



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-10995

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCESO PARA LA SINTESIS DE MANDIPROPAMID Y DERIVADOS DEL
MISMO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 231/02

71. SOLICITANTE

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 08-010995- -00000-0000

Fecha: 2008-02-05 15:22:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

15 Marzo 2008

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **Syngenta Participations AG**
Dirección: Schwarzwaldallee 215, CH-4058
Basilea

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No: **PCT/GB2006/002946** Fecha: **8 de agosto de 2006**

Publicación Internacional No: **WO 2007/020381 A3** Fecha: **22 de febrero de 2007**

6 TÍTULO (54)

**PROCESO PARA LA SINTESIS DE MANDIPROPAMID Y
DERIVADOS DEL MISMO.** Ver folios 20

7 Clasificación Internacional (51)

C07C 231/02

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Gran Bretaña

(32) Fecha

15 de agosto de 2005

(31) Número de Solicitud

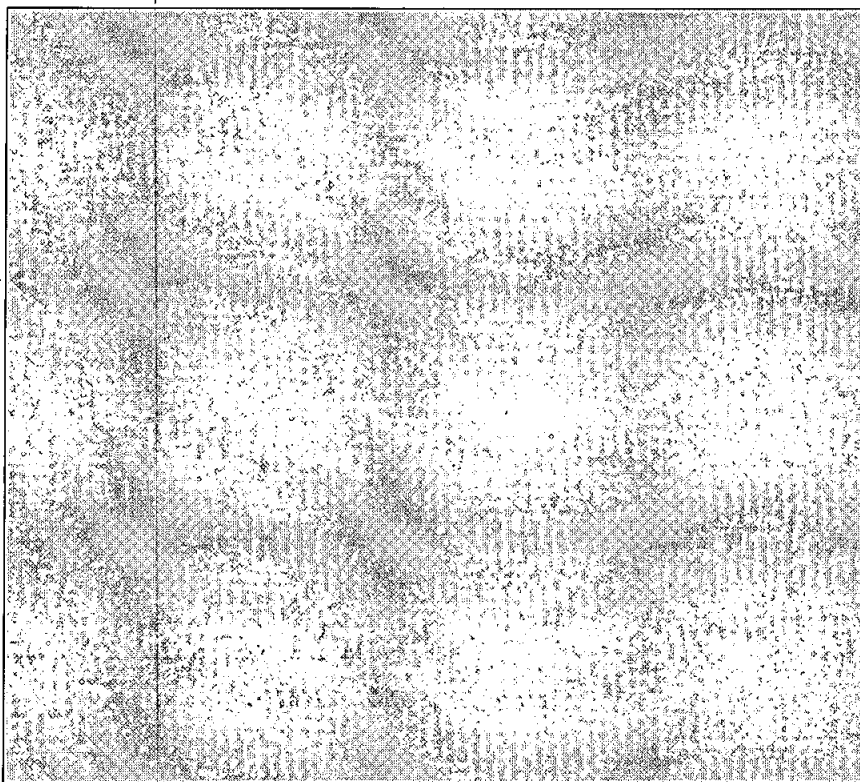
0516705.1

9 Comprobante de pago No. 08 - 5.812

Fecha 22 de enero de 2008

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

3108/PCT

GENERAL
POWER OF ATTORNEY
DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, a company
incorporated under the law of Switzerland

domiciled at Basel, Switzerland

hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE

domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties' rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **Basel, Switzerland**
in **February 7, 2001**

Syngenta Participations AG

Mike Dammann

Trademark Specialist

Annette Wanner

Application Specialist

El suscrito

obrando en nombre y representación de
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG,
constituida y organizada según las leyes de
Suiza.

con domicilio en Basilea, Suiza

nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

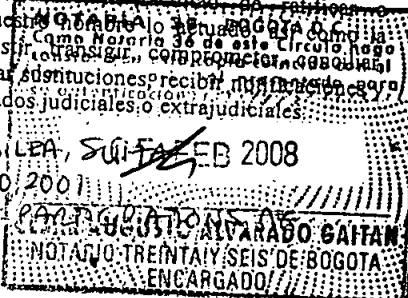
apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestra representación cualquier acto que los apoderados hicieren en el ejercicio de esta facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones, nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en **BASILEA, SUIZA** el **7 FEBRERO 2001**

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG



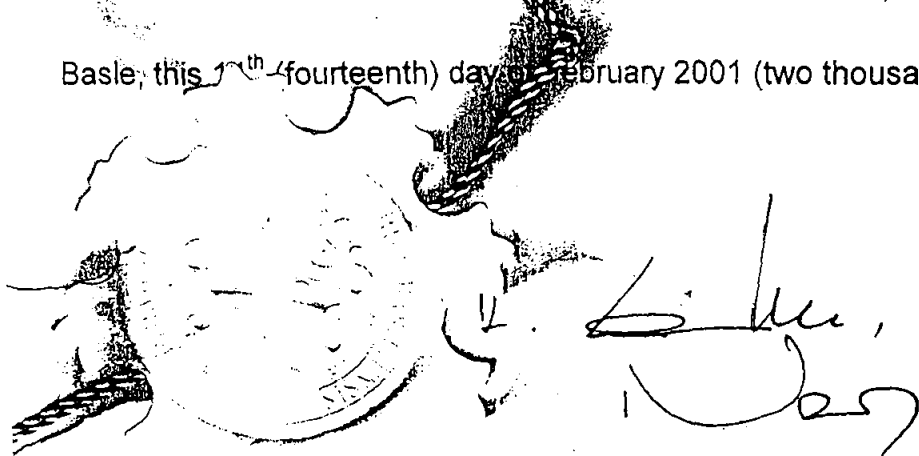
LEGALIZATION

I, the undersigned Notary Public, residing in Basle (Switzerland), certify as true and authentic the signatures applied on the back of this document by **Messrs. Mike Dammann**, German citizen, residing in Eimeldingen (Germany), and **Mrs. Annette Wanner**, French citizen, residing in Wentzwiller (France).

These two persons are authorized to represent, the first as Trademark Specialist, the second as Application Specialist the **Syngenta Participations AG**, a company limited by shares legally domiciled in Basle, with their joint signature by two according to a special power of attorney.

I know the named and their signatures personally.

Basle, this 1st (fourteenth) day of February 2001 (two thousand-one).



LegiProt.Nr. 655/2001

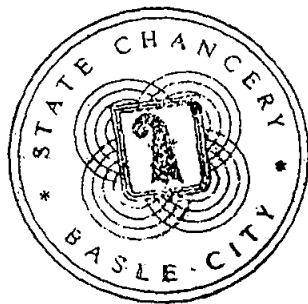
Legalization

We hereby certify that the signature of Mr.

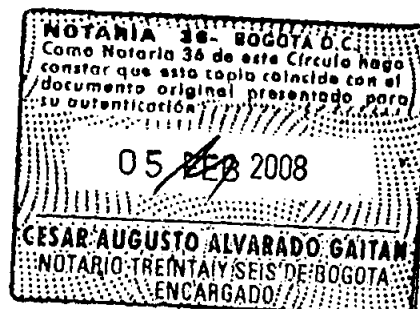
D. in. C. K 1006
notary public in Basle (Switzerland), who is personally known to us, is genuine.

Basle, 15. Feb. 2001
No. 2'64f

State Chancery of the
Canton of Basle-City



T. K.
Helfer





Consulado de Colombia

Berna

AUTENTICACION DE FIRMA No. 0233

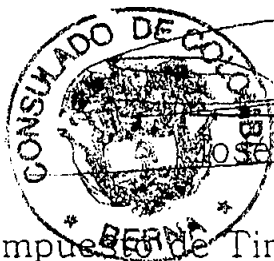
BERNA, 15 DE FEBRERO DEL 2001

El Suscrito Segundo Secretario Encargado
de las funciones consulares de la embajada de la república de
Colombia

CERTIFICA

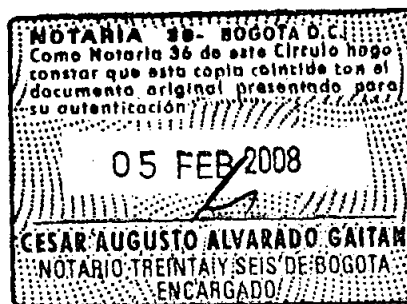
Que la señora *HEIDI FISCHER*, que autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha expresada, las funciones de Oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado.

El Suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de la Embajada, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento autenticado.



Jose Ignacio Arbeláez M.

- Pagado Impuesto de Timbre: US\$ 7.00
- Pagado Derechos Consulares: US\$ 15.00



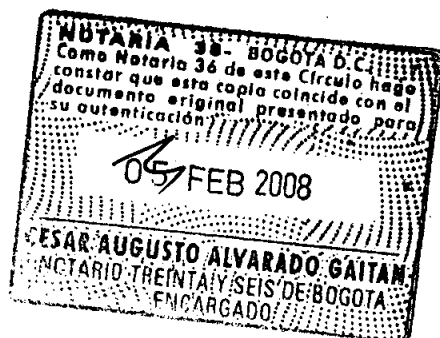
lelel.
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Cybeluez
416459

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 MAR - 8 *MS*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA ATUECE EN EL
DOCUMENTO DESPACHA
LAS FIRMAS



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento que lleva el sello de legalización No. 416459 de marzo 8 de 2001 y firmado por el Jefe de Legalizaciones en Santafé de Bogotá D.C. (firma ilegible), el cual corresponde a un documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace traducción del mismo texto), otorgado por la sociedad SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, constituida y organizada según las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza a Jimena Escobar-Urbe y/o Ignacio Escobar-Urbe y firmado en Basilea, Suiza el 7 de febrero de 2001 por Mike Dammann, Especialista en Marcas y por Annette Wanner, Especialista en Solicitudes.

LEGALIZACIÓN

Yo, el suscrito Notario Público, residente en Basilea (Suiza), certifico como verdaderas y auténticas las firmas inscritas en el reverso de este documento por los señores Mike Dammann, ciudadana alemán, residente en Eimeldingen (Alemania) y la señora Annette Wanner, ciudadana francesa, residente en Wentzwiller (Francia).

Estas dos personas están autorizadas para representar, el primero como Especialista de Marcas, la segunda como Especialista de Solicitudes, a Syngenta Participations AG, una sociedad limitada por acciones legalmente domiciliada en Basilea, con su firma conjunta por dos de acuerdo con un poder especial.

Conozco a las nombradas y a sus firmas personalmente.

Basilea, este 14 (decimocuarto) día de febrero de 2001 (dos mil uno).

(fdo) Firma ilegible
Sello oficial notarial
Conrad Haab I.U.D.
Leg. Prot. 655/2001

Legalización (Sello)

Por medio del presente certificamos que la firma del señor (ilegible) notario público en Basilea (Suiza), quien es personalmente conocido por nosotros, es genuina.

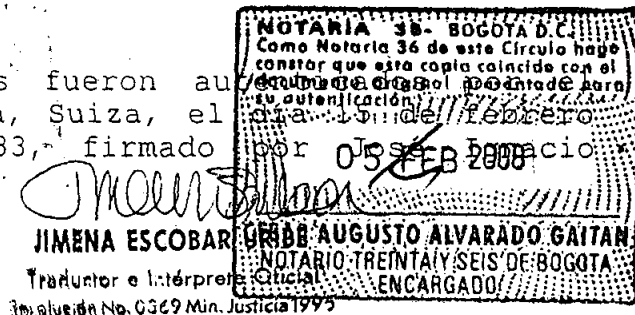
Basilea, 15 de febrero de 2001

No. 2'648

Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea.
(sello oficial)

(fdo) Heidi Fischer

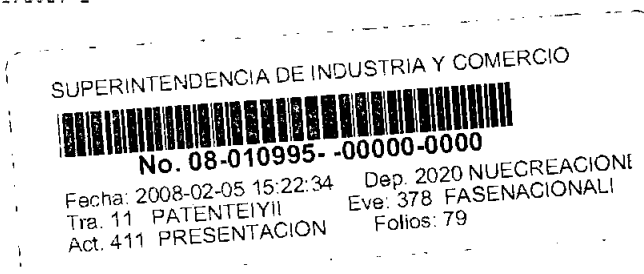
La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Berna, Suiza, el día 15 de febrero de 2001, bajo el número 0233, firmado por José Ignacio Arbeláez M.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,812
FECHA : ENERO 22 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83221	22/01/2008	38,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 501,000.00
			TOTAL : \$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8

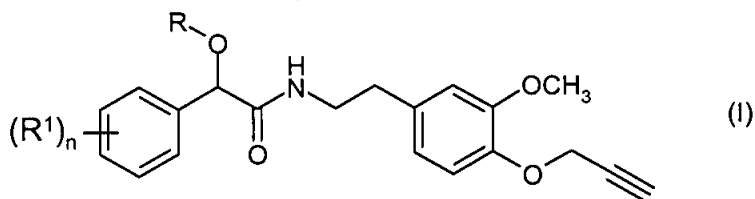
ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **BOWDEN, Martin, Charles**
(Syngenta Huddersfield Works, Leeds Road, Huddersfield, West Yorkshire HD2 1FF, Gran Bretaña);
- 2.) **CLARK, Thomas, Aitcheson**
(Syngenta Huddersfield Works, Leeds Road, Huddersfield, West Yorkshire HD2 1FF, Gran Bretaña);
- 3.) **GIORDANO, Fanny, Delphine, Brigitte**
(Syngenta Crop Protection, Muenchwilen AG , Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilen, Suiza);
- 4.) **JAU, Beat**
(Syngenta Crop Protection, Muenchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilen, Suiza);
- 5.) **SCHNEIDER, Hans-Dieter**
(Syngenta Crop Protection, Muenchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilen, Alemania);
- 6.) **SEIFERT, Gottfried**
(Syngenta Crop Protection, Münchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Münchwilen, Suiza);
- 7.) **WISS, Juerg**
(Syngenta Crop Protection, Muenchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilen, Suiza);
- 8.) **ZELLER, Martin**
(Syngenta Crop Protection, Muenchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilen, Suiza);
- 9.) **FABER, Dominik**
(Syngenta Crop Protection, Muenchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilen, Suiza).

RESUMEN

Se revela un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



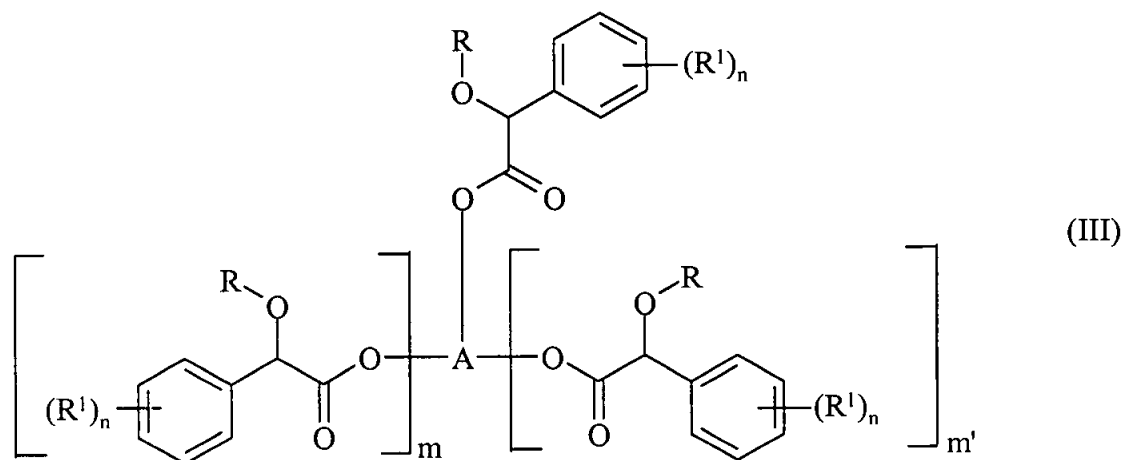
donde:

R es un grupo alquínico;

R^1 es alquilo, alquenilo, alquínico, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, fenilo y fenilalquilo, siendo posible a su vez para todos los grupos anteriores portar uno o más de átomos de halógeno iguales o diferentes; alcoxi; alqueniloxi; alquínico; alcoxialquilo; haloalcoxi; alquiltio; haloalquiltio; alquilsulfonilo; formilo; alcanoílo; hidroxilo; halógeno; ciano; nitro; amino; alquilamino; dialquilamino; carboxilo; alcóxicarbonilo; alquenilóxicarbonilo; o alquínico; alcóxicarbonilo; y

n es un entero de 0 a 3, dicho proceso que comprende:

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



donde R, R^1 y n son según se definió en la presente anteriormente;

m y m' son independientemente 0 o 1;

cuando m y m' son ambos 0, A es un grupo alquilo, alquenilo o alquínico (que tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente

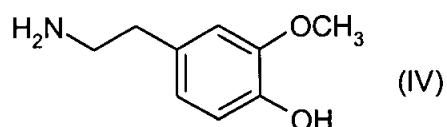
sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C_{1-4} o ciano;

cuando uno de m y m' es 0 y el otro es 1, A es un grupo alcanodiilo, alquenodiilo o alquinodiilo que contiene al menos dos átomos de carbono (y tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C_{1-4} o ciano;

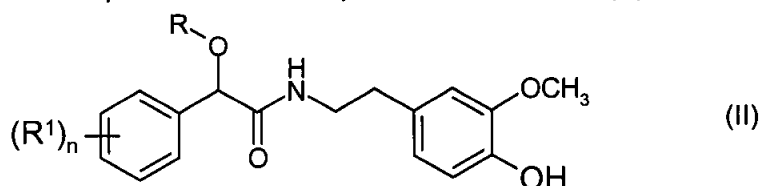
cuando m y m' son ambos 1, A es un grupo alcanotriilo, alquenotriilo o alquinotriilo que contiene al menos tres átomos de carbono (y tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C_{1-4} o ciano;

y donde si el grupo A contiene tres o más átomos de carbono, uno o más de los átomos de carbono puede estar cada uno de ellos opcionalmente reemplazado con un átomo de oxígeno, siempre que exista al menos un átomo de carbono entre cualquiera de los átomos de oxígeno en la molécula,

con un compuesto de fórmula (IV)



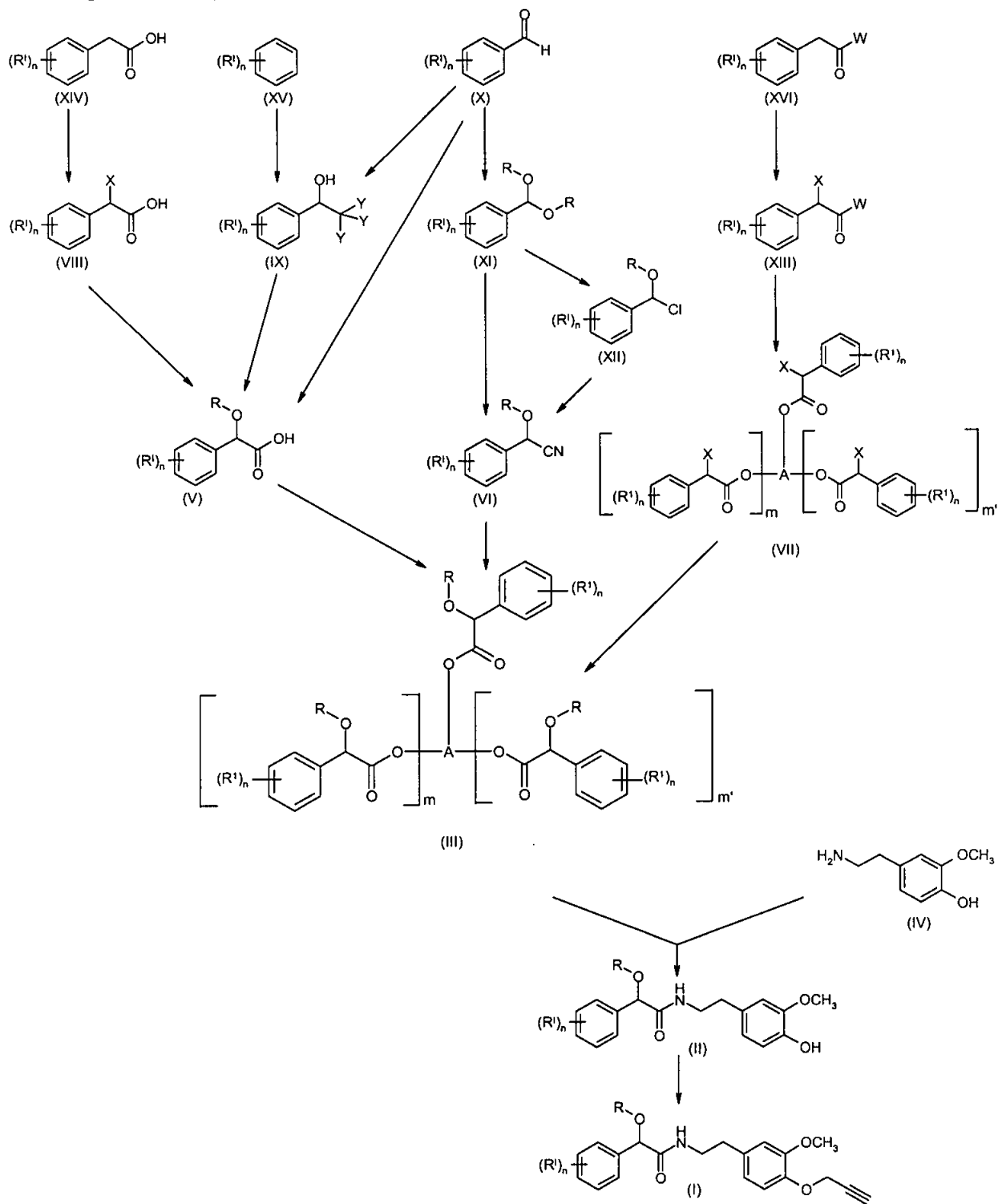
para dar un compuesto de fórmula (II)



donde R, R^1 y n son según se definió en la presente anteriormente, y

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es un grupo saliente, para dar el compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente.

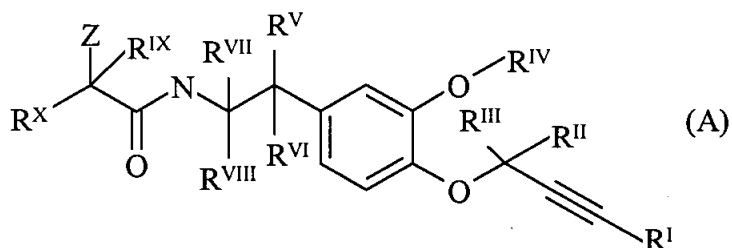
Figura 1: Esquema de reacción para la preparación del compuesto (I)



PROCESO

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de ciertos derivados de fenilpropargiléter activos para uso fungicida y por lo tanto a procesos de la preparación de ciertos intermediarios.

Los derivados de fenilpropargiléter activos para uso fungicida los cuales pueden preparar de acuerdo con la presente invención se describen, por ejemplo, en WO01/87822. Estos derivados de fenilpropargiléter activos para uso fungicida corresponden a la fórmula (A)



que incluye sus isómeros ópticos y mezclas de dichos isómeros, donde

R^I es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituido;

R^{II} y R^{III} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{IV} es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^V , R^VI , R^VII y R^{VIII} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{IX} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido;

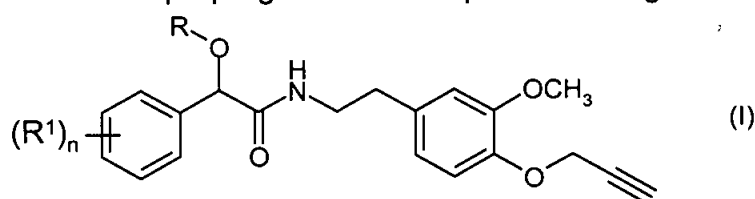
R^X es arilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido heteroarilo; y

Z es halógeno, ariloxi opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alqueniltio opcionalmente sustituido, alquiniltio opcionalmente sustituido, alquilsulfinilo opcionalmente sustituido, alquenilsulfinilo opcionalmente sustituido, alquinilsulfinilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido,

alquenilsulfonilo opcionalmente sustituido o alquinilsulfonilo opcionalmente sustituido.

Una variedad de métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula (A) anterior ha sido descripta en WO01/87822 (equivalente a la solicitud de patente argentina publicada AR 028567 A1).

La presente invención se refiere a otra vía preferida o alternativa para derivados de fenilpropargiléter activos para uso fungicida de fórmula (I)



donde:

R es un grupo alquínilo;

R^1 es alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, fenilo y fenilalquilo, siendo posible a su vez para todos los grupos precedentes llevar uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes; alcoxi; alquénilo; alquínilo; alcoxialquilo; haloalcoxi; alquiltio; haloalquiltio; alquilsulfonilo; formilo; alcanilo; hidroxilo; halógeno; ciano; nitro; amino; alquilamino; dialquilamino; carboxilo; alcoxycarbonilo; alquéniloxycarbonilo; o alquíniloxycarbonilo; y

n es un entero de 0 a 3.

Los términos "alquilo", "alquénilo" o "alquínilo", ya sea por si mismo o como parte de otro sustituyente, contienen convenientemente de 1-8 (2-8 en el caso de alquénilo o alquínilo) átomos de carbono, en forma más conveniente de 1 a 6 (o 2-6) y preferentemente de 1 a 4 (o 2-4) átomos de carbono.

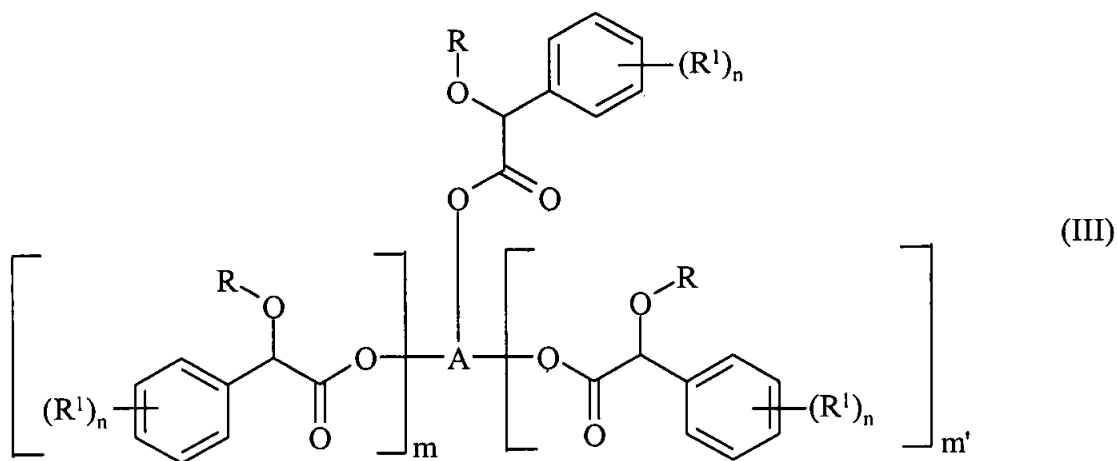
Ejemplos específicos de R incluyen: etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, 1-metil-2-butinilo, hex-1-inilo, 1-etil-2-butinilo u oct-1-inilo. Se prefiere prop-2-inilo.

Ejemplos típicos de R^1 incluyen: 4-cloro, 4-bromo, 3,4-dicloro, 4-cloro-3-flúor, 3-cloro-4-flúor, 4-metilo, 4-etilo, 4-propargiloxi, 3-metilo, 4-flúor, 4-etenilo, 4-etinilo, 4-propilo, 4-isopropilo, 4-ter-butilo, 4-etoxi, 4-etiniloxi, 4-fenoxi, 4-metiltio, 4-metilsulfonilo, 4-ciano, 4-nitro, 4-metoxycarbonilo, 3-bromo, 3-cloro, 2-cloro, 2,4-dicloro, 3,4,5-tricloro, 3,4-diflúor, 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-flúor-4-metoxi, 4-cloro-3-metilo, 4-cloro-3-trifluormetilo, 4-bromo-3-cloro, 4-trifluormetilo, 4-trifluormetoxi, 4-metoxi. Convenientemente R^1 es 3-halo, 4-halo o 3,4-dihalo; preferentemente, 4-cloro.

Siempre que n sea, o bien 2 o 3, los grupos R^1 pueden ser iguales o diferentes. Convenientemente, n es 1 o 2; preferentemente 1.

En consecuencia, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende:

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



donde R , R^1 y n son según se definieron en la presente anteriormente;

m y m' son independientemente 0 o 1;

cuando m y m' son ambos 0, A es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo (que tiene en forma conveniente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente

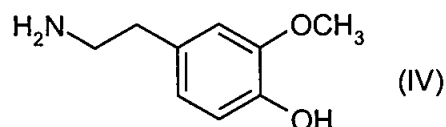
sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

cuando uno de m y m' es 0 y el otro es 1, A es un grupo alcanodiilo, alquenodiilo o alquinodiilo que contiene al menos dos átomos de carbono (y tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

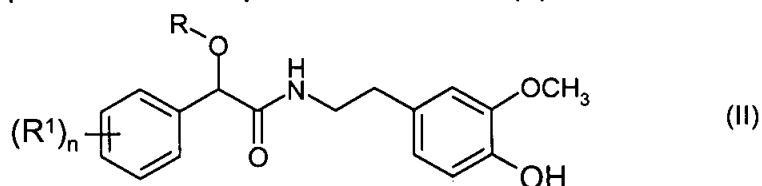
cuando m y m' son ambos 1, A es un grupo alcanotriilo, alquenotriilo o alquinotriilo que contiene al menos tres átomos de carbono (y tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

y donde si el grupo A contiene tres o más átomos de carbono, uno o más de los átomos de carbono pueden estar cada uno de ellos opcionalmente reemplazados con un átomo de oxígeno, siempre que exista al menos un átomo de carbono entre cualquiera de los átomos de oxígeno en la molécula,

con un compuesto de fórmula (IV)



para dar un compuesto de fórmula (II)



donde R, R¹ y n son según se definió en la presente anteriormente, y

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

14

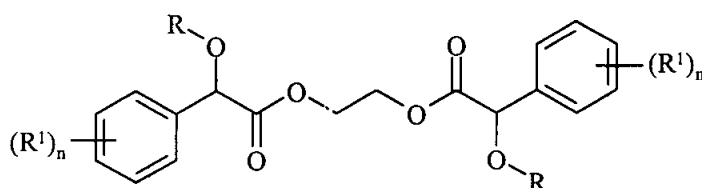
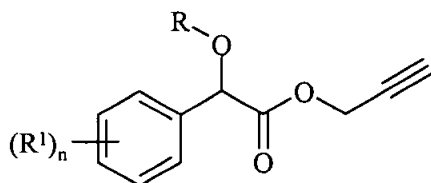
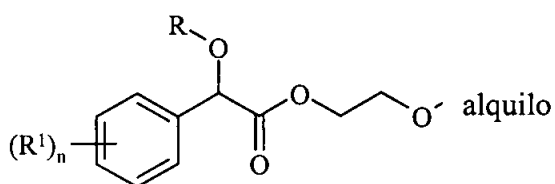
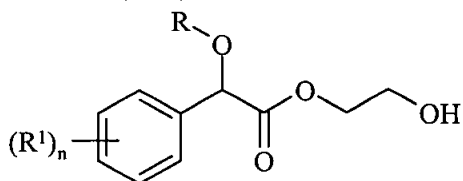
Por el término "alcanodiilo" y "alcanotriilo", se entiende un grupo alcano que tiene dos o tres valencias libres respectivamente (es decir dos o tres átomos de hidrógeno faltantes), convenientemente las tres valencias están en diferentes átomos de carbono.

Por el término "alquenodiilo" y "alquenotriilo", se entiende un grupo alqueno que tiene dos o tres valencias libres respectivamente, convenientemente las tres valencias están en diferentes átomos de carbono.

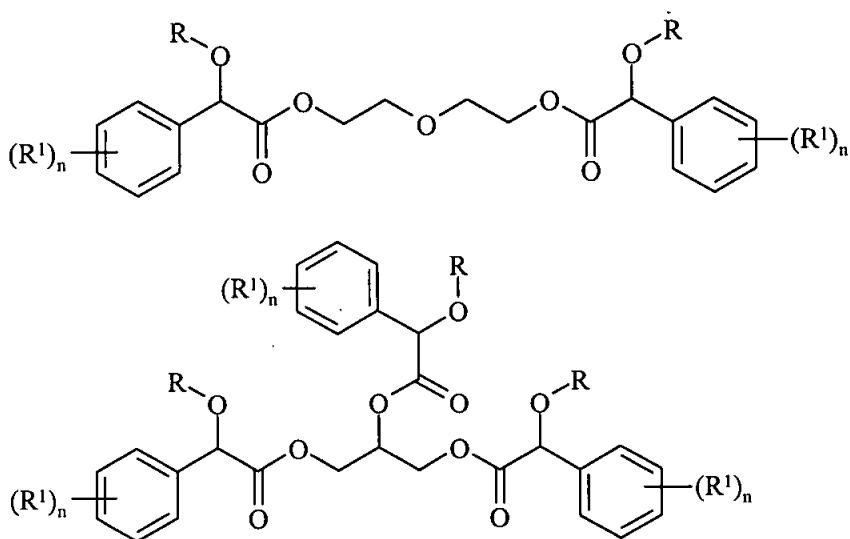
Por el término "alquinodiilo" y "alquinotriilo", se entiende un grupo alquino que tiene dos o tres valencias libres respectivamente, convenientemente las tres valencias están en diferentes átomos de carbono.

Grupos salientes adecuados L incluyen halógenos, alquilsulfonatos, haloalquilsulfonatos y arilsulfonatos opcionalmente sustituidos; y preferentemente L es cloro o mesilato.

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



15

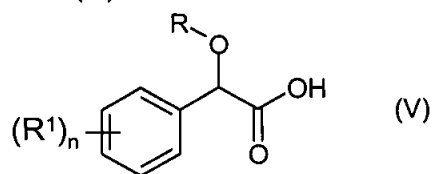


El Paso (i) se lleva a cabo convenientemente en el rango de temperatura de 50° a 150°C. La reacción se puede llevar a cabo en estado fundido o en presencia de un solvente inerte, por ejemplo tolueno, xileno, clorobenceno, etc. La temperatura depende de la reactividad del éster. A un éster de reactividad baja como metiléster, etiléster o benciléster, se puede agregar un alcohol de alta reactividad del tipo dietilaminoetanol, etilenglicol, trietanolamina o alcohol propargílico o el éster de los alcoholes mencionados puede ser utilizado directamente para disminuir la temperatura de la reacción y evitar las reacciones laterales. La temperatura de reacción está normalmente entre 70°C y 120°C. A temperaturas más altas la formación de sub-productos se incrementa.

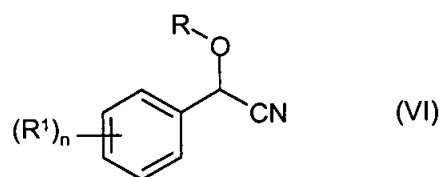
El Paso (ii) se lleva a cabo convenientemente en los solventes polares y no polares más comunes (por ejemplo hidrocarburos, por ej., tolueno, xileno o hidrocarburos clorados, por ej. clorobenceno o éteres, por ej. THF, dioxano, anisol o nitrilos, por ej. acetonitrilo) o mezclas con agua en presencia de una base del tipo hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos o carbonatos de metales alcalinotérreos. El solvente o mezcla de solvente es inerte convenientemente frente al compuesto (II) y la base. La base se aplica convenientemente en un amplio rango, preferentemente en el rango de 1 a 2 moles por mol de compuesto

(II). El uso de un catalizador de transferencia de fase del tipo sales de amonio terciario en el rango de 0,5 a 10% en moles es ventajoso. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un rango de temperatura de 20 a 150°C, preferentemente en el rango de 50-100°C.

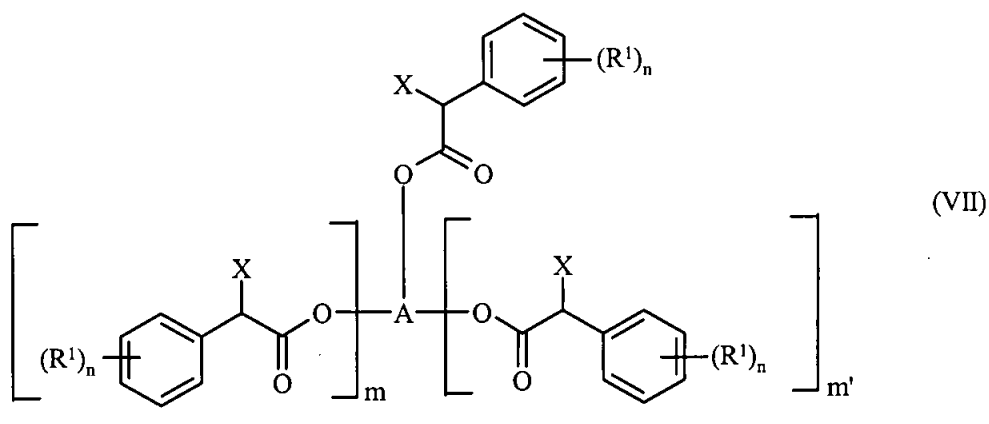
El compuesto de fórmula (III) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (V)



o a partir de un compuesto de fórmula (VI)



o a partir de un compuesto de fórmula (VII)



donde R, R¹, m, m', n y A son según se definió en la presente anteriormente y X es un grupo saliente. Los grupos salientes adecuados incluyen a halógeno, tal como flúor, cloro o bromo, o alquilsulfonato o arilsulfonato.

En consecuencia, un segundo aspecto de la invención aporta un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso comprende

17

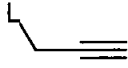
- (i) (a) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) según se definió en la presente anteriormente; o
 (b) la reacción de un compuesto de fórmula (VI) según se definió en la presente anteriormente con un alcohol de

fórmula
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \boxed{\text{HO}}_m - \text{A} - \boxed{\text{OH}}_{m'} \end{array}$$
 donde A, m y m' son según se definió en la presente anteriormente; o

- (c) la reacción de un compuesto de fórmula (VII) según se definió en la presente anteriormente con alcohol R-OH, donde R es según se definió en la presente anteriormente;

para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

- (ii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

- (iii) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

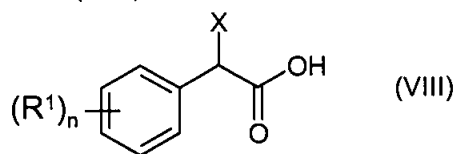
El Paso (i)(a) se lleva a cabo convenientemente en punto de fusión o en presencia de un solvente inerte, tal como tolueno, xileno, clorobenceno etc. A fin de acelerar la velocidad de reacción es ventajoso el agregado de un catalizador tal como ácido sulfúrico, ácido metansulfónico o p-toluensulfónico. Para una conversión elevada, preferentemente se elimina el agua de reacción por destilación o se destruye por vía química, por ej., por el agregado de, por ejemplo, trimetiléster ortofórmico. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de 0°C a 150°C, preferentemente dentro del rango de 50°C a 100°C.

El Paso (i)(b) se lleva a cabo convenientemente en un solvente, tal como un hidrocarburo por ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un clorohidrocarburo por ej., diclorometano o clorobenceno; un éter por ej., dietiléter, ter-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano; o agua. Además es posible utilizar el alcohol mismo como solvente. Las mezclas de tales solventes también pueden utilizarse. La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como un ácido orgánico o inorgánico, del tipo haluros de hidrógeno por ej., cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o del tipo ácido sulfúrico o ácido fosfórico. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura que varía de -80°C a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferentemente dentro del rango de 0°C a 100°C .

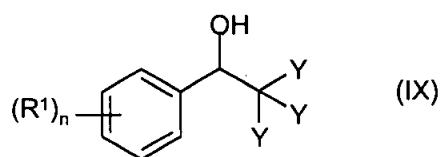
El Paso (i)(c) se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base, tal como una trialkilamina, en ausencia de agua. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente, por ejemplo un hidrocarburo por ej., tolueno, xileno o un hidrocarburo clorado por ej., clorobenceno o un éter por ej., THF, dioxano, anisol o una amida por ej., DMF en presencia de una base por ej., carbonato de potasio, o un alcohol por ej., propargil alcohol. La temperatura de la reacción es convenientemente de 0°C a 100°C .

Los pasos (ii) y (iii) se llevan a cabo como se definió anteriormente.

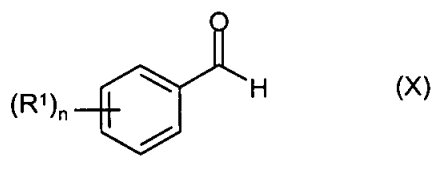
Compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIII)



o a partir de un compuesto de fórmula (IX)



o a partir de un compuesto de fórmula (X)



donde R¹, n y X son según se definió en la presente anteriormente y cada Y pueden ser iguales o diferentes y es un grupo alcoxi o halógeno; convenientemente alcoxi C₁₋₄ o halo, preferentemente metoxi o cloro.

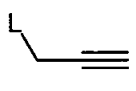
En consecuencia, un tercer aspecto de la invención aporta un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso comprende

- (i) (a) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) según se definió en la presente anteriormente con un alcohol R-OH; o
- (b) la reacción de un compuesto de fórmula (IX) según se definió en la presente anteriormente con un alcohol R-OH en presencia de una base; o
- (c) la reacción de un compuesto de fórmula (X) según se definió en la presente anteriormente con un alcohol R-OH y trihalometano o ácido trihaloacético y en presencia de una base;

para dar un compuesto de fórmula (V) según se definió en la presente anteriormente;

(ii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

20

El Paso (i)(a) se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino o una amina terciaria. La base se utiliza convenientemente en una relación de 2 a 10 moles por mol de compuesto (VIII), preferentemente 2,5-3,5 moles. Un mol de la base se utiliza para neutralizar el ácido carbónico del compuesto (VIII). La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura que varía de -50°C a 120°C , preferentemente dentro del rango de -10°C a 50°C . El alcohol R-OH se puede utilizar como solvente, o se puede utilizar un solvente adicional del tipo hidrocarburo alifático o aromático, hidrocarburo aromático halogenado, cetonas, éteres, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilsulfóxido (DMSO). Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en ausencia de agua.

El Paso (i)(b) se lleva a cabo en presencia de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, por ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, alcoholatos de sodio o potasio, por ej., metóxido de sodio o nitrogenada, por ej. 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO) (también denominada trietilendiamina). También se pueden utilizar las mezclas de tales bases. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -80°C a 150°C , preferentemente dentro del rango de $30-100^{\circ}\text{C}$. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente, por ejemplo un solvente orgánico, polar o no-polar, del tipo hidrocarburos, éteres, amidas, por ej., DME, Diglima, dioxano, THF, anisol, NMP, DMSO o alcohol; el alcohol ROH también puede actuar como solvente.

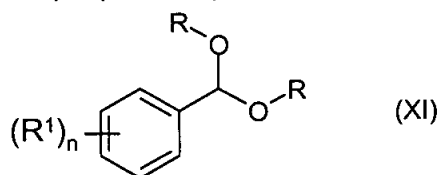
El Paso (i)(c) se lleva a cabo convenientemente a temperaturas que varían de -80°C hasta 150°C , preferentemente dentro del rango de 0°C a 70°C . Los trihalometanos son derivados de metano donde tres átomos de hidrógeno están sustituidos con los mismos o diferentes halógenos tal como flúor, cloro o bromo. Ejemplos de tales trihalometanos son cloroformo, bromoformo, cloro-

21

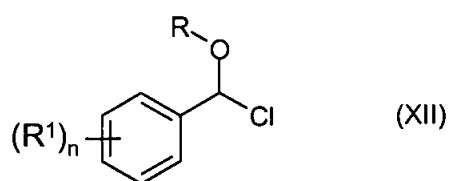
dibromometano o bromo-diclorometano. Las sales de hidróxido adecuadas son hidróxidos de metal alcalino o alcalino térreo tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente, tal como un hidrocarburo, por ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; a clorohidrocarburo, por ej., diclorometano o clorobenceno; un éter por ej., dietiléter, ter-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano, o agua. También se pueden utilizar mezclas de tales solventes. El alcohol y/o trihalometano también puede utilizarse como solvente; en una realización, el alcohol R-OH se utiliza como solvente; en otra realización el trihalometano se utiliza como solvente.

Los Pasos (ii) a (iv) se llevan a cabo como se describió anteriormente.

El compuesto de fórmula (VI) según se definió en la presente anteriormente se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XI)



donde R, R¹ y n son como se definieron anteriormente en la presente, ya sea en forma directa o mediante un compuesto de fórmula (XII)



donde R, R¹ y n son como se definieron anteriormente.

En consecuencia, un cuarto aspecto de la invención aporta un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso comprende

(i) (a) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) según se definió en la presente anteriormente con un agente de cianación; o

(b) (i) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) según se definió en la presente anteriormente con un agente de clorinación para dar un compuesto de fórmula (XII) según se definió en la presente anteriormente, (ii) seguido de la reacción del compuesto de fórmula (XII) con un agente de cianación;

para dar un compuesto de fórmula (VI) según se definió en la presente anteriormente.

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un alcohol de

fórmula $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ [\text{HO}]_m - \text{A} - [\text{OH}]_{m'} \end{array}$ donde m, m' y A son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con $\text{L} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{C}$, donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

El Paso (i)(a) se lleva a cabo convenientemente en presencia de ácidos Bronsted tal como un ácido mineral fuerte, por ej., cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico, o ácidos Lewis, tal como un compuesto del grupo (III) por ej., trifluoruro borónico, sales metálicas por ej., sales de zinc tal como cloruro de zinc (II), bromuro de zinc(II), sales de hierro tal como cloruro de hierro(III), sales de cobalto tal como cloruro de cobalto(II), sales de antimonio tal como cloruro de antimonio(V), sales de escandio tal como triflato de escandio(III), sales de itrio tal como triflato de itrio(III), sales de indio tal como cloruro de indio(III), sales de lantano tal como triflato de lantano(III) o sales de bismuto tal

como cloruro de bismuto(III), bromuro de bismuto(III). Preferentemente, el ácido se utiliza en cantidades subestoiquiométricas. Los agentes de cianación adecuados incluyen cianuro de hidrógeno, cianosilanos tal como trialquisililcianuro por ej., trimetilsilil cianuro o del tipo cianohidrinás. La reacción se lleva a cabo convenientemente en solvente, tal como un hidrocarburo, por ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un clorohidrocarburo por ej., diclorometano o clorobenceno; un éter por ej., dietiléter, ter-butilmetiléter, dioxano o tetrahydrofurano; una amida por ej., N,N-dimetilamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. También se pueden utilizar mezclas de solventes. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas que varían de -80°C a 150°C , preferentemente dentro del rango de 0°C a 70°C .

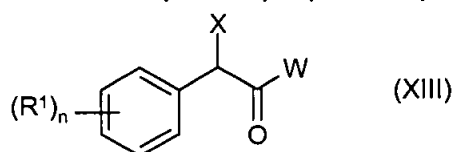
El Paso (i)(b)(i) se lleva a cabo convenientemente a una temperatura que varía de -80°C a 100°C , preferentemente dentro del rango de 0° a 25°C . Los agentes de clorinación adecuados son cloruros orgánicos tal como cloruros de alcanoílo inferior por ej., cloruro de acetilo, o cloruros de ácido inorgánico por ej., tionil cloruros, sulfuril cloruro u oxiclорuro fosforoso. Además es posible utilizar una mezcla de agentes de clorinación. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como un hidrocarburo por ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un clorohidrocarburo por ej., diclorometano o clorobenceno; un éter por ej., dietiléter, ter-butilmetiléter, dioxano o tetrahydrofurano. También se pueden utilizar mezclas de solventes.

El paso (i)(b)(ii) se lleva a cabo en un solvente adecuado tal como un hidrocarburo por ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un clorohidrocarburo por ej., diclorometano o clorobenceno; un éter por ej., dietiléter, ter-butilmetiléter, dioxano o tetrahydrofurano; una amida por ej., N,N-dimetilamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona; o agua. También se pueden utilizar mezclas de tales solventes. Los agentes de cianación adecuados incluyen

cianuros metálicos tal como cianuros de metal alcalino o alcalino térreo por ej., cianuro de sodio o cianuro de potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas que varían de -50°C a 100°C , preferentemente de 0°C a 40°C .

Los Paso (ii) a (iv) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

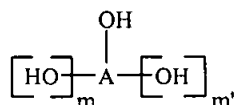
El compuesto de fórmula (VII) según se definió en la presente anteriormente se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIII)



donde R^1 , n y X son según se definió en la presente anteriormente y W es halógeno, preferentemente cloro.

En consecuencia, un quinto aspecto de la invención aporta un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso comprende

(i) la reacción de un compuesto de fórmula (XIII) según se definió en la presente anteriormente con un alcohol de fórmula

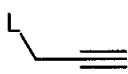


donde A , m y m' son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (VII) según se definió en la presente anteriormente.

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con alcohol $R-OH$, donde R es según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

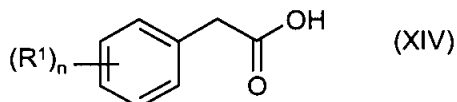
25

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

El Paso (i) se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base, tal como a triquilamina en las condiciones usuales para la conversión de un cloruro de ácido con un alcohol. Por ejemplo, El solvente puede ser un alcohol del tipo propargil alcohol y la temperatura de la reacción es entre -20°C a 150°C, preferentemente dentro del rango de 0°C a 60°C.

Los Pasos (ii) a (iv) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula (VIII) según se definió en la presente anteriormente se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV)



donde R¹ y n son según se definió en la presente anteriormente.

En consecuencia, un sexto aspecto de la invención aporta un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso comprende

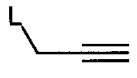
(i) la halogenación de un compuesto de fórmula (XIV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (VIII) según se definió en la presente anteriormente;

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un alcohol R-OH donde R es según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (V) según se definió en la presente anteriormente;

(iii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

24

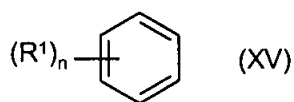
(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

El Paso (i) se puede llevar a cabo en punto de fusión o en un solvente inerte del tipo ácido acético o la mayoría de los solventes alifáticos y aromáticos halogenados. Para velocidades de reacción rápidas, se recomienda el agregado de un catalizador del tipo fósforo rojo, fosfortricloruro o bromuro, fosforpentacloruro o bromuro, tionil cloruro o tionil bromuro, fosgeno en el rango de 0,01 –1,0 mol por mol de compuesto (XIV), preferentemente en el rango de 0,1 a 0,5 mol. La halogenación de (XIV) se puede llevar a cabo con bromo, cloro o la correspondiente succinimida en el rango de temperatura de 50°C a 200°C, preferentemente de 80°C a 150°C.

Los Pasos (ii) a (v) se pueden llevar a cabo como se describió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (IX) según se definió en la presente anteriormente se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (X) según se definió en la presente anteriormente o de un compuesto de fórmula (XV)



donde R^1 y n son según se definió en la presente anteriormente.

En consecuencia, un séptimo aspecto de la invención aporta un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso comprende:

27

(i) (a) el agregado de un trihalometano-anión a un compuesto de fórmula (X) según se definió en la presente anteriormente; o

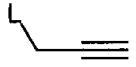
(b) el agregado de un trihaloacetaldehído a un compuesto de fórmula (XV) según se definió en la presente anteriormente;

para dar un compuesto de fórmula (IX) según se definió en la presente anteriormente;

(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) según se definió en la presente anteriormente;

(iii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

El Paso (i)(a) se lleva a cabo convenientemente en un solvente, tal como un hidrocarburo, por ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; un hidrocarburo clorado, por ej. diclorometano o clorobenceno; un éter por ej., dietiléter, ter-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano; una amida, por ej. N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona; o agua. También se pueden utilizar mezclas de solventes. Los trihalometanos son derivados de metano donde tres hidrógenos están sustituidos con los mismos o diferentes halógeno del tipo flúor, cloro o bromo. Ejemplos de tales trihalometanos son cloroformo, bromoformo, clorodibromometano o bromodiclorometano. También es posible utilizar sales de metal alcalino o alcalino térreo o ácidos carboxílicos de

28

trihalometano en presencia del correspondiente ácido carboxílico de trihalometano tal como sal sódica del ácido tricloroacético o sal de potasio del ácido tricloroacético en presencia de ácido tricloroacético. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas que varían de -80°C a 150°C , preferentemente dentro del rango de 0 a 70°C .

El Paso (i)(b) se lleva a cabo en solvente adecuado, tal como disulfuro de carbono; un clorohidrocarburo por ej., diclorometano o cloroformo; un compuesto aromático por ej., clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, nitrobenceno; un éter, por ej., dietiléter, ter-butilmetiléter, dioxano o tetrahidrofurano. También se pueden utilizar mezclas de solventes. Los trihaloacetaldehídos son derivados de acetaldehído donde los tres átomos de hidrógeno están sustituidos con los mismos o diferentes átomos de halógeno, tal como flúor, cloro o bromo. Ejemplos de tales trihaloacetaldehídos son tricloroacetaldehído, tribromoacetaldehído, clorodibromoacetaldehído o bromodicloroacetaldehído. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas que varían de -80°C a 150°C , preferentemente dentro del rango de -10°C a 70°C .

Los Pasos (ii) a (v) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XI) según se definió en la presente anteriormente se preparan a partir de compuestos de fórmula (X) según se definió en la presente anteriormente.

En consecuencia, un octavo aspecto de la presente invención aporta un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso comprende:

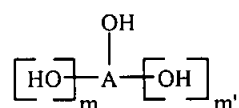
(i) la reacción de un compuesto de fórmula (X) según se definió en la presente anteriormente con un alcohol R-OH en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (XI) según se definió en la presente anteriormente;

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

(b) (i) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un agente de clorinación para dar un compuesto de fórmula (XII) según se definió en la presente anteriormente, seguido de (ii) la reacción del compuesto de fórmula (XII) con un agente de cianación;

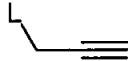
para dar un compuesto de fórmula (VI) según se definió en la presente anteriormente.

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



donde A, m y m' son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

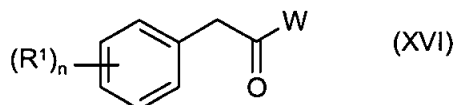
El Paso (i) se lleva a cabo en presencia de un solvente adecuado tal como un hidrocarburo, por ej., hexano, ciclohexano, metilciclohexano o tolueno; a clorohidrocarburo, por ej., diclorometano o clorobenceno; un éter por ej., dietiléter, ter-butilmetiléter, dioxano o tetrahydrofurano. En una realización preferida, el alcohol R-OH se utiliza como solvente. También se pueden utilizar mezclas de solventes. La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como un ácido de Brönsted, por ejemplo tales como ácidos minerales fuertes, por ej.

70

cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico, un ácido de Lewis, tal como un compuesto del grupo (III) por ej. trifluoruro de boro, una sal metálica, por 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). Preferentemente, el ácido se utiliza en cantidades subestequiométricas. La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de ortoéster, tal como ortoéster de ácido carboxílicos de alquilo inferior y alcoholes de alquilo inferior tal como trimetil ortoformiato, trimetil ortoacetato, trietil ortoformiato o trietil ortoacetato. Preferentemente, se utiliza un ortoéster es donde los productos de reacción (éster y alcohol) se pueden eliminar de la mezcla de reacción por destilación. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas que varían de -80°C al punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferentemente dentro del rango de 0°C a 100°C .

Los Pasos (ii) a (v) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XIII) según se definió en la presente anteriormente se puede preparar a partir de compuestos de fórmula (XVI)

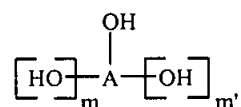


donde R^1 , W y n son según se definió en la presente anteriormente.

En consecuencia, un noveno aspecto de la invención aporta un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente dicho proceso comprende:

(i) la halogenación de un compuesto de fórmula (XVI) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (XIII) según se definió en la presente anteriormente;

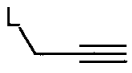
(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un alcohol de fórmula



donde A, m y m' son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (VII) según se definió en la presente anteriormente.

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con alcohol R-OH, donde R es según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

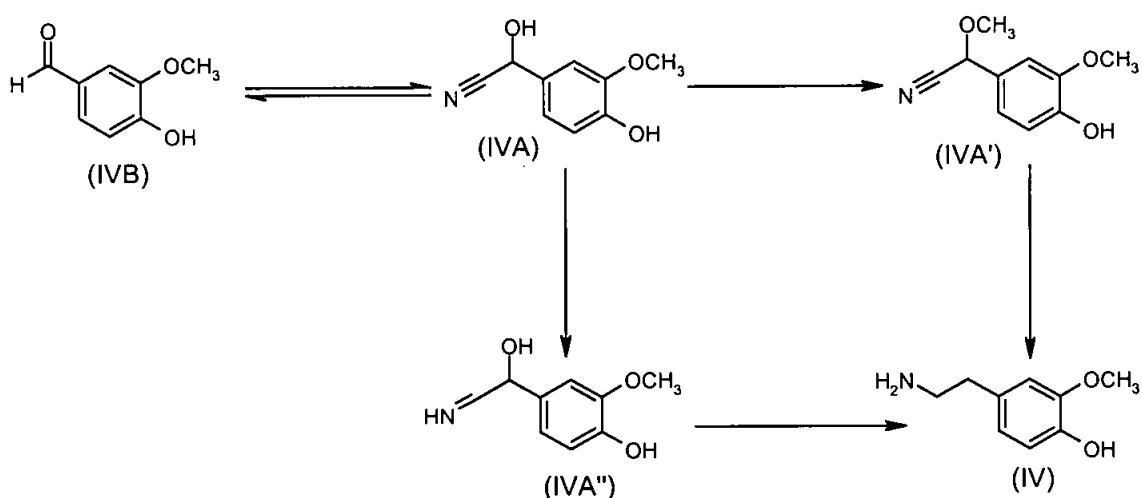
El Paso (i) se lleva a cabo como se describe en la Patente Canadiense 967978 en un punto de fusión o un solvente inerte tal como hidrocarburos clorados o aromáticos clorados en el rango de temperatura de 50°C a 150°C.

Los Pasos (ii) a (v) se llevan a cabo como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmulas (IV), (X), (XIV), (XV) y (XVI) son conocidos en la técnica y los procesos para su preparación están disponibles fácilmente al experto en la técnica.

En forma alternativa, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante un proceso nuevo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

32



Los procesos de la técnica anterior para preparar compuestos de fórmula (IVA) generan una cantidad considerable de desperdicio acuoso y/o utilizan catalizadores costosos; el desperdicio generado necesita ser tratado (destrucción de cianuro con almidón o peróxido de hidrógeno), el cual es muy costoso y genera aguas residuales, las cuales aún contienen componentes tóxicos.

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

- (i) reacción del compuesto (IVB) con un cianuro por ej., cianuro de sodio o potasio (preferentemente con un leve exceso) a un pH de entre 5 y 9, preferentemente entre 6 y 7 y a continuación reducir el pH hasta por debajo de 3 o
- (ii) reacción del compuesto (IVB) con HCN en un solvente orgánico o acuoso; o
- (iii) reacción del compuesto (IVB) con cianohidrina acetona en presencia de una cantidad catalítica de cianuro o una base ordinaria.

El compuesto (IVA) luego se reduce utilizando $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ y $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$. En un primer método, se agregan los $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ y $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ y el proceso avanza mediante el intermediario (IVA''); en un segundo método seguido de la reducción utilizando $\text{H}_2/\text{Pd-C}$.

De este modo, otra realización de la invención aporta un proceso para la preparación del compuesto (IV), dicho proceso comprende:

- (i) la reacción del compuesto (IVB)
 - (a) con un cianuro por ej., cianuro de sodio o potasio (preferentemente con un leve exceso) a un pH entre 5 y 9, preferentemente entre 6 y 7 y a continuación se reduce el pH hasta por debajo de 3 o
 - (b) con HCN en un solvente acuoso u orgánico; o
 - (c) con cianohidrina acetona en presencia de una cantidad catalítica de cianuro o una base ordinaria;para dar el compuesto (IVA), y
- (ii) la reducción del compuesto (IVA) utilizando $H_2/Pd-C$ y $H_2SO_4/MeOH$ mediante el intermediario (IVA') o (IVA'') y sus tautómeros para dar el compuesto (IV).

Los intermediarios (IVA') como así también (IVA'') y sus tautómero de "hidroxienamina" también son nuevos y forman parte de otro aspecto de la invención.

La preparación de un compuesto de fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (III) también es nuevo y el proceso de invención en consecuencia aporta otro aspecto de la presente invención.

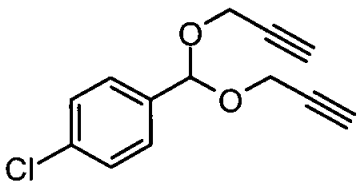
Muchos de los intermediarios de fórmula (II), (III), (V), (VI), (VII), (XI) o (XII), en particular donde R^1 es halo por ej., 4-cloro, también son nuevos y en consecuencia aportan en forma individual otro aspecto de la invención.

En la Figura 1 se ilustra un esquema de reacción que describe todas las diversas reacciones descriptas anteriormente.

La invención se ilustrará posteriormente con referencia a los siguientes ejemplos:

34

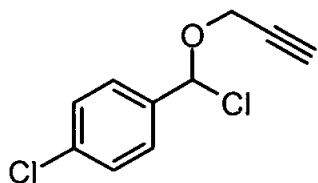
Ejemplo 1: 1-(Bis-prop-2-iniloxi-metil)-4-cloro-benceno (4-cloro-benzaldehído-di-propargilacetal) (Compuesto de fórmula XI)



Se agrega 4-cloro-benzaldehído (14,3 g) a propargil alcohol (56,6 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml). La mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 80°C. Luego se agrega trimetil ortoformiato (11,9 g) en forma continua durante 1 hora. La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 5 horas y parte del material se destila. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. Se agrega ter-butil metil éter (200 ml). La fase orgánica se lava con solución al 40% de sulfito de hidrógeno y 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.

^1H -RMN (CDCl_3) 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)

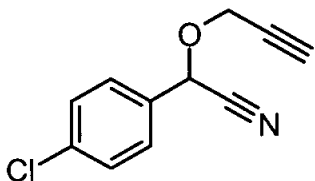


Se agrega 1-(bis-prop-2-iniloxi-metil)-4-cloro-benceno (11,7 g) a cloruro de acetilo (19,9 g) y tionil cloruro (0,2 ml) durante 1 hora. La temperatura se mantiene a 20°C por enfriamiento ocasional. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se evapora a 20-30°C utilizando vacío. Se obtiene 1-cloro-4-(cloro-prop-2-iniloxi-metil)-benceno (13,4 g) en forma de aceite.

3

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 2,6 (t, 1H); 4,6 (d, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,45 (d, 2H).

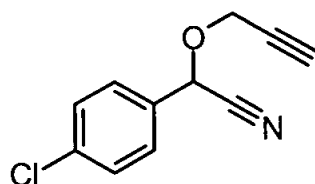
Ejemplo 3: (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acetonitrilo (Compuesto de fórmula VI)



Se agrega 1-cloro-4-(cloro-prop-2-iniloxi-metil)-benceno (13,0 g) a cianuro de sodio (3,1 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se vierte en agua (200 ml), la cual contenía hidróxido de sodio (4 g). La fase acuosa se extrae con ter-butil metil éter (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se lavan con agua (2 x 50 ml), se combinan, se secan (sulfato de sodio) y se evaporaron. Se obtiene (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acetonitrilo (9,2 g) el cual se purificó por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo / hexano como eluyente.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 2,6 (t, 1H); 4,4 (d, 2H); 5,5 (s, 1H); 7,4 – 7,5 (m, 4H).

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

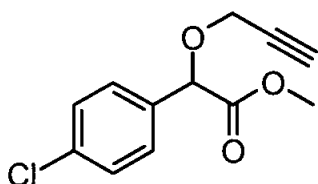


Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega trimetilsilil cianuro (3,1 g) a bromuro de bismuto (III) (0,22 g) y 1-(bis-prop-2-iniloxi-metil)-4-cloro-benceno (6,7 g) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente y luego se vierte 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 bruto (3,7 g) en forma de aceite.

74

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 2,6 (t, 1H); 4,4 (d, 2H); 5,5 (s, 1H); 7,4 – 7,5 (m, 4H).

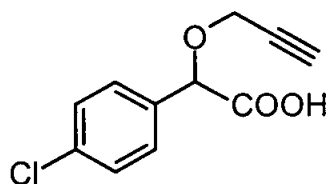
Ejemplo 5: (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-ácido acético metil éster (Compuesto de fórmula III)



Una mezcla de (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acetonitrilo (6,4 g) y 37% ácido clorhídrico (12,6 g) en metanol (40 ml) se calienta hasta reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se agrega agua (25 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua (1 x 25 ml), se secan (sulfato de sodio) y se evaporan. Se obtiene metil éster del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético bruto en forma de aceite.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (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)



a) Una mezcla de hidróxido de potasio (23,4 g, ensayo del 90%) en propargil alcohol (70 ml) se agrega a 4-cloro-benzaldehído (7,2 g) y cloroformo (13,4 g) en propargil alcohol (10 ml) durante 5 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante otras 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agrega agua (150 ml). La mezcla resultante se extrae con ter-butil metil éter (150ml). La fase orgánica se extrae nuevamente con hidróxido de potasio 4M (50 ml). Los extractos alcalinos acuosos se combinan y se tornan ácidos (pH < 3) por el agregado de ácido clorhídrico concentrado. La

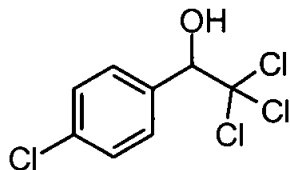
37

fase acuosa se extrae con ter-butil metil éter (2 x 150 ml). La fase orgánicas se combinan, 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, el cual solidifica al asentarse.

b) Se calienta hasta 50°C 4-cloro-benzaldehído (7,2 g) en propargil alcohol (15 ml). Una mezcla de hidróxido de potasio (31,2 g, ensayo 90%) en propargil alcohol (150 ml) como así también una mezcla de bromoformo (13 g) en propargil alcohol (15 ml) se agregan en forma simultánea durante 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante otras 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente agua (150 ml) se agrega. La mezcla resultante se extrae con ter-butil metil éter (150ml). La fase orgánica se extrae nuevamente con hidróxido de potasio 4M (50 ml). Los extractos alcalinos acuosos se combinan y se tornan ácidos (pH < 3) por el agregado de ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se extrae con ter-butil metil éter (2 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinan, 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, el cual solidifica al asentarse.

^1H -RMN (CDCl_3) 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).

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

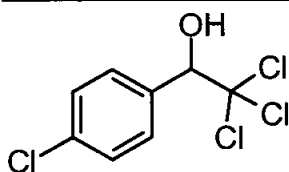


Una mezcla de 4-cloro-benzaldehído (35,5 g) y ácido tricloroacético (61,5 g) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agita a 30-35 °C. Se agrega sal de sodio de ácido tricloroacético (71,5 g) en porciones durante 20 minutos. Ocasionalmente el enfriamiento es necesario. La mezcla de reacción se agita a 30°C durante 2

horas. Hacia el final se torna viscosa y se carga un adicional de N,N-dimetilformamida (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 aceite.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 4,1 (s, ancho, 1H); 5,2 (s, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,55 (d, 2H).

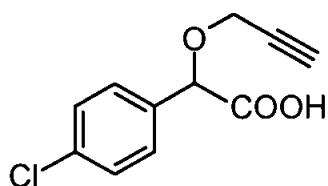
Ejemplo 8: 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-fenil)-etanol (Compuesto de fórmula IX)



Una mezcla de clorobenceno (1400 g) y tricloro-acetaldehído (384 g) se agita a 0-2°C. Se agrega cloruro de aluminio (274 g) en porciones durante 110 minutos a la misma temperatura. El enfriamiento es necesario en forma 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 separa, se lava tres veces con agua (500 g cada), se seca (sulfato de sodio) y se evapora. Se obtiene 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-fenil)-etanol en forma de aceite.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 4,1 (s, ancho, 1H); 5,2 (s, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,55 (d, 2H).

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

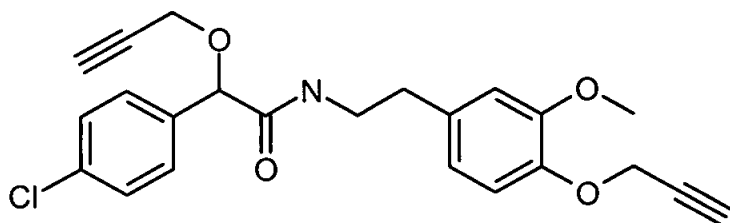


A una mezcla de propargil alcohol (300 g) y 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-fenil)-etanol (501 g) se agrega una solución al 15% (1820 g) de hidróxido de sodio y propargil alcohol durante tres horas a 70-75°C. Ocasionalmente es necesario el enfriamiento. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 3 horas. Después de que la mayor parte del solvente se destila, el residuo se enfría

hasta temperatura ambiente y se agrega agua / acetato de etilo. La fase orgánica se extrae nuevamente con hidróxido de sodio 2M (50 ml). Los extractos alcalinos acuosos combinados se acidifican ($\text{pH} < 3$) por el agregado de ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, 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.

^1H -RMN (CDCl_3) 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).

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

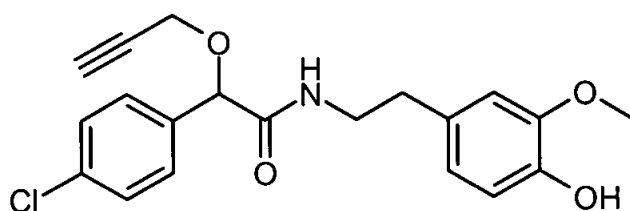


A una solución de 1 mol de 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxiacetamida en 500 ml de tolueno, se agregan 207 g de carbonato de potasio (1,5 moles) y 10 g bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla se calienta hasta 90°C y 1,4 moles de propargil cloruro a medida que una solución al 35% en tolueno se agrega durante 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 se completa. Para disolver las sales se agregan 500 ml agua y se separan de la fase del producto de tolueno. El tolueno se evapora completamente a 80°C / 20 mbar y se reemplaza con metanol. El producto 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(3-metoxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxiacetamida se cristaliza a partir de la solución por enfriamiento hasta 0°C , se filtra y se lava con 200 ml de metanol de 0°C . El producto se seca a 50°C al vacío. Se obtienen 315 g de 2-(4-

40

cloro-fenil)-N-[2-(3-metoxi-4-prop-2-iniloxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxiacetamida con una pureza de 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)

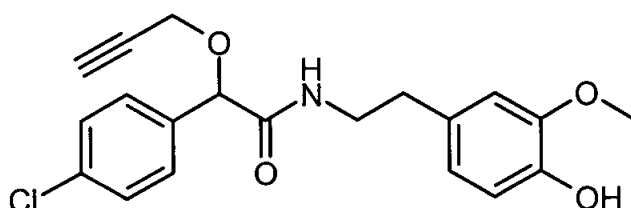


A una solución de 1 mol de 2-[2-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-acetoxi]-etil éster del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético ("glicoléster") en 500 g de clorobenceno (obtenido de 1 mol de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético), se agregan 1,05 mol 4-(2-amino-etil)-2-metoxi-fenol ("AE-fenol") y 0,3 mol de dietilaminoetanol. La mezcla de reacción se calienta hasta 90-100°C y el clorobenceno se destila al vacío. Después de agitar durante 3 - 4 horas a 90-100°C la conversión de glicoléster se completa. Se agregan 500 g de tolueno y 250 ml de agua. Después de agitar durante 5 minutos a 50 - 70°C la fase acuosa se separa. A la fase de tolueno se agregan 250 ml de agua y el pH se ajusta hasta 0,5 - 1,0 con ácido clorhídrico acuoso al 32% para eliminar el exceso de AE-fenol y dimetilaminoetanol. La fase acuosa se separa y a la fase de tolueno de 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida, se agrega opcionalmente 20 g Prolith rapid (agente de blanqueado), se agita durante 30 minutos a 50-60°C y luego 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 de LC) se utiliza directamente en el próximo paso. La 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida se puede aislar en parte por cristalización / filtración a partir de

81

la solución de tolueno a -10°C con un rendimiento de 224 g (60 % de teoría basado en glicoléster). Punto de fusión = $93-95^{\circ}\text{C}$

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

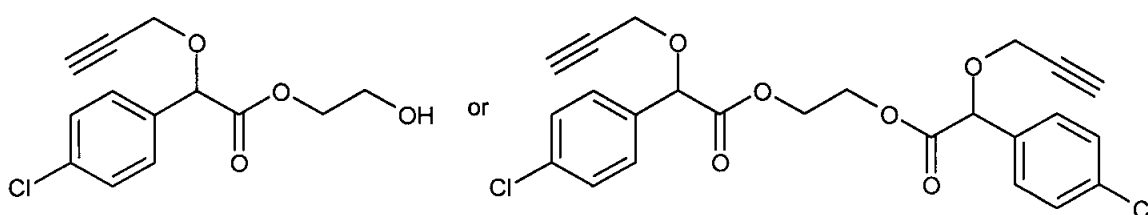


A una solución de 1 mol de 2-[2-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-acetoxi]-etil éster del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético ("glicoléster") en 500 g de clorobenceno (obtenido a partir de 1 mol de (ácido 4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético), se agregan 1,05 mol de 4-(2-amino-etil)-2-metoxi-fenol ("AE-fenol") y 0,3 mol dietilaminoetanol. La mezcla de reacción se calienta hasta $90^{\circ}-100^{\circ}\text{C}$ y el clorobenceno se destila al vacío. Después de agitar durante 3 a 4 horas a $90^{\circ}-100^{\circ}\text{C}$ la conversión de glicoléster se completa. Se agregan 500 g tolueno y 250 ml agua. Después de agitar durante 5 minutos a $50^{\circ}-70^{\circ}\text{C}$ la fase acuosa se separa. A la fase de tolueno se agregan 250 ml de agua y el pH se ajusta hasta 0,5 – 1,0 con ácido clorhídrico acuoso al 32% para eliminar el exceso de AE-fenol y dimetilaminoetanol. La fase acuosa se separa y a la fase de tolueno de 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida, se agrega opcionalmente 20 g Prolith rapid (agente de blanqueo), se agita durante 30 minutos a $50^{\circ}-60^{\circ}\text{C}$ y luego se filtra. Al filtrado de tolueno, se agrega una solución al 12% de Na_2CO_3 o solución al 50% de K_2CO_3 y el pH se ajusta hasta 8,5-10,5 para eliminar los sub-productos 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 con 92 % de rendimiento (por análisis de LC) se utiliza directamente en el próximo paso. Se puede aislar en forma parcial 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida por

52

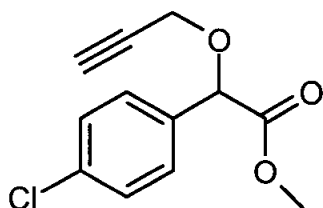
cristalización/filtración a partir de la solución de tolueno a -10°C con un rendimiento de 224 g (60 % de teoría basado en glicoléster). Punto de fusión = $93^{\circ}\text{-}95^{\circ}\text{C}$.

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



A una solución de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético (1 mol) en 600 g de clorobenceno, se agregan 0,75 mol de etilenglicol y 4 g de ácido p-toluenosulfónico y se calienta al vacío hasta reflujo a $90^{\circ}\text{-}100^{\circ}\text{C}$. El agua de la reacción se separa del condensado y el clorobenceno se retorna al reactor. Después de 1 hora la esterificación se completa. Al final se destilan 100 g de clorobenceno. La mezcla de reacción contiene una mezcla de mono- y di-ésteres del etilenglicol los cuales se convierten en 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-etil]-2-prop-2-iniloxi-acetamida en el próximo paso (Ejemplo 11) sin aislamiento.

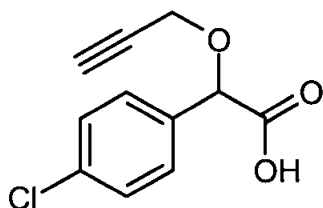
Ejemplo 13: metil éster del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-ácido Compuesto de fórmula (III)



A una solución de ácido (4-clorofenil)-prop-2-iniloxi-acético (1 mol) en 500 g de clorobenceno se agregan 2 moles de metanol, 1 mol de trimetiléster del ácido ortofórmico y 4 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se calienta hasta 50-60°C y se mantiene durante 2-3 horas hasta que se completa la esterificación del ácido (4-clorofenil)-prop-2-iniloxi-acético. Los hervidores bajos tipo metanol y metilformiato se destilan al vacío a 50-60°C. La solución del "metiléster" en clorobenceno se puede convertir directamente en II en el próximo paso sin aislamiento. Cuando el solvente se destila al vacío, se obtienen 245 g de aceite, que contiene 236 g de metil éster del ácido (4-clorofenil)-prop-2-iniloxi-acético determinado por análisis de LC.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2,5 (s , $\text{HC}\equiv$); 3,7 (s , OCH_3) (4,2 + 4,3 (2d, CH_2); 5,2 (1s , CH); 7,35 (4H , Ar)

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



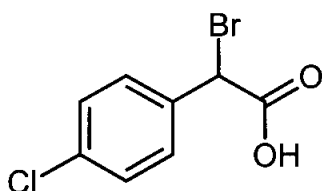
En un reactor agitado se pre-cargan 500 g de clorobenceno, 177-187 g de hidróxido de potasio 90-95% (3,0 mole) y 112 g de propargil alcohol (2 mole). A 15-20°C se agrega una solución de 1 mol de ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético en 800 g de clorobenceno (o una mezcla de reacción de 1 mol de ácido bromo-(4-clorofenil)-acético/ cloruro de ácido descrito en el Ejemplo 15a) a través de un embudo de goteo durante 2 horas. La mezcla de reacción se mantiene durante otras 1-2 horas, hasta que se completa la conversión del ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético. La masa de reacción se diluye con 500 ml de agua y el pH se ajusta hasta 0,5 con ácido clorhídrico a 35-40°C. La fase acuosa se separa de la fase de producto orgánico y luego se destilan 800 g clorobenceno al vacío a 90-100°C. La solución de clorobenceno restante contiene 218 g de ácido (4-cloro-fenil)-prop-

24

2-iniloxi-acético por análisis de LC (rendimiento = 97 % de teoría basado en ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético). La solución de clorobenceno del ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético se puede utilizar directamente en el próximo paso.

El "propargilácido" ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético se puede aislar en parte por la concentración hasta una solución al 50% y la cristalización/filtración a 0°C. Alrededor de 170 g de ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético puede aislarse en una forma cristalizada. Punto de fusión = 69-70°C

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



En un reactor agitado con refrigerante a reflujo (conectado a un lavador cáustico) se pre-cargan 171 g de ácido 4-clorofenil-acético en 750 g de clorobenceno y se agregan 41 g de tricloruro de fósforo (0,3 mol). La mezcla se calienta hasta 100-110°C y se agregan 280 g de bromo (1,75 mole) dentro de 1 hora a través de un embudo de goteo. La mezcla de reacción se agita durante otras 3-4 horas a 110-115°C hasta que se completa la conversión del ácido 4-clorofenil-acético (control por LC). La mezcla de reacción se enfría hasta 50°C y se agrega 100 ml de agua. Se destruye el exceso de bromo por el agregado de una solución de NaHSO₃. La mezcla de reacción se ajusta hasta pH 1 con solución de NaOH acuoso y luego la fase de producto orgánico se separa de la fase acuosa. La fase de clorobenceno contiene 237 g de ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético por análisis de LC (rendimiento = 95 % de teoría basado en ácido 4-clorofenil-acético).

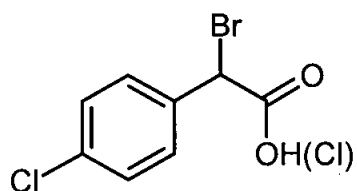
El "bromoácido" ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético se puede aislar en parte por concentración hasta una solución al 50% y cristalización / filtración a 0°C.

45

Alrededor de 200 g de ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético puede aislarse en forma cristalizada. Punto de fusión = 92-93°C.

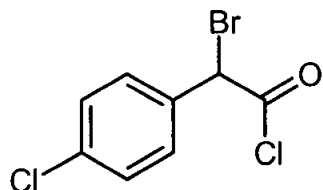
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 5,3 (s, 1H); 7,4 (4H, Ar); 9,7 (1H, OH)

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



En un reactor agitado con refrigerante a reflujo (conectado a un lavador cáustico) se pre-cargan 171 g de ácido 4-clorofenil-acético en 400 g de clorobenceno y se calienta hasta 105°C. Dentro de 30 minutos se agregan 42 g de tionil cloruro a 105-110°C para formar en parte el cloruro de ácido. A la mezcla de reacción se agregan 256 g de bromo (1,6 moles) dentro de 90 minutos a 105-108°C. La mezcla de reacción se agita durante otras 2-3 horas a 105-108°C hasta que se completa la conversión del ácido 4-clorofenil-acético (control por HPLC). El exceso de bromo se destila en forma de una mezcla de bromo/clorobenceno a 90°C hasta que se alcanza un vacío de 250 y el color de la mezcla de reacción haya cambiado del color marrón al amarillo. El destilado de bromo se puede utilizar nuevamente en el próximo lote. La mezcla de reacción, que contiene una mezcla de ácido bromo-(4-cloro-fenil)-acético y cloruro de ácido se diluye con clorobenceno hasta un peso de 800 g y se puede convertir directamente en ácido (4-cloro-fenil)-prop-2-iniloxi-acético de acuerdo con el Ejemplo 14.

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

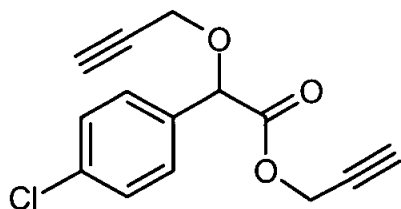


44

En un reactor agitado con refrigerante a reflujo (conectado a un lavador cáustico) se pre-cargan 171 g de ácido 4-clorofenil-acético (1 mol) en 600 g de tolueno y 7 g de dimetil-formamida. La mezcla se calienta hasta 50°C y 125 g de fosgeno se introducen subsuperficie durante 2-3 horas. El tolueno se destila completamente al vacío y al residuo de cloruro ácido 4-clorofenil-acético se agregan 226 g de bromo a 90°C dentro de 1-2 horas. Para la conversión completa la mezcla de reacción se agita durante otra hora y luego se aplica vacío para eliminar el exceso de bromo. El residuo color naranja de 290 g que contiene aproximadamente 260 g de cloruro ácido 4-clorofenil-bromo-acético (97 % de teoría, basado en ácido 4-clorofenil-acético), determinado como derivado de metil éster por análisis de GC.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 5,7 (s, 1H); 7,4 (s, 4H, Ar)

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



A una mezcla de 70 ml de propargil alcohol y 35 ml de N-etildiisopropilamina se agregan 14 g de cloruro de bromo-(4-clorofenil)-acetilo dentro de 15 minutos a 0 – 5°C para formar un compuesto de fórmula VII. La mezcla de reacción luego se calienta hasta 60°C y se agita a esta temperatura durante 8 horas para dar el compuesto de fórmula (III) mencionado. La mezcla de reacción se descarga dentro de 400 ml de hielo/agua. El pH se ajusta hasta 3 con ácido clorhídrico y el producto se extrae 3 veces con 100 ml de dietiléter. Los

47

extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y el solvente se evapora a 50°C al vacío. Residuo 12 g de aceite amarronado.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 2,45 + 2,55 (2s , HC≡); 4,2 + 4,7 (2q, CH₂); 5,3 (1s , CH); 7,4 (4H , Ar)

Ejemplo 18: 4-(1-hidroxiacetoniitrilo)-2-metoxi-fenol (compuesto de fórmula (IVA))

A1. En un balón de 1 litro se suspenden 80g (0,52eq) de 4-hidroxi-3-metoxi benzaldehído (compuesto (IVB), vanilina) en 135g de agua a 5°C. Durante 2 horas se alimentan en paralelo 90g (0,64eq.) de una solución al 35% de cianuro de sodio y 78g (0,68eq.) de 32% de ácido clorhídrico controlando el pH a 6,5 y la temperatura a 5°C. Al final de la alimentación la suspensión se agita durante 6-8 horas a pH 6,5 y 5°C hasta completar la conversión de la reacción. A continuación el pH se ajusta hasta 1-2 con 32% de HCl seguido del agregado de 160g de metil ter-butil éter (MTBE) para extraer la cianohidrina dentro del solvente orgánico. La mezcla de dos capas se agita a temperatura ambiente durante hasta 1 hora. Después que el agitador se detiene para permitir la separación de la capa, la capa acuosa inferior se separa y a la capa de MTBE 0,8g (0,01 eq.) se agregan ácido cloroacético para estabilizar la cianohidrina antes del intercambio de solvente. La solución de MTBE se destila a presión reducida a 40-60°C (100-500 mbar) dando 93 g (94% de rendimiento químico aislado) del compuesto (IVA) en forma de un aceite color amarillo o residuo cristalino.

A2. En un balón de 1 litro se suspenden 100g (0,64eq) de 4-hidroxi-3-metoxi benzaldehído (compuesto (IVB), vanilina) en 165g de agua a temperatura ambiente. A continuación la suspensión resultante se enfría bajo una buena agitación hasta 15°C y luego se agita durante 30min. Luego se alimentan en paralelo 130g (0,8eq.) de una solución de cianuro de sodio al 30% y 130g (0,4eq.) de ácido sulfúrico al 30% durante 4-6h controlando el pH a 6,0 hasta 6,5 y la temperatura a 15°C. Al final del co-agregado la masa de reacción se deja agitar

43

hasta que tiene lugar la cristalización del producto, a partir de allí la suspensión se agita durante 2 horas a pH 6,5 y 15°C hasta completar la conversión de la reacción. A continuación el pH se ajusta hasta $\leq 1,5$ con el agregado de aprox. 2g de ácido sulfúrico al 30% seguido del agregado de 170g de metil ter-butil éter (MTBE). El producto se extrae dentro de la capa orgánica bajo agitación durante 1h a 25-30°C. Después de eso el agitador se detiene para permitir la separación de la capa, la capa acuosa inferior se separa y a la capa de MTBE se agregan 1g (0,01 eq.) de ácido cloroacético para estabilizar la cianohidrina antes del intercambio de solvente. La solución de MTBE luego se destila a presión reducida a 40-60°C (100-500 mbar) dando 112g (96% de rendimiento químico aislado) del compuesto (IVA) en forma de un aceite color amarillo o residuo cristalino.

A3 En un balón de 1 litro se suspenden 160 (1,03eq) de 4-hidroxi-3-metoxi benzaldehído (compuesto (IVB), vanilina) en 160g de agua a temperatura ambiente. A continuación se agregan 4g de metil ter-butil éter (MTBE) y la suspensión resultante se enfría bajo una buena agitación hasta 15°C. El pH luego se ajusta de 7,0 hasta 7,5 agregando aprox. 4g de NaOH al 10%. Luego se alimentan 85g (1,26eq) de sol. acuoso de HCN al 40% a la suspensión agitada de vanilina/agua durante 30-60 min. Al final del agregado de HCN (si fuera necesario) el pH se ajusta hasta 6,5 ya sea con 20% de ácido sulfúrico o 10% de NaOH. La masa de reacción se limpia rápidamente y luego se deja agitar durante 3h a 15°C y el pH a 6,0 hasta 6,5. Usualmente durante el período de agitación el producto comienza a cristalizarse a partir de una solución transparente – una vez que la cristalización tuvo lugar, la suspensión se dejar agitar durante 1-2 horas para completar la conversión de la reacción.

A continuación el pH se ajusta hasta $\leq 1,5$ con el agregado de aprox. 3g de ácido sulfúrico al 20% seguido del agregado de 170g de metil ter-butil éter

fa

(MTBE). El producto se extrae dentro de la capa orgánica bajo agitación durante 1 hora a 25-30°C. Después que el agitador se detiene para permitir la separación de la capa, la capa acuosa inferior se separa y a la capa de MTBE se agrega 1g (0,01 eq.) de ácido cloroacético para estabilizar la cianohidrina antes del intercambio de solvente. La solución de MTBE luego se destila a presión reducida a 40-60°C (100-500 mbar) dando 180g (96% de rendimiento químico aislado) del compuesto (IVA) en forma de un aceite color amarillo o residuo cristalino.

B. Un balón de 50 ml se adapta con un agitador mecánico, termómetro, condensador, lavador vent-gas (1:1 1NaOCl:NaOH), y una atmósfera inerte. Se prepara una solución de HCN en tetrahidrofurano (THF) (17% p/p) antes de este experimento mediante métodos conocidos. Se cargan hidróxido de potasio (0,026g, 0,02eq.) y solución de cianuro de hidrógeno en THF (5,02ml, 1,5 eq.) al reactor, seguido de otra carga de THF (5ml). Se disuelve vanilina (3,07g) en THF (5ml) y se carga al reactor agitado durante varios minutos. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas (pequeña cantidad de sólido color blanco en un líquido color amarillo pálido), y luego se analiza por HPLC cuantitativa APRA determinar el rendimiento. Conversión 90%; rendimiento 83%.

C. A un matraz que contiene 8,5g de cianhidrina de acetona (1eq) se agrega 15,2g vanilina (1eq) en porciones durante 1 h. Después de agitar durante 1 hora, se agrega 0,8ml de solución al 35% de cianuro de sodio acuoso (0,05eq). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 5 días antes de templarse por el agregado de 75g de metil ter-butil éter (MTBE) y 9 g de agua. El análisis de la capa orgánica por HPLC indicó la formación de cianohidrina vanilina con un rendimiento del 36%, siendo la vanilina sin reaccionar el otro único componente visible.

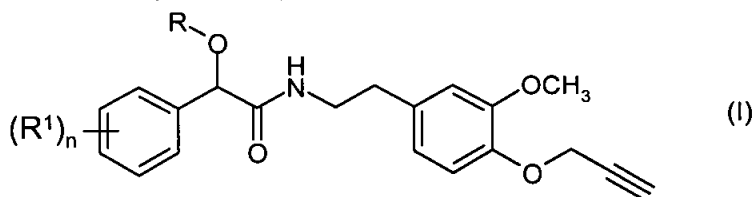
Ejemplo 19: 4-aminoetil-2-metoxi fenol (Compuesto de fórmula IV por el intermediario IVA")

19

A un reactor a presión de 300ml se agregan 30ml de metanol y 31,1g de ácido sulfúrico al 98% (1,41eq). Se agrega una suspensión de 3,8g de catalizador de paladio sobre carbón al 5% (0,004eq) en 10ml de metanol, seguido de un lavado de 10ml de metanol. Con el reactor bajo una presión de hidrógeno de 5 bar y mientras se mantiene una temperatura de 20-25 °C, se agregan 100g de una solución al 40% de cianohidrina vanilina en metanol (1eq cianohidrina vanilina) durante 4 h, seguido de un lavado de 15ml de metanol. Después de 20 minutos de agitación, la presión se libera y se agregan 75ml de agua. Esta mezcla se agita a 45°C para disolver el producto y luego el catalizador se filtra. La torta del catalizador se lava con 3 × 25ml de agua y estos lavados se combinan con las aguas madres para dar una solución de producto de 315g, que contiene 10,0% de AE-fenol por HPLC (86% de rendimiento).

REIVINDICACIONES

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



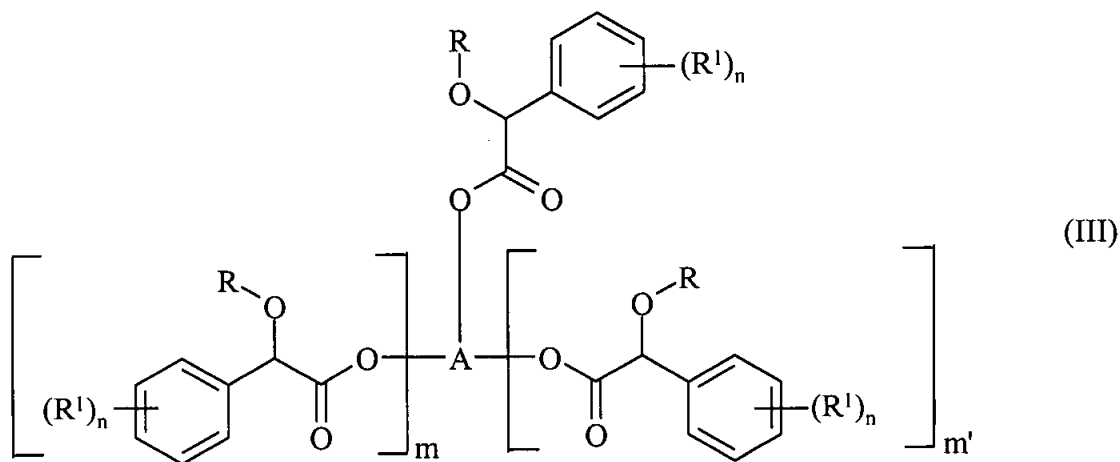
donde:

R es un grupo alquinilo;

R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, fenilo y fenilalquilo, siendo posible a su vez para todos los grupos anteriores portar uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes; alcoxi; alqueniloxi; alquiniloxi; alcoxialquilo; haloalcoxi; alquiltio; haloalquiltio; alquilsulfonilo; formilo; alcanoilo; hidroxilo; halógeno; ciano; nitro; amino; alquilamino; dialquilamino; carboxilo; alcoxicarbonilo; alqueniloxicarbonilo; o alquiniloxicarbonilo; y

n es un entero de 0 a 3, dicho proceso que comprende:

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



donde R, R¹ y n son según se definió en la presente anteriormente;

m y m' son independientemente 0 o 1;

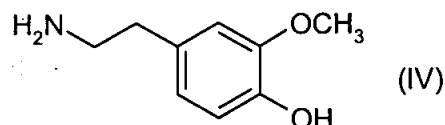
cuando m y m' son ambos 0, A es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo (que tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

cuando uno de m y m' es 0 y el otro es 1, A es un grupo alcanodiilo, alquenodiilo o alquinodiilo que contiene al menos dos átomos de carbono (y tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

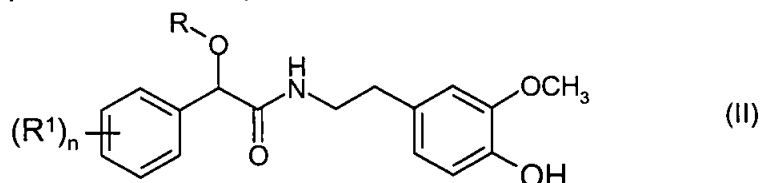
cuando m y m' son ambos 1, A es un grupo alcanotriilo, alquenotriilo o alquinotriilo que contiene al menos tres átomos de carbono (y tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

y donde si el grupo A contiene tres o más átomos de carbono, uno o más de los átomos de carbono puede estar cada uno opcionalmente reemplazado con un átomo de oxígeno, siempre que exista al menos un átomo de carbono entre cualquiera de los átomos de oxígeno en la molécula,

con un compuesto de fórmula (IV)

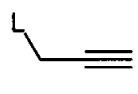


para dar un compuesto de fórmula (II)



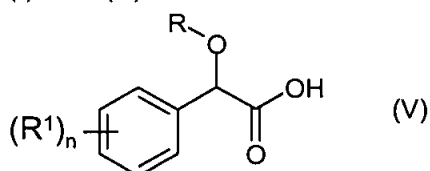
donde R, R¹ y n son según se definió en la presente anteriormente, y

57

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es un grupo saliente, para dar el compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende

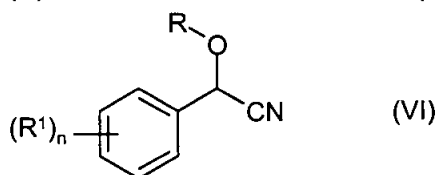
(i) (a) la esterificación de un compuesto de fórmula (V)



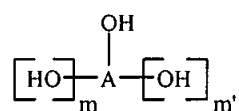
donde R, R¹ y n son según se definió en la presente anteriormente;

o

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



donde R, R¹ y n son según se definió en la presente anteriormente,
con un alcohol de fórmula

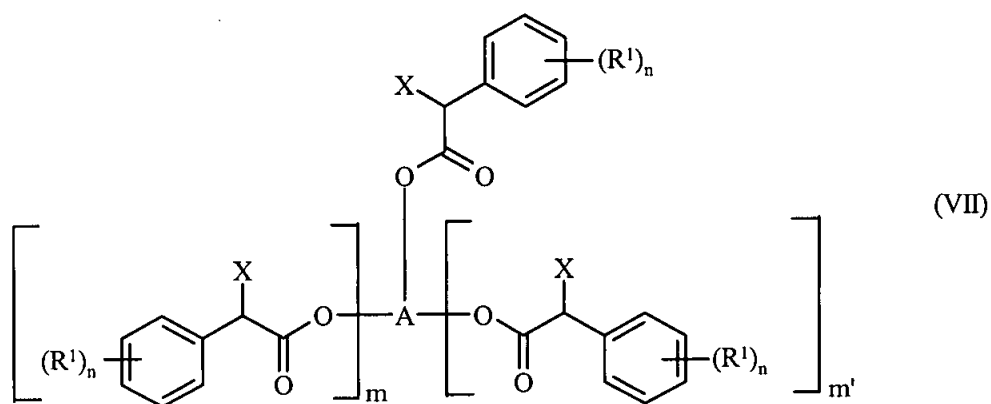


donde A, m y m' son según se definió en la presente anteriormente;

o

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

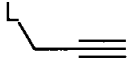




donde R^1 , X , m , m' , n y A son según se definió en la presente anteriormente y X es un grupo saliente, con el alcohol $R-OH$, donde R es según se definió en la presente anteriormente;

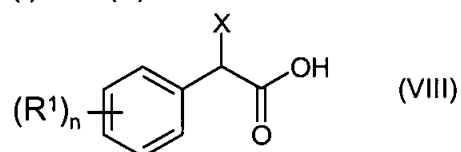
para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende

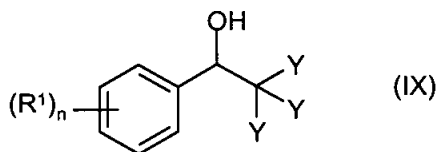
(i) (a) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



donde R^1 , n y X son según se definió en la presente anteriormente con un alcohol $R-OH$, donde R es según se definió en la presente anteriormente; o

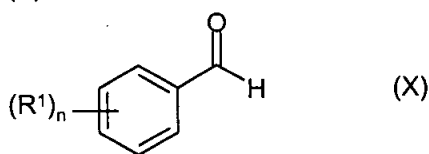
55

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



donde R^1 y n son según se definió en la presente anteriormente y cada Y puede ser igual o diferente y es un grupo alcoxi o halógeno, con un alcohol $R-OH$, donde R es según se definió en la presente anteriormente, en presencia de una base; o

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

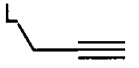


donde R^1 y n son según se definió en la presente anteriormente, con un alcohol $R-OH$, donde R es según se definió en la presente anteriormente, y un trihalometano y en presencia de una base;

para dar un compuesto de fórmula (V) según se definió en la presente anteriormente;

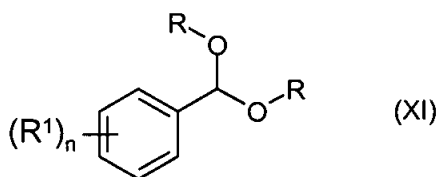
- (ii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

- (iii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

- (iv) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

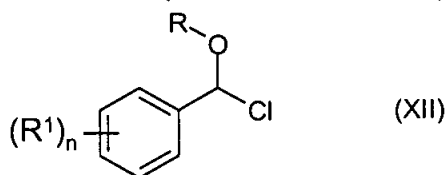
4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende

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



donde R, R¹ y n son según se definió en la presente anteriormente con un agente de cianación; o

- (b) (i) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) según se definió en la presente anteriormente con un agente clorante para dar un compuesto de fórmula (XII)

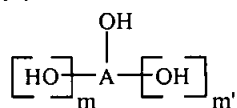


donde R, R¹ y n según se definió en la presente anteriormente,

- (ii) seguido de la reacción del compuesto de fórmula (XII) con un agente de cianación;

para dar un compuesto de fórmula (VI) según se definió en la presente anteriormente;

- (ii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un alcohol de fórmula



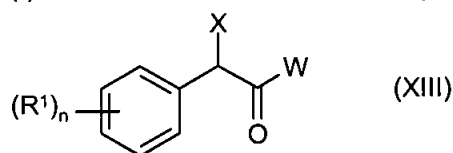
donde m, m' y A son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

- (iii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

- (iv) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende

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

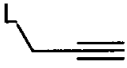


donde R^1 , n y X son según se definió en la presente anteriormente y W es

halógeno, con un alcohol de fórmula $\left[\text{HO} \right]_m \text{A} \left[\text{OH} \right]_{m'}$, donde m, m' y A son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (VII) según se definió en la presente anteriormente;

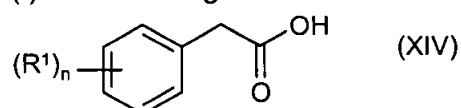
(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con el alcohol R-OH, donde R es según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

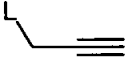
6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende

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



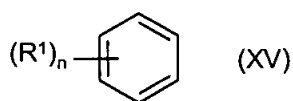
donde R^1 y n según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (VIII) según se definió en la presente anteriormente;

178

- (ii) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un alcohol R-OH, donde R es según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (V) según se definió en la presente anteriormente;
- (iii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;
- (iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y
- (v) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende:

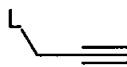
- (i) (a) el agregado de un trihalometano-anión a un compuesto de fórmula (X) según se definió en la presente anteriormente; o
- (b) el agregado de un trihaloacetaldehído a un compuesto de fórmula (XV)



donde R^1 y n son según se definió en la presente anteriormente;
para dar un compuesto de fórmula (IX) según se definió en la presente anteriormente;

- (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) según se definió en la presente anteriormente;
- (iii) la esterificación de un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende:

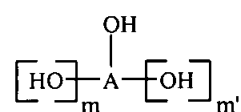
(i) la reacción de un compuesto de fórmula (X) según se definió en la presente anteriormente con un alcohol R-OH en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (XI) según se definió en la presente anteriormente;

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

(b) (i) la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un agente clorante para dar un compuesto de fórmula (XII) según se definió en la presente anteriormente, seguido de (ii) la reacción del compuesto de fórmula (XII) con un agente de cianación;

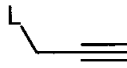
para dar un compuesto de fórmula (VI) según se definió en la presente anteriormente;

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



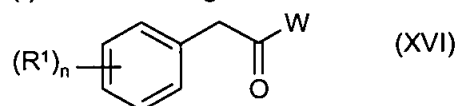
donde m, m' y A son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

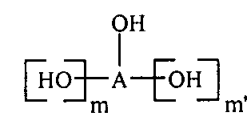
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende:

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



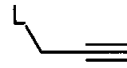
donde R¹, W y n son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (XIII) según se definió en la presente anteriormente;

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un alcohol de fórmula

 donde m, m' y A son según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (VII) según se definió en la presente anteriormente;

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con el alcohol R-OH, donde R es según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (III) según se definió en la presente anteriormente;

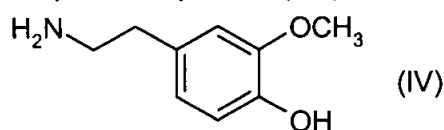
(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) según se definió en la presente anteriormente para dar un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente; y

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con , donde L es según se definió en la presente anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (I).

10. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde 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.

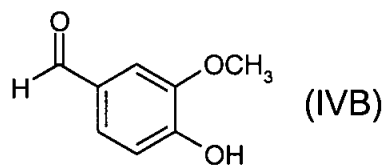
61

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde R es prop-2-inilo.
12. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde R¹ es 4-cloro, 4-bromo, 3,4-dicloro, 4-cloro-3-flúor, 3-cloro-4-flúor, 4-metilo, 4-etilo, 4-propargiloxi, 3-metilo, 4-flúor, 4-etenilo, 4-etinilo, 4-propilo, 4-isopropilo, 4-terbutilo, 4-etoxi, 4-etiniloxi, 4-feniloxi, 4-metiltio, 4-metilsulfonilo, 4-ciano, 4-nitro, 4-metoxycarbonilo, 3-bromo, 3-cloro, 2-cloro, 2,4-dicloro, 3,4,5-tricloro, 3,4-diflúor, 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-flúor-4-metoxi, 4-cloro-3-metilo, 4-cloro-3-trifluormetilo, 4-bromo-3-cloro, 4-trifluormetilo, 4-trifluormetoxi, 4-metoxi.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, donde R¹ es 4-cloro.
14. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde n es 1.
15. Un proceso para la preparación del compuesto (IV)



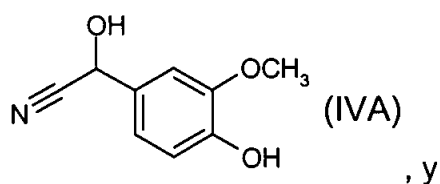
dicho proceso que comprende:

- (i) la reacción del compuesto (IVB)

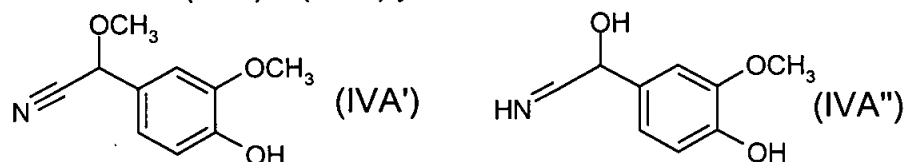


- (a) con un cianuro a un pH de entre 5 y 9, y a continuación la reducción del pH por debajo de 3; o
- (b) con HCN en un solvente orgánico o acuoso; o
- (c) con cianhidrina de acetona en presencia de una cantidad catalítica de cianuro o una base común;

para dar el compuesto (IVA)



(ii) la reducción del compuesto (IVA) utilizando $H_2/Pd-C$ y $H_2SO_4/MeOH$ mediante el intermediario (IVA') o (IVA'') y sus tautómeros

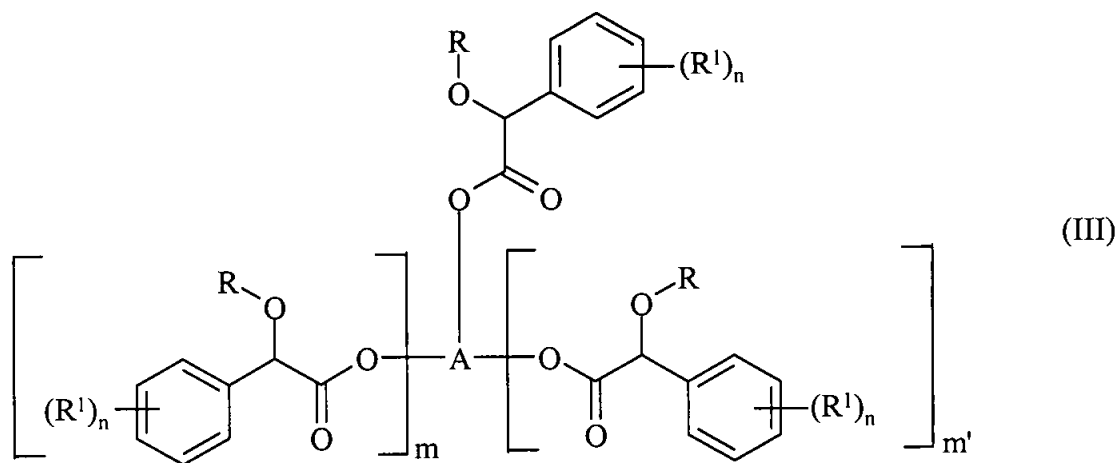


para dar el compuesto (IV).

16. Un intermediario novedoso de fórmula (IVA').

17. Un intermediario novedoso de fórmula (IVA'') y su tautómero "hidroxienamina".

18. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) según se definió en la presente anteriormente, dicho proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III)



donde R, R^1 y n son según se definió en la presente anteriormente;

m y m' son independientemente 0 o 1;

cuando m y m' son ambos 0, A es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo (que tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente

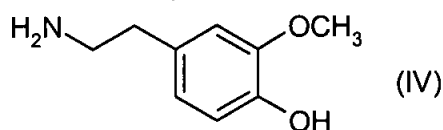
sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

cuando uno de m y m' es 0 y el otro es 1, A es un grupo alcanodiilo, alquenodiilo o alquinodiilo que contiene al menos dos átomos de carbono (y tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

cuando m y m' son ambos 1, A es un grupo alcanotriilo, alquenotriilo o alquinotriilo que contiene al menos tres átomos de carbono (y tiene convenientemente hasta ocho átomos de carbono), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi, dialquilamino C₁₋₄ o ciano;

y donde si el grupo A contiene tres o más átomos de carbono, uno o más de los átomos de carbono puede reemplazarse opcionalmente con un átomo de oxígeno, siempre que exista al menos un átomo de carbono entre cualquiera de los dos átomos de oxígeno en la molécula,

con un compuesto de fórmula (IV)



19. Un intermediario novedoso de fórmula (II), (III), (V), (VI), (VII), (XI) o (XII) según se definió en la presente anteriormente.
20. Un intermediario novedoso de acuerdo con la reivindicación 16, donde R¹ es halo.
21. Un intermediario novedoso de acuerdo con la reivindicación 17, donde R¹ es 4-cloro.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 70736/WO

Box No. I TITLE OF INVENTION
PROCESS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
SWITZERLAND

Telephone No.

+44 (1) 1344 414971

Facsimile No.

+ 44 (1) 1344 481112

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☒ all designated States except
the United States of America

☐ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BOWDEN Martin Charles
Syngenta Huddersfield Works
Leeds Road
Huddersfield, West Yorkshire, HD2 1FF,
United Kingdom

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is
marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

GB

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☐ all designated States except
the United States of America

☒ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SWIFT Jane Elizabeth
Intellectual Property Department
Syngenta Limited
PO Box 3538
Jeaklott's Hill International research Centre,
Bracknell, Berks RG42 6YA, UNITED KINGDOM

Telephone No.

+44 (1) 1344 414971

Facsimile No.

+44 (1) 1344 481112

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

63

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CLARK Thomas Aitcheson
Syngenta Huddersfield Works
Leeds Road
Huddersfield, West Yorkshire, HD2 1FF,
United Kingdom

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
GB

State (that is, country) of residence:
GB

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GIORDANO Fanny Delphine Brigitte
Syngenta Crop Protection
Muenchwilten AG, Breitenloh 5,
CH-4333 Muenchwilten,
Switzerland.

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
FR

State (that is, country) of residence:
FR

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

JAU Beat
Syngenta Crop Protection
Muenchwilten AG, Breitenloh 5,
CH-4333 Muenchwilten,
Switzerland.

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SCHNEIDER Hans-Dieter
Syngenta Crop Protection
Muenchwilten AG, Breitenloh 5,
CH-4333 Muenchwilten,
Switzerland.

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SEIFERT Gottfried
Syngenta Crop Protection
Muenchwilten AG, Breitenloh 5,
CH-4333 Muenchwilten,
Switzerland.

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WISS Juerg
Syngenta Crop Protection
Muenchwilten AG, Breitenloh 5,
CH-4333 Muenchwilten,
Switzerland.

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ZELLER Martin
Syngenta Crop Protection
Muenchwilten AG, Breitenloh 5,
CH-4333 Muenchwilten,
Switzerland.

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

FABER Dominik
Syngenta Crop Protection
Muenchwilten AG, Breitenloh 5,
CH-4333 Muenchwilten,
Switzerland.

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
 - (i) if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).
3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).

Continuation of Box No IV:

WATERMAN, John Richard
WARD, Steven Paul
SWIFT, Jane Elizabeth
OSBORN, Martin Keith
GAAL, Jozsef Christopher
SOUTHERN, David William
PALMER, Sarah Louise
ELLIOTT, Kathryn

Telephone: 01344 414521
Facsimile: 01344 481112

All at:
Intellectual Property Department
Syngenta Limited
P O Box 3538
Jealott's Hill International Research Centre
Bracknell
Berkshire RG42 6YA
UNITED KINGDOM

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,

- ☐ DE Germany is **not designated** for any kind of national protection
- ☐ JP Japan is **not designated** for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is **not designated** for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is **not designated** for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these States).

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 August 2005 (15-08-05)	0516705.1	GB		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

67

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

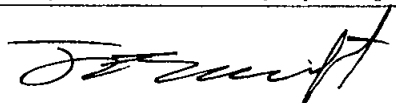
This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) on paper, the following number of sheets:	1. ☒ fee calculation sheet	:
request (including declaration sheets) :	2. ☐ original separate power of attorney	:
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) :	3. ☒ original general power of attorney	:
claims :	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
abstract :	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
drawings :	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
Sub-total number of sheets :	7. ☐ translation of international application into (language):	:
sequence listing :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
tables related thereto :	9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	:
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:
Total number of sheets :	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:
	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	:
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))	10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:
(i) ☐ sequence listing	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:
(ii) ☐ tables related thereto	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:
(i) ☐ sequence listing	11. ☐ other (specify):	:
(ii) ☐ tables related thereto		
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
☐ sequence listing:		
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).



Jane Elizabeth SWIFT

02 August 2006

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 February 2007 (22.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/020381 A2

(51) International Patent Classification:

C07C 231/02 (2006.01) C07C 43/174 (2006.01)
C07C 235/34 (2006.01) C07C 43/313 (2006.01)
C07C 59/70 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/002946

(22) International Filing Date: 8 August 2006 (08.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0516705.1 15 August 2005 (15.08.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH]; Schwarzwalldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOWDEN, Martin, Charles [GB/GB]; Syngenta Huddersfield Works, Leeds Road, Huddersfield, West Yorkshire HD2 1FF (GB). CLARK, Thomas, Aitcheson [GB/GB]; Syngenta Huddersfield Works, Leeds Road, Huddersfield,

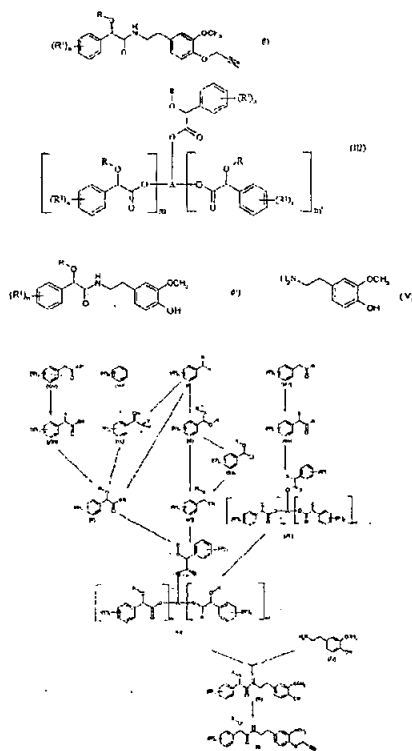
West Yorkshire HD2 1FF (GB). GIORDANO, Fanny, Delphine, Brigitte [FR/FR]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). JAU, Beat [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). SCHNEIDER, Hans-Dieter [DE/DE]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (DE). SEIFERT, Gottfried [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). WISS, Juerg [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). ZELLER, Martin [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). FABER, Dominik [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH).

(74) Agents: SWIFT, Jane, Elizabeth et al.; Intellectual Property Department, Syngenta Limited, P.O. Box 3538, Jealott's Hill Research Centre, Bracknell RG42 6YA (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS



(57) Abstract: A process for the preparation of a compound of formula (I) wherein: R is an alkynyl group; R' is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, phenyl and phenylalkyl, it being possible in turn for all of the receding groups to carry one or more identical or different halogen atoms; alkoxy; alkenyloxy; alkynyloxy; alkoxyalkyl; haloalkoxy; alkylthio; haloalkylthio; alkylsulfonyl; formyl; alkanoyl; hydroxy; halogen; cyano; nitro; amino; alkylamino; dialkylamino; carboxyl; alkoxy-carbonyl; alkenyloxycarbonyl; or alkynyloxycarbonyl; and n is an integer from 0 to 3, said process comprising: (i) the reaction of a compound of formula (III) wherein R, R' and n are as hereinbefore defined; m and m' are independently 0 or 1; when m and m' are both 0, A is an alkyl, alkenyl or alkynyl group (suitably having up to eight carbon atoms), optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, hydroxy, alkoxy, C₁₋₄ dialkylamino or cyano; when one of m and m' is 0 and the other is 1, A is an alkanediyl, alkenediyl or alkynediyl group containing at least two carbon atoms (and suitably having up to eight carbon atoms), optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, hydroxy, alkoxy, C₁₋₄ dialkylamino or cyano; when m and m' are both 1, A is an alkanetriyl, alkenetriyl or alkynetriyl group containing at least three carbon atoms (and suitably having up to eight carbon atoms), optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, hydroxy, alkoxy, C₁₋₄ dialkylamino or cyano; and wherein if the group A contains three or more carbon atoms, one or more of the carbon atoms may each optionally be replaced with an oxygen atom, provided that there is at least one carbon atom between any two oxygen atoms in the molecule, with a compound of formula (IV) to give a compound of formula (II) wherein R, R' and n are as hereinbefore defined, and (ii) the reaction of a compound of formula (II) with , wherein L is a leaving group, to give the compound of formula (I) as

WO 2007/020381 A2

hereinbefore defined, is disclosed.

68



KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 February 2007 (22.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/020381 A3

(51) International Patent Classification:

C07C 231/02 (2006.01) C07C 43/174 (2006.01)
C07C 235/34 (2006.01) C07C 43/313 (2006.01)
C07C 59/70 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/002946

(22) International Filing Date: 8 August 2006 (08.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0516705.1 15 August 2005 (15.08.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH]; Schwarzwalddallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOWDEN, Martin, Charles [GB/GB]; Syngenta Huddersfield Works, Leeds Road, Huddersfield, West Yorkshire HD2 1FF (GB). CLARK, Thomas, Aitcheson [GB/GB]; Syngenta Huddersfield Works, Leeds Road, Huddersfield,

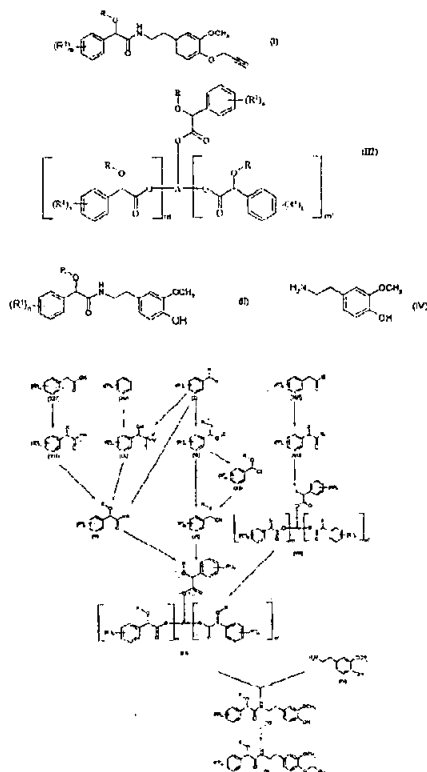
West Yorkshire HD2 1FF (GB). GIORDANO, Fanny, Delphine, Brigitte [FR/FR]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). JAU, Beat [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). SCHNEIDER, Hans-Dieter [DE/DE]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (DE). SEIFERT, Gottfried [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). WISS, Juerg [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). ZELLER, Martin [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH). FABER, Dominik [CH/CH]; Syngenta Crop Protection, Muenchwilten AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilten (CH).

(74) Agents: SWIFT, Jane, Elizabeth et al.; Intellectual Property Department, Syngenta Limited, P.O. Box 3538, Jealott's Hill Research Centre, Bracknell RG42 6YA (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF MANDIPROPAMID AND DERIVATIVES THEREOF



(57) Abstract: A process for the preparation of a compound of formula (I) wherein: R is an alkynyl group; R¹ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, phenyl and phenylalkyl, it being possible in turn for all of the receding groups to carry one or more identical or different halogen atoms; alkoxy; alkenyloxy; alkynyloxy; alkoxyalkyl; haloalkoxy; alkylthio; haloalkylthio; alkylsulfonyl; formyl; alkanoyl; hydroxy; halogen; cyano; nitro; amino; alkylamino; dialkylamino; carboxyl; alkoxy-carbonyl; alkenyloxycarbonyl; or alkynyloxycarbonyl; and n is an integer from 0 to 3, said process comprising: (i) the reaction of a compound of formula (III) wherein R, R¹ and n are as hereinbefore defined; m and m' are independently 0 or 1; when m and m' are both 0, A is an alkyl, alkenyl or alkynyl group (suitably having up to eight carbon atoms), optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, hydroxy, alkoxy, C₁₋₄ dialkylamino or cyano; when one of m and m' is 0 and the other is 1, A is an alkanediyl, alkenediyl or alkynediyl group containing at least two carbon atoms (and suitably having up to eight carbon atoms), optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, hydroxy, alkoxy, C₁₋₄ dialkylamino or cyano; when m and m' are both 1, A is an alkanetriyl, alkenetriyl or alkynetriyl group containing at least three carbon atoms (and suitably having up to eight carbon atoms), optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, hydroxy, alkoxy, C₁₋₄ dialkylamino or cyano; and wherein if the group A contains three or more carbon atoms, one or more of the carbon atoms may each optionally be replaced with an oxygen atom, provided that there is at least one carbon atom between any two oxygen atoms in the molecule, with a compound of formula (IV) to give a compound of formula (II) wherein R, R¹ and n are as hereinbefore defined, and (ii) the reaction of a compound of formula (II) with , wherein L is a leaving group, to give the compound of formula (I) as hereinbefore defined, is disclosed.



KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

(88) Date of publication of the international search report:
3 May 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/002946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C231/02 C07C235/34 C07C59/70 C07C43/174 C07C43/313

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 541 557 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 15 June 2005 (2005-06-15) Referential production example 1 table 2	19-21
X	HECKMANN, MIOSKOWSKI, BHATT, FALCK: "Grignard additions to alpha,beta-unsaturated dioxolanones: preparation of chiral allylic alcohols and protected alpha-hydroxy aldehydes" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 37, no. 9, 1996, pages 1421-1424, XP002401540 Compounds 2, 4, 5 for R=hexynyl ----- -/--	19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2007

Date of mailing of the international search report

07/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pérez Carlón, Raquel

70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/002946

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RUDLER, PARLIER, CERTAL, NUMBERT, VAISSERMANN: "Reaction of nucleophiles with alkoxycarbene complexes of chromium: a general access to polycyclic substituted butenolides" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 43, 2002, pages 5897-5899, XP002401541 compound 12H	19
X	ROBERT, JAGUELIN, GUINAMAT: "Syntheses d'esters ou d'acides alpha-halogenes a partir des gem dicyano epoxydes" TETRAHEDRON, vol. 42, no. 8, 1986, pages 2275-2281, XP002401542 compound 5	19-21
X	GB 1 030 756 A (BOOTS PURE DRUG COMPANY LIMITED) 25 May 1966 (1966-05-25) example 1	19
X	ENHOLM, GALLAGHER: "Free radical reactions on soluble supports from ring-opening metathesis" ORGANIC LETTERS, vol. 3, no. 21, 2001, pages 3397-3399, XP002401543 compound 12	19
X	MAYADUNNE, MOAD, RIZZARDO: "Multiarm organic compounds for use as reversible chain-transfer agents in living radical polymerizations" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 43, 2002, pages 6811-6814, XP002401544 page 6813, paragraph 2; compounds TRI-3	19
X	MORIARTY, PENMASTA, AWASTHI, EPA, PRAKASH: "Reaction of [hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene and [hydroxy(mesyloxy)iodo]benzene with trimethylsilyl enol ethers. A new general method for apha-sulfonyloxylation of carbonyl compounds" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 54, 1989, pages 1101-1104, XP002401545 compounds 14A, 14B, 19A, 19B	19
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/002946

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PIRRUNG, MICHAEL C.: "Intramolecular arene-alkyne photocycloadditions" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 52(8), 1635-7 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1987, XP002401546 compound 7	19
X	STRAGIES, SHUSTER, BLECHERT: "A novel ruthenium-catalysed tandem diyne cycloisomerisation-cross metathesis process" CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1999, pages 237-238, XP002401547 compound 8	19
X	FR 2 259 160 A (POPESCU FRANCINE,FR; POPESCU FRANCINE) 22 August 1975 (1975-08-22) compounds 6,7,8	19-21
X	FR 2 131 802 A (MICSUNESCU FRANCINE; MICSUNESCU FRANCINE,FR) 17 November 1972 (1972-11-17) example 1	19
X	US 3 773 630 A (POPESCU F,FR) 20 November 1973 (1973-11-20) example 2	19
Y	US 2005/014950 A1 (ZELLER MARTIN ET AL) 20 January 2005 (2005-01-20) Scheme 1, examples E,5.2	1-21
Y	US 3 393 192 A (WALTER LEWIS A ET AL) 16 July 1968 (1968-07-16) Reaction V + VI	1-21
Y	WO 03/041728 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG; ZELLER, MARTIN; LAMBERTH, CLEMENS) 22 May 2003 (2003-05-22) Scheme 1; examples	1-21
Y	WO 01/87822 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG; LAMBERTH, CLEMENS; ZELLER, MARTIN; KUNZ, W) 22 November 2001 (2001-11-22) Scheme 1; examples	1-21
X	WO 03/042166 A2 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; ZELLER MARTIN [CH]; FABER DOMINIK [CH] 22 May 2003 (2003-05-22)	15-17
Y	example E5	15
	----- -/--	

71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/002946

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GERRITS, ZUMBRÄGEL, MARCUS: "Analyzing the hydrocyanation reaction: chiral HPLC and the synthesis of racemic cyanohydrins" TETRAHEDRON, vol. 57, 2001, pages 8691-8698, XP002416583 paragraph [02.3]	15
Y	SHUMAN JORNS: "Studies on the kinetics of cyanohydrin synthesis and cleavage by the flavoenzyme oxytrilase" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, vol. 613, 1980, pages 203-209, XP002415616 page 205, lines 3-7	15
Y	BUCK: "Reduction of hydroxymandelonitriles. A new synthesis of tyramine" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 55, 1933, pages 3388-3390, XP002415618 Experimental, paragraphs 1 and 2	15
Y	MORI ET AL: "CYANO GROUP TRANSFER OF ACETONE CYANOHYDRIN TO ALDEHYDE MEDIATED BY TITANIUM ALKOXIDE AND ALUMINUM ALKYLs" CHEMISTRY LETTERS, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 19, no. 7, 1990, pages 1171-1172, XP000151333 ISSN: 0366-7022 page 1171, lines 3-6	15
Y	ERCOLI, RUGGIERI: "An improved method of preparing testosterone, dihydrotestosterone and some of their esters" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 75, 1953, pages 650-653, XP002415619 Footnote 8	15
Y	NAZAROV, AKHREM, KAMERNITSKY: "Preparative method of the synthesis of cyanohydrins" J. GEN. CHEM. USSR (ENGLISH TRANSLATION), vol. 25, 1955, pages 1291-1295, XP009077450 Experimental	15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/002946

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM *PCT/ISA/* 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-14, 18-21

Alternative synthesis of known compounds (I) using the coupling of known compound (IV) and intermediates of the formula (III).

2. claims: 15-17

Alternative synthesis of known compounds (IV).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/002946

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1541557	A	15-06-2005	AU 2003255004 A1 WO 2004016594 A1 US 2006041144 A1	03-03-2004 26-02-2004 23-02-2006
GB 1030756	A	25-05-1966	NONE	
FR 2259160	A	22-08-1975	NONE	
FR 2131802	A	17-11-1972	NONE	
US 3773630	A	20-11-1973	FR 2120246 A5 IT 941962 B	18-08-1972 10-03-1973
US 2005014950	A1	20-01-2005	AT 301634 T AT 350363 T AU 2002342915 A1 BR 0214150 A CA 2461438 A1 CN 1585743 A CN 1765876 A DE 60205502 D1 DE 60205502 T2 WO 03042166 A2 EP 1444195 A2 ES 2242887 T3 JP 2005509026 T KR 20050044488 A MX PA04004650 A	15-08-2005 15-01-2007 26-05-2003 19-10-2004 22-05-2003 23-02-2005 03-05-2006 15-09-2005 24-05-2006 22-05-2003 11-08-2004 16-11-2005 07-04-2005 12-05-2005 13-08-2004
US 3393192	A	16-07-1968	NONE	
WO 03041728	A	22-05-2003	AT 292108 T AU 2002363600 A1 BR 0214139 A CA 2464807 A1 DE 60203534 D1 DE 60203534 T2 EP 1444197 A1 ES 2239272 T3 JP 2005519030 T KR 20050044495 A MX PA04004550 A US 2005026785 A1	15-04-2005 26-05-2003 19-10-2004 22-05-2003 04-05-2005 01-09-2005 11-08-2004 16-09-2005 30-06-2005 12-05-2005 13-08-2004 03-02-2005
WO 0187822	A	22-11-2001	AR 028567 A1 AT 271031 T AU 6030101 A AU 2001260301 B2 BR 0110810 A CA 2406088 A1 CN 1429198 A DE 60104306 D1 DE 60104306 T2 EG 22695 A EP 1282595 A1 ES 2223848 T3 HK 1054368 A1 HR 20020908 A2	14-05-2003 15-07-2004 26-11-2001 04-11-2004 11-02-2003 22-11-2001 09-07-2003 19-08-2004 25-08-2005 30-06-2003 12-02-2003 01-03-2005 03-06-2005 31-12-2004

73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/002946

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0187822	A	HU 0301965 A2	29-09-2003
		JP 2003533502 T	11-11-2003
		MA 25751 A1	01-04-2003
		MX PA02011198 A	10-03-2003
		PL 358225 A1	09-08-2004
		PT 1282595 T	30-11-2004
		TR 200402704 T4	22-11-2004
		TW 228117 B	21-02-2005
		US 6683211 B1	27-01-2004
		YU 80202 A	25-05-2006
		ZA 200209266 A	20-10-2003
WO 03042166	A2	22-05-2003	
		AT 301634 T	15-08-2005
		AT 350363 T	15-01-2007
		AU 2002342915 A1	26-05-2003
		BR 0214150 A	19-10-2004
		CA 2461438 A1	22-05-2003
		CN 1585743 A	23-02-2005
		CN 1765876 A	03-05-2006
		DE 60205502 D1	15-09-2005
		DE 60205502 T2	24-05-2006
		EP 1444195 A2	11-08-2004
		ES 2242887 T3	16-11-2005
		JP 2005509026 T	07-04-2005
		KR 20050044488 A	12-05-2005
		MX PA04004650 A	13-08-2004
		US 2005014950 A1	20-01-2005

LIST OF INVENTOR(S) PROFESSIONS & NATIONALITIES

Name	Title	Nationality	Address
Martin Charles BOWDEN	Research Scientist	British	c/o Syngenta Huddersfield Manufacturing Centre Huddersfield West Yorkshire, HD2 1FF UNITED KINGDOM
Thomas Aitcheson CLARK	Research Scientist	British	c/o Syngenta Huddersfield Manufacturing Centre Huddersfield West Yorkshire, HD2 1FF UNITED KINGDOM
Fanny GIORDANO	Research Scientist	French	c/o Syngenta Crop Protection Muenchwilten AG Breitenloh 5 CH-4333 Muenchwilten SWITZERLAND
Beat JAU	Research Scientist	Swiss	c/o Syngenta Crop Protection Muenchwilten AG Breitenloh 5 CH-4333 Muenchwilten SWITZERLAND

Name	Title	Nationality	Address
Hans-Dieter SCHNEIDER	Research Scientist	German	c/o Syngenta Crop Protection Muenchwilen AG Breitenloh 5 CH-4333 Muenchwilen SWITZERLAND
Gottfried SEIFERT	Research Scientist	Swiss	c/o Syngenta Crop Protection Muenchwilen AG, Breitenloh 5, 4333 Muenchwilen SWITZERLAND
Martin ZELLER	Research Scientist	Swiss	c/o Syngenta Crop Protection Muenchwilen AG Breitenloh 5 CH-4333 Muenchwilen SWITZERLAND
Dominik FABER	Research Scientist	Swiss	c/o Syngenta Crop Protection Muenchwilen AG Breitenloh 5 CH-4333 Muenchwilen SWITZERLAND
Juerg WISS	Research Scientist	Swiss	c/o Syngenta Crop Protection Muenchwilen AG Breitenloh 5 CH-4333 Muenchwilen SWITZERLAND



INVESTOR IN PEOPLE

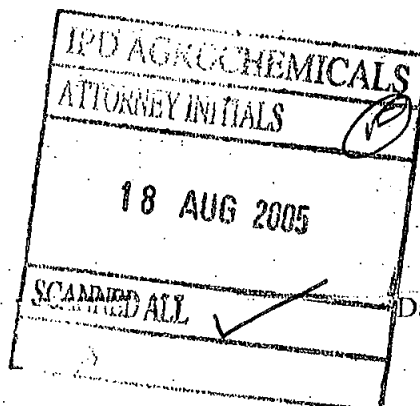
FILING RECEIPT

Syngenta Limited
J Swift
Intellectual Property Department
Jealott's Hill International Research Centre
PO Box 3538
Bracknell
Berkshire
UK
RG42 6YA

The Patent Office

Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales NP10 8QQ

Switchboard: 01633-814000
Minicom: 08459 222250
DX 722540/41 Cleppa Park 3
<http://www.patent.gov.uk>



Your Ref. : 70736/GB/P

Date : 16 August 2005

PATENT APPLICATION NUMBER 0516705.1

The Patent Office confirms receipt of a request for grant of a patent, details of which have been recorded as follows :

Filing date * : 15-Aug-2005
Earliest priority date (if any) :



Applicant(s)/contact point	: SYNGENTA Participations AG
Application fee paid	: No See note a
Description (number of pages)	: 25
Claims (number of pages)	: 10
Drawings (number of pages)	: 1
Abstract (number of pages)	: None See note a
Statement of inventorship (Form 7/77)	: No See note c
Request for search (Form 9A/77)	: No See note a
Request for examination (Form 10/77)	: No
Priority documents	: No
Other attachments received	: None

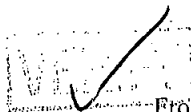
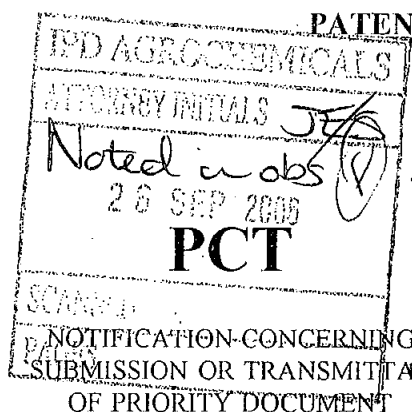
Any notes referred to above are printed overleaf.

If you have any queries on the accuracy of this receipt please contact Janine Geran, tel. +44 (0)1633 814570. For all other enquiries (including queries about the time periods indicated overleaf) please contact our Central Enquiry Unit, telephone 0845 9500 505 (for UK callers), telephone +44 1633 813930 (for international callers) or e-mail enquiries@patent.gov.uk.

Please quote the application number shown in the heading above whenever you contact us about this application.

* The above filing date is provisional and may need to be amended if it is subsequently found during the preliminary examination that the provisions of section 15(1) of the Patents Act 1977 are not met or if the application is re-dated to the date later filed documents are received.

76



From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SWIFT, Jane, Elizabeth
Intellectual Property Department
Syngenta Limited
P.O. Box 3538
Jealott's Hill Research Centre
Bracknell RG42 6YA
ROYAUME-UNI

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 14 September 2006 (14.09.2006)	
Applicant's or agent's file reference 70736/WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2006/002946	International filing date (day/month/year) 08 August 2006 (08.08.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 August 2005 (15.08.2005)
Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
15 August 2005 (15.08.2005)	0516705.1	GB	18 August 2006 (18.08.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Dorothee Mülhausen

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 87 40

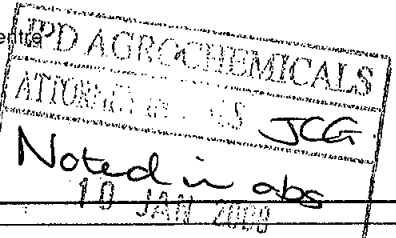
Telephone No. +41 22 338 96 72

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTSECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

SWIFT, Jane, Elizabeth
Intellectual Property Department
Syngenta Limited
P.O. Box 3538
Jealott's Hill Research Centre
Bracknell RG42 6YA
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 21 December 2007 (21.12.2007)		
Applicant's or agent's file reference 70736/WO		
International application No. PCT/GB2006/002946	International filing date (day/month/year) 08 August 2006 (08.08.2006)	Priority date (day/month/year) 15 August 2005 (15.08.2005)
Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al		

IMPORTANT NOTICE

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
22 February 2007 (22.02.2007)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LV, LY, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Dorothee Mülhausen

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt01.pct@wipo.int

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2007 (15.03.2007)		To: SWIFT, Jane, Elizabeth Intellectual Property Department Syngenta Limited P.O. Box 3538 Jealott's Hill Research Centre Bracknell RG42 6YA ROYAUME-UNI		IPD AGROCHEMICALS ATTORNEY INITIALS JCG Noted in procs. 20 MAR 2007 SCANNED ALL PAGES
Applicant's or agent's file reference 70736/WO				
International application No. PCT/GB2006/002946	International filing date (day/month/year) 08 August 2006 (08.08.2006)	Priority date (day/month/year) 15 August 2005 (15.08.2005)		
Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al				

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
22 February 2007 (22.02.2007)

CH

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

LU, SE, TZ, UG

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **20 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Dorothee Mülhausen
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt01.pct@wipo.int

79