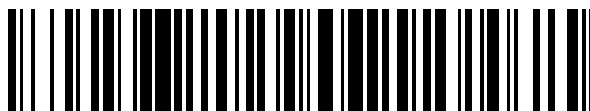


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 806**

51 Int. Cl.:

C07C 209/04 (2006.01)

C07C 209/08 (2006.01)

C07C 211/29 (2006.01)

C07C 209/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014 PCT/EP2014/076822**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086490**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14808633 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 3080070**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de bencilaminas disustituidas halogenadas, particularmente dialquibencilaminas halogenadas**

30 Prioridad:

11.12.2013 EP 13196718

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

22.01.2018

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SEEBA, JOHANN;
SCHLEGEL, GÜNTER;
LITTMANN, MARTIN;
WARSITZ, RAFAEL y
FORD, MARK JAMES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 650 806 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 preparación de bencilaminas disustituidas halogenadas, particularmente dialquilbencilaminas halogenadas

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de bencilaminas disustituidas halogenadas, en particular dialquilbencilaminas halogenadas.

La preparación de dialquilbencilaminas halogenadas se conoce a partir del estado de la técnica. Por ejemplo, el documento WO 2012/139561 A1 describe un proceso para la preparación de aminas aromáticas o heteroaromáticas partir de los correspondientes haluros de arilo y heteroarilo o sulfonatos en presencia de un catalizador y una base.

10 El documento US 2007/0073086 A1 describe un proceso para la preparación de difenilaminas en donde los haluros de arilo se hacen reaccionar con aminas aromáticas en presencia de un disolvente orgánico, hidróxido de metal alcalino y un catalizador de transferencia de fase.

Del mismo modo, el documento US 3.646.147 P describe un procedimiento para la preparación de aminas terciarias en donde se hacen reaccionar cloruros de alquilo con aminas primarias en presencia de yoduros de metal alcalino como catalizadores.

15 El documento WO 2008/125592 A1 asimismo divulga un procedimiento para preparar ésteres o-clorometilfenilgloxílicos. Este documento describe la síntesis de 2-clorobencilmorfolina en donde se añade la morfolina a una solución de cloruro de 2-clorobencilo en tolueno y solución de hidróxido de sodio acuoso al 15%.

20 El documento EP 0 034 425 A1 describe un proceso para la preparación de aminas terciarias en donde a partir de una mono o diamina secundaria, se arila dicha amina a través de una condensación de Ullmann con un compuesto di-yodo-arilo en presencia de un catalizador de cobre.

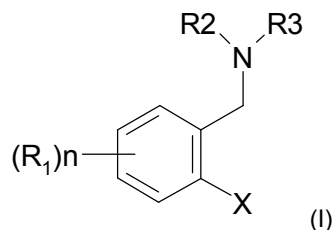
El documento WO 2013/017611 A1 divulga igualmente un proceso para la preparación de N,N-dialquilbencilaminas. Este proceso comprende la reacción de dimetilamina y cloruro de 2-clorobencilo en una relación molar de 3:1 o mayor.

25 Las desventajas de los procesos descritos en el estado de la técnica incluyen el uso de catalizadores costosos o el uso de un gran exceso de aminas secundarias lo que implica la eliminación costosa e inconveniente de la amina.

El problema abordado por la presente invención era por tanto el de proporcionar un nuevo procedimiento para preparar bencilaminas disustituidas halogenadas, en particular dialquilbencilaminas halogenadas, en donde el uso de catalizadores no es necesario, la mezcla de reacción no comprende un exceso de la amina secundaria y, sin embargo se puede obtener el producto final con una alta pureza y rendimiento.

30 Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que a pesar de una relación molar menor entre haluro de bencilo y amina disustituida, en particular dialquilamina, el proceso de acuerdo con la invención produce rendimientos de no menos del 95% y una pureza para el producto final del 99%. Dicho proceso de dispensa por otra parte con la recuperación de la amina.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (I)



35 donde

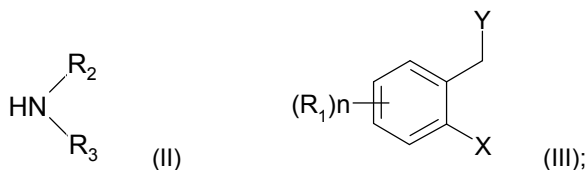
R_1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, preferiblemente hidrógeno;

40 R_2, R_3 son cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, lo más preferiblemente metilo o etilo,

45 X es cloro o bromo, preferiblemente cloro y

n es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 0;

caracterizado porque comprende cargar inicialmente como medio de reacción un hidróxido de metal alcalino en una concentración de 20% a 50%, preferiblemente de 25% a 45%, más preferiblemente del 30% al 40%, posteriormente hacer reaccionar en una primera etapa A) los compuestos (II) y (III)



5

donde

R₁, R₂, R₃ y X son como se definió anteriormente y es cloro, bromo, yodo, un alquilsulfonato (-OSO₂-alquilo, preferiblemente -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃) o un arilsulfonato (-OSO₂-arilo, preferiblemente -OSO₂Ph, -OSO₂PhMe), preferiblemente cloro o bromo, más preferiblemente cloro;

10

en una relación molar de 0,9 a 2,5, preferiblemente de 1 a 2, más preferiblemente 1,1 a 1,3, y añadir a la mezcla de reacción en una segunda etapa B) de 0 a 9 moles de agua, preferiblemente de 1 a 5 mol, más preferiblemente de 1 a 3 mol, con base en 1 mol del compuesto de Fórmula (III), y posteriormente separar la fase acuosa del producto.

15

Es generalmente preferible llevar a cabo la etapa A) en ausencia de un disolvente orgánico. Es particularmente preferible llevar a cabo ambas etapas A) y B) del procedimiento de acuerdo con la invención en ausencia de un disolvente orgánico.

La temperatura de reacción del proceso de acuerdo con la invención está entre -20°C y 70°C, preferiblemente entre 0°C y 65°C, más preferiblemente entre 20°C y 60°C.

20

El proceso de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo a una presión de reacción de 0,1 bar a 32 bar, preferiblemente de 0,5 a 10 bar, más preferiblemente de 0,9 bar a 1,5 bar.

Es muy particularmente preferido cuando el compuesto de Fórmula (I) es 2-cloro-N, N-dimetilbencilamina.

Es muy particularmente preferido cuando el compuesto de Fórmula (II) empleado es dimetilamina, preferiblemente como una solución acuosa del 35% al 45%, más preferiblemente como una solución acuosa al 40%.

Es muy particularmente preferido cuando el compuesto de Fórmula (III) es cloruro de 2-clorobencilo.

25

Los hidróxidos de metales alcalinos útiles son el hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, siendo preferido el hidróxido de sodio.

Es preferible cuando la etapa A) del procedimiento de acuerdo con la invención comprende la adición de los compuestos de Fórmulas (II) y (III) a la solución acuosa de hidróxido sódico cargada inicialmente sobre 0,2 a 6 h. Es igualmente posible e igualmente preferible añadir inicialmente los compuestos de Fórmula (II) a la solución acuosa de hidróxido de sodio y posteriormente medir los compuestos de Fórmula (III) en la mezcla resultante.

30

También es posible que la etapa A) comprenda cargar inicialmente el compuesto de Fórmula (III) y solución acuosa de hidróxido de sodio y añadir un compuesto de Fórmula (II) a la mezcla resultante.

Es preferible cuando al completar la adición de los compuestos de Fórmulas (II) y (III) en la etapa A) del procedimiento de acuerdo con la invención, la mezcla reaccione posteriormente durante 1 a 24 h, preferiblemente 4 a 18 h, más preferiblemente 6 a 12 h.

35

Si es necesario, la adición de agua en la etapa B) del procedimiento de acuerdo con la invención puede ser seguida por una etapa C) de purificación. Esta comprende la adición a la mezcla de reacción de un disolvente orgánico en una relación molar de disolvente a producto bruto de 1:1 a 1:50, preferiblemente de 1:5 a 1:20, más preferiblemente de 1:5 a 1:10. Es particularmente preferible cuando esto comprende ajustar el pH del medio de reacción a un valor (RT) entre 0 y 2 por adición de ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, más preferiblemente ácido clorhídrico. Esto es seguido de la eliminación de la fase orgánica, en donde la fase acuosa se mezcla con un disolvente orgánico y la relación molar entre el disolvente y el producto bruto es de 10:1 a 1:50, preferiblemente de 5:1 a 1:10, más preferiblemente de 2:1 a 1:2. Aquí, el pH se ajusta a un valor (RT) entre 11 y 14 por adición de una base, preferiblemente solución acuosa de hidróxido de sodio. La fase acuosa es posteriormente removida.

45

Una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención comprende la etapa C) de purificación.

- Una etapa D) adicional comprende remover el disolvente orgánico del producto, preferiblemente por medio de destilación. Cuando se ha omitido la etapa C), se puede utilizar un disolvente para la etapa D), siendo dicho disolvente removido de nuevo en la destilación. La destilación en el procedimiento de acuerdo con la invención sirve únicamente para eliminar el agua residual, cualquier cantidad residual de disolvente orgánico y cantidades residuales del compuesto de Fórmula (II). El compuesto (I) en sí mismo no se destila. Dicho compuesto (I) se obtiene con alta pureza, una vez se ha llevado a cabo la etapa D).
- Es preferible cuando el procedimiento de acuerdo con la invención comprende las etapas A), B) y D). Es particularmente preferible cuando comprende las etapas A), B), C) y D).
- Los disolventes orgánicos útiles incluyen disolventes apolares, por ejemplo tolueno, metilciclohexano o éter metil-terc-butílico. Se prefiere tolueno.
- El procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo tanto de forma continua como discontinua, siendo preferido el procedimiento de forma discontinua.
- El modo continuo se puede llevarse a cabo utilizando un reactor tubular para la etapa A), por ejemplo. De acuerdo con la invención, se hace pasar continuamente hidróxido de sodio a través del tubo y luego se mezcla con él el compuesto de Fórmula (II) utilizando una boquilla o mezclador estático, por ejemplo. Se efectúa posteriormente la adición dosificada más adelante del compuesto de Fórmula (III). La adición se puede efectuar también en una pluralidad de puntos en el reactor a través de la adición de corrientes menores. Se necesita establecer aquí una velocidad de flujo suficiente en el reactor tubular con el fin de lograr una mezcla completa de las fases.
- Se efectúa posteriormente la etapa B) como para el proceso discontinuo o también en un proceso continuo. En el proceso continuo de la etapa B), se añade continuamente agua en el extremo anterior del reactor tubular. Aquí, el reactor tubular puede tener opcionalmente un reactor tubular adicional conectado más abajo del mismo. La separación de fases puede llevarse a cabo, por ejemplo, con un separador de fase continua. Alternativamente, la adición de agua y la separación de fases puede efectuarse en un aparato mezclador-sedimentador.
- Esto puede ser seguido por la etapa C). Esta puede una vez más efectuarse de manera discontinua o puede realizarse de forma continua con una pluralidad de aparatos mezcladores- sedimentadores.
- Esto puede ser seguido por la etapa D). Aquí también, la destilación puede llevarse a cabo de forma discontinua o en forma de una destilación continua.
- Es igualmente posible y preferible llevar a cabo el proceso de acuerdo con la invención de un modo continuo en una cascada de tanque con agitación. Aquí, la solución acuosa de hidróxido de sodio y el compuesto de Fórmula (II) se mezclan en un tanque con agitación y se transfiere la mezcla en forma continua a un segundo tanque con agitación. El compuesto de Fórmula (III) se mezcla continuamente en dicha mezcla en el segundo tanque con agitación. Posteriormente se pasa la mezcla a través de tanques con agitación adicionales con el fin de completar la reacción. Es posible utilizar 1 hasta n tanques conectados con agitación donde n es 20, n es preferiblemente 1 a 10, más preferiblemente 1 a 3. También es posible mezclar continuamente la solución acuosa de hidróxido de sodio y los compuestos de Fórmulas (II) y (III) con la solución acuosa de hidróxido de sodio juntos en el primer tanque con agitación y posteriormente transferir la mezcla en 1 a n tanques más con agitación.
- Se elabora luego la mezcla en la etapa B) como se ha descrito anteriormente en este documento, ya sea de manera continua o discontinua. Se pueden repetir las etapas C) y D) o cualquiera de las dos etapas. Estas etapas se pueden llevarse a cabo como se describió anteriormente en este documento ya sea de forma continua o discontinua.
- La alta pureza de los compuestos de Fórmula (I) que pueden obtenerse mediante el procedimiento de acuerdo con la invención hace que sea posible usar dichos compuestos en reacciones de metalación, por ejemplo reacciones de Grignard, directamente y sin purificación adicional.
- Las definiciones de los símbolos dados en las fórmulas anteriores comprenden términos colectivos que representan generalmente los siguientes sustituyentes:
- Alquilo:** radicales hidrocarbonados, de cadena recta o ramificada, saturada que tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 3, átomos de carbono, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo. Esta definición también se aplica a alquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, etc., a menos que se defina en otro lugar, por ejemplo alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilo o haloalquiltio. Cuando el alquilo está en el extremo de un sustituyente de material compuesto como en alquilocicloalquilo por ejemplo, la parte del sustituyente compuesto al inicio, por ejemplo el cicloalquilo, puede ser mono o polisustituido en forma idéntica o diferente e independientemente por alquilo. Lo mismo también aplica a los sustituyentes combinados en los que los otros

radicales, por ejemplo alqueniilo, alquinilo, hidroxilo, halógeno, formil etc., están en el extremo.

Alqueniilo: radicales hidrocarbonados, de cadena recta o ramificada, insaturada que tiene 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono tal como etenilo, 1-propeniilo, 2-propeniilo, 1-metileteniilo, 1-buteniilo, 2-buteniilo, 3-buteniilo, 1-metil-1-propeniilo, 2-metil-1-propeniilo, 1-metil-2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 1-penteniilo, 2-penteniilo, 3-penteniilo, 4-penteniilo, 1-metil-1-buteniilo, 2-metil-1-buteniilo, 3-metil-1-buteniilo, 1-metil-2-buteniilo, 2-metil-2-buteniilo, 3-metil-2-buteniilo, 1-metil-3-buteniilo, 2-metil-3-buteniilo, 3-metil-3-buteniilo, 1,1-dimetil-2-propeniilo, 1,2-dimetil-1-propeniilo, 1,2-dimetil-2-propeniilo, 1-etil-1-propeniilo, 1-etil-2-propeniilo, 1-hexeniilo, 2-hexeniilo, 3-hexeniilo, 4-hexeniilo, 5-hexeniilo, 1-metil-1-penteniilo, 2-metil-1-penteniilo, 3-metil-1-penteniilo, 4-metil-1-penteniilo, 1-metil-2-penteniilo, 2-metil-2-penteniilo, 3-metil-2-penteniilo, 4-metil-2-penteniilo, 1-metil-3-penteniilo, 2-metil-3-penteniilo, 3-metil-3-penteniilo, 4-metil-3-penteniilo, 1-metil-4-penteniilo, 2-metil-4-penteniilo, 3-metil-4-penteniilo, 4-metil-4-penteniilo, 1,1-dimetil-2-buteniilo, 1,1-dimetil-3-buteniilo, 1,2-dimetil-1-buteniilo, 1,2-dimetil-2-buteniilo, 1,2-dimetil-3-buteniilo, 1,3-dimetil-1-buteniilo, 1,3-dimetil-2-buteniilo, 1,3-dimetil-3-buteniilo, 2,2-dimetil-3-buteniilo, 2,3-dimetil-1-buteniilo, 2,3-dimetil-2-buteniilo, 2,3-dimetil-3-buteniilo, 3,3-dimetil-1-buteniilo, 3,3-dimetil-2-buteniilo, 1-etil-1-buteniilo, 1-etil-2-buteniilo, 1-etil-3-buteniilo, 2-etil-1-buteniilo, 2-etil-2-buteniilo, 2-etil-3-buteniilo, 1,1,2-trimetil-2-propeniilo, 1-etil-1-metil-2-propeniilo, 1-etil-2-metil-1-propeniilo y 1-etil-2-metil-2-propeniilo. Esta definición también se aplica a alqueniilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo haloalqueniilo etc., salvo lo que se defina en otra parte;

Alcoxi: radicales alquiloxi, alqueniiloxi o alquiniloxi saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 preferiblemente 1 y a 3 átomos de carbono, por ejemplo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi o alqueniiloxi de 1 a 6 átomos de carbono tal como but-3-en-1-iloxi y aliloxi o alquiniloxi de 1 a 6 átomos de carbono tal como prop-2-in-1-iloxi, but-2-in-1-iloxi, pent-2-in-1-iloxi, but-3-in-1-iloxi. Esta definición también se aplica a alcoxi como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalcoxi, alquilalcoxi etc., salvo lo que se defina en otra parte;

Cicloalquilo: grupos hidrocarbilo saturados, monocíclicos que tiene de 3 a 8 y preferiblemente de 3 a 6 miembros en el anillo de carbono, por ejemplo (pero no limitados a) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo; esta definición también se aplica a cicloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo cicloalquilalquilo etc., salvo lo que se defina en otra parte;

Haloalquilo: grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 6 y preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono (como se especificó aquí anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden ser reemplazados por átomos de halógeno como se especificó aquí anteriormente, por ejemplo (pero no limitado a) haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo. Esta definición también se aplica a haloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalquilaminoalquilo etc., salvo lo que se defina en otra parte;

Haloalcoxi: grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 y preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono (tal como se especificó aquí anteriormente) donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden ser reemplazados por átomos de halógeno como se especificó aquí anteriormente, por ejemplo (pero no limitado a) haloalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono tal como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi. Esta definición también se aplica a haloalcoxi como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo haloalcoxialquilo etc., salvo lo que se defina en otra parte;

Arilo: fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

El proceso de acuerdo con la invención es ilustrado por los ejemplos que se presentan a continuación, sin estar limitado a los mismos.

La abreviatura "eq" utilizada de aquí en adelante se entiende que significa equivalentes molares. Equivalentes molares se refiere al número de moles de los componentes en cuestión dividido por el número de moles de cloruro de 2-clorobencilo. Por lo tanto, cloruro de 2-clorobencilo está, por definición, siempre presente en 1,0 equivalente molar.

Ejemplo 1 (procedimiento de la invención)Etapa A) y etapa B):

5 Se cargaron inicialmente 405,1 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (1,07 eq) y se dosificaron 469,3 g de una solución de dimetilamina al 35% (1,2 eq) en agua y 498,7 g de cloruro de 2-clorobencilo (1,0 eq) simultáneamente en dicha solución acuosa de hidróxido de sodio durante 1 hora a 40°C. Se agitó luego la mezcla a 40°C durante otras 6 h. Se añadieron 85 g de agua y se separaron a continuación las dos fases líquidas.

Se obtuvieron 512,2 g de fase orgánica. El contenido del compuesto de Fórmula (I) fue de 99,3%. El rendimiento fue de 98,7%.

Etapa C)

10 Se agitaron 512,2 g de la fase orgánica con 84,1 g de tolueno y 557,9 g de ácido clorhídrico al 20% a 30°C (pH 1) y se separaron posteriormente las fases. Se descartó la fase orgánica. Se mezcló la fase acuosa con 603 g de tolueno y 599,6 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% (pH 12). Se separaron las fases.

Se obtuvieron 1104,6 g de fase orgánica. El rendimiento fue del 99%.

Etapa D)

15 Se destilaron 1104,6 g de fase orgánica a presión reducida. Se obtuvieron 502,9 g de residuo. Se obtuvo el compuesto de Fórmula (I) con una pureza del 99% (HPLC) con un rendimiento del 96,7%.

Ejemplo 2Procedimiento que comprende las etapas A), B) y D) (es decir, sin purificación después de la etapa C))Etapas A) y B)

20 Se cargaron inicialmente 3996 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (1,05 eq) a -10°C y se dosificaron 4125 g de una solución al 40% de dimetilamina (1,2 eq) en agua y se dosificaron simultáneamente 5005 g de cloruro de 2-clorobencilo (1,0 eq) en dicha solución acuosa de hidróxido de sodio durante 70 minutos. La temperatura aumentó a + 30°C en el transcurso de la adición dosificada. Se agitó luego la mezcla a 40°C durante otras 12 h. Se añadieron 850 g de agua y se separaron a continuación las dos fases líquidas.

25 Se obtuvieron 5129,6 g de fase orgánica. El contenido del compuesto de Fórmula (I) fue del 99,2% (HPLC). El rendimiento fue del 98,4%.

Etapa D)

Se mezclaron 5129,6 g de fase orgánica con 849 g de tolueno y se destiló a presión reducida. Se obtuvieron 5086 g de residuo. Se obtuvo el compuesto de Fórmula (I) con una pureza del 98,1% (HPLC) con un rendimiento del 96,6%.

Ejemplo 3Procedimiento del documento WO 2008/125592 A1 con morfolina

35 Se cargaron inicialmente 200 g de cloruro de 2-clorobencilo (1,0 eq) y se mezclaron con 346 g de tolueno. Se añadieron 422 g de una solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (1,3 eq) gota a gota y a continuación, se dosificaron 128,5 g de morfolina (1,2 eq) en la mezcla. Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó a reflujo durante la noche. A continuación se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 200 g de agua. Se secó la fase orgánica lavada por destilación azeotrópica y se separó por destilación una parte del disolvente al vacío. Se obtuvieron 271 g de 2-(morfolinometil)clorobenceno. Pureza del compuesto: 90,9% (HPLC). Rendimiento: 95,6%.

Ejemplo 4Procedimiento del documento WO 2008/125592 A1 con morfolina y sin adición de un diluyente orgánico

40 Se cargaron inicialmente 32,9 g de cloruro de 2-clorobencilo (1,0 eq). Se añadieron 69,3 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (1,3 eq) gota a gota y a continuación, se dosificaron 21,1 g de morfolina (1,2 eq) en la mezcla. Se calentó a reflujo la mezcla y se agitó a reflujo durante la noche. A continuación se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 32,2 g de agua. Se secó la fase orgánica lavada por destilación a vacío. Se obtuvieron 36,5 g de 2-(morfolinometil)clorobenceno. Pureza del compuesto: 97,8% (HPLC), rendimiento: 84,3%.

45

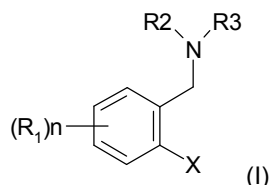
Ejemplo 5

Procedimiento del documento WO 2008/125592 A1 aplicado a dimetilamina

5 Se cargaron inicialmente 32,9 g de cloruro de 2-clorobencilo (1,0 eq) y se diluyó con 55,7 g de tolueno. Se diluyeron
23,1 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 45% (1,3 eq) con 30 g de agua y se añadieron gota a gota a
la mezcla de cloruro de 2-clorobencilo y tolueno. Se dosificaron luego 27,1 g de una solución acuosa de dimetilamina
al 40% (1,2 eq) en la mezcla. Tomando en cuenta el agua de la dimetilamina, se formó una solución acuosa de
hidróxido sódico al 15%. Se calentó a reflujo la mezcla y se agitó a reflujo durante la noche. A continuación se
separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 32,2 g de agua. Se secó la fase orgánica lavada por destilación
azeotrópica al vacío. Esto produjo 33,6 g de un aceite amarillo. Pureza del compuesto de Fórmula (I): 81,3%
10 (HPLC), rendimiento: 80,5%.

REIVINDICACIONES

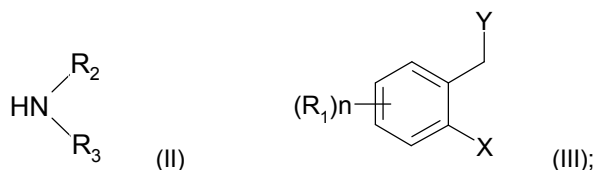
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I)



donde

- 5 R_1 representa hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo;
 R_2 , R_3 representan cada uno independientemente alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
 10 X representa cloro o bromo, y
 N es 0, 1, 2, 3 o 4;

15 **caracterizado porque** comprende inicialmente cargar como medio de reacción un hidróxido de metal alcalino en una concentración del 20 % a 50 %, haciendo reaccionar posteriormente en una primera etapa A) los compuestos (II) y (III)



donde

20 R_1 , R_2 , R_3 y X son como se definió anteriormente y
 Y representa cloro, bromo, yodo, un alquilsulfonato (-OSO₂-alquilo, preferiblemente -OSO₂CH₃, -OSO₂CF₃) o un arilsulfonato (-OSO₂-arilo);

en una relación molar de 0,9 a 2,5, y añadir a la mezcla de reacción en una segunda etapa B) de 0 a 9 moles de agua, con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (III), y posteriormente separar la fase acuosa del producto.

- 25 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la etapa A) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente orgánico.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** las etapas A) y B) se llevan a cabo en ausencia de un disolvente orgánico.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la temperatura de reacción está entre -20 °C y 70 °C.
- 30 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** después de terminar la adición de los compuestos de Fórmulas (II) y (III) en la etapa A), se hizo reaccionar la mezcla posteriormente durante 1 a 24 h.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la etapa B) es seguida por una etapa C) de purificación, en donde se añade disolvente orgánico a la mezcla de reacción en una relación molar de disolvente a producto bruto de 1:1 a 1:50.
- 35 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** se ajusta el pH del medio de reacción a un valor (RT) entre 0 y 2 por adición de ácido mineral.
9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, **caracterizado porque** comprende la remoción de la fase orgánica, en donde se mezcla la fase acuosa con un disolvente orgánico y la relación molar entre el disolvente y el producto bruto es de 10:1 a 1:50 y se ajusta el pH a un valor (RT) entre 11 y 14 con una base y se remueve la fase acuosa.
- 40

10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7, **caracterizado porque** comprende la remoción por destilación en una etapa D) de agua residual y cualquier cantidad residual del disolvente orgánico y las cantidades residuales del compuesto de Fórmula (II).
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende las etapas A), B) y D).
- 5 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende las etapas A), B), C) y D).