grupo lábil, con un alcohol R-OH, en donde R es como se indica para el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se prepara el compuesto de fórmula (V), mediante un procedimiento, que comprende

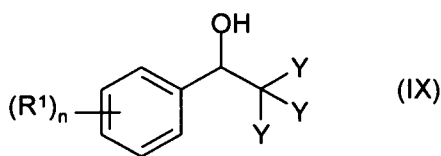
- 20 (a) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



25 en donde R<sup>1</sup>, n y X son como se indica para un compuesto de fórmula (VII) de la reivindicación 2, con un alcohol R-OH, en donde R es como se indica para un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1; o

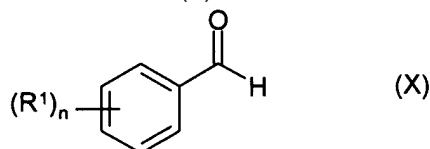
- (b) la reacción de un compuesto de fórmula (IX)





5 en donde R<sup>1</sup> y n son como se indica anteriormente para un compuesto de fórmula (VIII) y cada uno de los Y pueden ser iguales o diferentes y es un grupo alcoxi o halógeno, con un alcohol R-OH, en donde R es como se indica anteriormente para un compuesto de fórmula (I), en presencia de una base; o

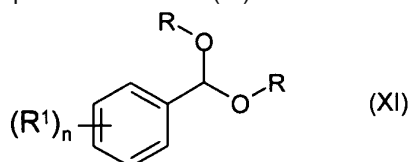
(c) la reacción de un compuesto de fórmula (X)



10 en donde R<sup>1</sup> y n son como se indica anteriormente para un compuesto de fórmula (I), con un alcohol R-OH, en donde R es como se indica anteriormente para un compuesto de fórmula (I), y un trihalometano y en presencia de una base.

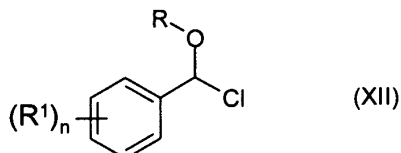
4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se prepara el compuesto de fórmula (VI), mediante un procedimiento, que comprende

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (XI)



15 en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se indica para un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, con un agente cianante; o

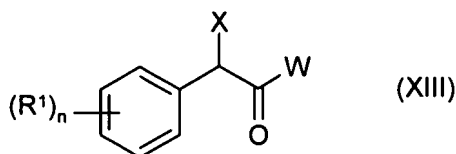
(b) (i) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un agente clorante para dar un compuesto de fórmula (XII)



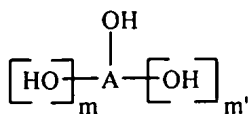
20 en donde R, R<sup>1</sup> y n son como se indica para un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, (ii) seguido de reacción del compuesto de fórmula (XII) con un agente cianante.

5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se prepara el compuesto de fórmula (VII), mediante un procedimiento, que comprende

la reacción de un compuesto de fórmula (XIII)



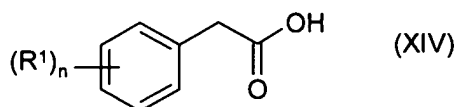
25 en donde R<sup>1</sup>, n y X son como se indica para un compuesto de fórmula (VII) de la reivindicación 2 y W es halógeno,



con un alcohol de fórmula en donde m, m' y A son como se indica para un compuesto de fórmula (III) de la reivindicación 1.

6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que se prepara el compuesto de fórmula (VIII), mediante un procedimiento, que comprende

(i) la halogenación de un compuesto de fórmula (XIV)

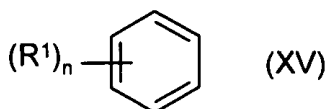


5 en donde  $R^1$  y n son como se indica para un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que se prepara el compuesto de fórmula (IX), mediante un procedimiento, que comprende:

(i) (a) la adición de un anión trihalometano a un compuesto de fórmula (X) tal como se indica en la reivindicación 3; o

10 (b) la adición de un trihaloacetaldehído a un compuesto de fórmula (XV)



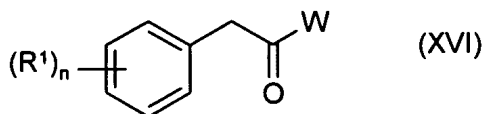
en donde  $R^1$  y n son como se indica para un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se prepara el compuesto de fórmula (XI), mediante un procedimiento, que comprende:

15 (i) la reacción de un compuesto de fórmula (x) de acuerdo con la reivindicación 3, con un alcohol R-OH, en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (XI) de acuerdo con la reivindicación 4.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que se prepara el compuesto de fórmula (XIII), mediante un procedimiento, que comprende:

(i) la halogenación de un compuesto de fórmula (XVI)



20 en donde  $R^1$ , W y n son como se indica para un compuesto de fórmula (XIII) de la reivindicación 5, para dar un compuesto de fórmula (XIII) tal como se indica en la reivindicación 5.

10. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R es etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, 1-metil-2-butinilo, hex-1-inilo, 1-etil-2-butinilo u oct-1-inilo.

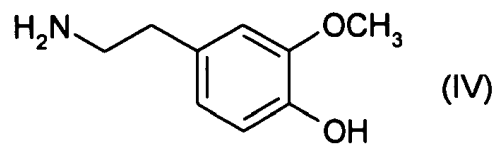
25 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R es prop-2-inilo.

12. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que  $R^1$  es 4-cloro, 4-bromo, 3,4-dicloro, 4-cloro-3-fluoro, 3-cloro-4-fluoro, 4-metilo, 4-etilo, 4-propargiloxi, 3-metilo, 4-fluoro, 4-etenilo, 4-etinilo, 4-propilo, 4-isopropilo, 4-terc-butilo, 4-etoxi, 4-etiniloxi, 4-fenioxo, 4-metiloxi, 4-metilsulfonilo, 4-ciano, 4-nitro, 4-metoxicarbonilo, 3-bromo, 3-cloro, 2-cloro, 2,4-dicloro, 3,4,5-tricloro, 3,4-difluoro, 3,4-dibromo, 3,4-dimetoxi, 3,4-dimetilo, 3-cloro-4-ciano, 4-cloro-3-ciano, 3-bromo-4-metilo, 4-metoxi-3-metilo, 3-fluoro-4-metoxi, 4-cloro-3-metilo, 4-cloro-3-trifluorometilo, 4-bromo-3-cloro, 4-trifluorometilo, 4-trifluorometoxi, 4-metoxi.

30 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que  $R^1$  es 4-cloro.

14. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que n es 1.

35 15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula (III) tal como se indica en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IV)



16. Un compuesto intermedio de fórmula (II), (III) o (XII) tal como se indica en las reivindicaciones 1, 1 y 4, respectivamente.
17. Un compuesto intermedio de fórmula (VI) tal como se indica en la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es halo.
- 5 18. Un compuesto intermedio de fórmula (XI) tal como se indica en la reivindicación 4, en donde R<sup>1</sup> es 4-cloro.
19. Un compuesto intermedio de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R<sup>1</sup> es halo.
20. Un compuesto intermedio de acuerdo con la reivindicación 17 ó 19, en donde R<sup>1</sup> es 4-cloro.

Figura 1: Esquema de Reacción para la Preparación de Compuesto (I)

