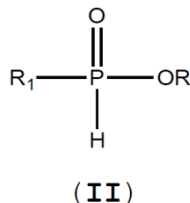


REIVINDICACIONES MODIFICADAS

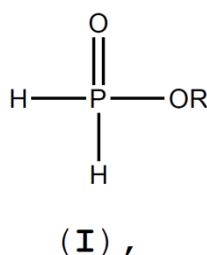
1. Un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir ácido hipofosforoso en un compuesto intermedio de fórmula (II):



donde R es alquilo C1-C6 o bencilo y R1 es metilo, en donde el proceso comprende los pasos de:

(a) preparar el compuesto intermedio de fórmula (II) a partir de ácido hipofosforoso mediante esterificación y alquilación, en donde

(i) Esterificación por reacción del ácido hipofosforoso con un alcohol bencílico o alquilo C1-C6 en un didiseolvente no polar, en el que el didiseolvente no polar es uno o más de ciclohexano, xileno, benceno, tolueno, metiletilcetona y metilisobutilcetona (MIBK), en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación para dar el compuesto de fórmula (I)



donde, R es alquilo C1-C6 o bencilo; y

(ii) alquilación por reacción con un agente alquilante en presencia de al menos una base, para dar el compuesto intermedio de fórmula (II), en la que el agente alquilante es un agente metilante,

donde la base se selecciona de un grupo que consiste esencialmente en hidruro de sodio; sodio metálico; NaOH; K₂CO₃; metóxido de sodio (MeONa); sal de diisobutil amida; MeONa /MeOH (solución al 30%); 4-dimetilaminopiridina (DABCO); diazabicyclo [2.2.2]octano (DABCO); terc-butóxido de potasio (t- BuOK); terc-butóxido de sodio (t- BuONa); piridina; 2-picolina; Et₃N; i-Pr₂NEt; alquil- OMetal (Metal alcóxido); KH; Alquilo MgX; NaNH₂ y diisopropilamida de litio (LDA), y

en el que el producto del paso de esterificación (i) no se purifica ni se aísla antes del paso de alquilación (ii), y en el que, cuando el paso de esterificación (i) precede directamente al paso de alquilación (ii), se lleva a cabo el paso de alquilación (ii) en el mismo recipiente y en el mismo didiseolvente no polar utilizado en el paso de esterificación (i) y

(b) convertir el compuesto intermedio de fórmula (II) obtenido en el paso (a) en glufosinato.

2. El proceso reivindicado en la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) se prepara en el mismo diseolvente no polar y sin ser aislado del diseolvente no polar antes de reaccionar con el agente alquilante en presencia de una base, o en el que la reacción de alquilación se lleva a cabo en el mismo recipiente y en el mismo didiseolvente no polar que la reacción que preparó el compuesto de fórmula (I).

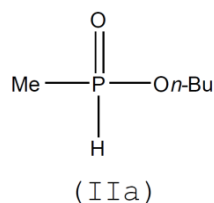
3. El proceso según la reivindicación 1 ó 2, en el que R es metilo o n-butilo.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente no polar es tolueno.

5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido es ácido sulfúrico.

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente de metilación es sulfato de dimetilo.

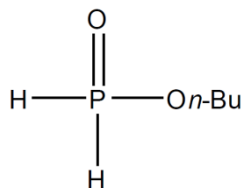
7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la base es una o más seleccionadas del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio y sal de amida de disobutilo.
8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el paso de esterificación (i) las condiciones de deshidratación comprenden calentamiento, la presencia de un depurador de agua, o ambos; o donde el paso de esterificación (i) se realiza a reflujo en condiciones de Dean-Stark.
9. El proceso según la reivindicación 8, en el que el secuestrante de agua es cloruro de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio o cribas moleculares.
10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el paso de alquilación (ii) se realiza en presencia de un agente de transferencia de fase y/o un agente quelante.
11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el agente de transferencia de fase es Bu₄NX, MeNBu₃X, Cloruro de N-metil-N,N,N-trioctilamonio (Aliquat® 336), Oct₄NX, Oct₃NMeX, Me₄NX o Ph₄PX, en el que X es Cl, Br, I o HSO₄, y el agente quelante es 18-corona-6, 15-corona-5, 12-corona-4 o PEG-400.
12. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el paso (a) es para preparar el compuesto intermedio de fórmula (IIa):



que comprende los pasos de:

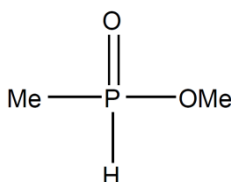
- (i) hacer reaccionar una solución acuosa de ácido hipofosforoso con alcohol n-butílico en presencia de ácido sulfúrico en

condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de fórmula (Ia)



(Ia); y

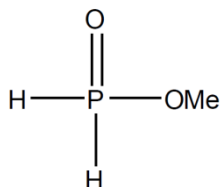
- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con dimetil sulfato en presencia de metóxido de sodio, en donde cada paso se lleva a cabo en tolueno, y donde el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del paso (ii); o donde el paso (a) es para preparar el compuesto intermedio de fórmula (IIb):



(IIb)

comprendiendo los pasos de :

- (i) hacer reaccionar una solución acuosa de ácido hipofosforoso con alcohol metílico en presencia de ácido sulfúrico en condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de fórmula (Ib)

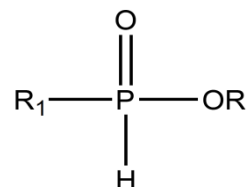


(Ib); y

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con dimetil sulfato en presencia de metóxido de sodio, donde cada

paso se lleva a cabo en tolueno, y donde el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del paso (ii).

13. El proceso según la reivindicación 1, en el que el paso (a) para preparar el compuesto intermedio de fórmula (II)

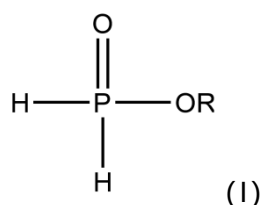


(II)

donde

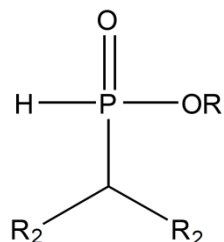
R es alquilo C1-C6 o bencilo, y R1 es metilo, comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar el ácido hipofosforoso con un alcohol alquílico C1-C6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido bajo condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de fórmula (I)



donde R es alquilo C1-C6 o bencilo;

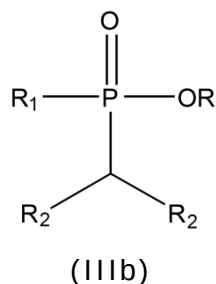
- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un ortoformiato de trialquilo para obtener el compuesto de fórmula (IIIa):



(IIIa)

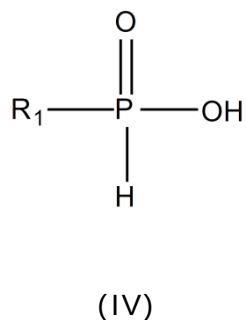
donde R2 es O-alquilo, donde el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del paso (ii), y donde el paso (ii) se lleva a cabo en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar que el paso (i); y,

- (iii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (ii) con un agente alquilante en presencia de al menos una base para obtener un compuesto de fórmula (IIIb):



donde R es alquilo C1-C6 o bencilo; R1 es metilo; y R2 es O-alquilo, y donde el agente alquilante es un agente metilante;

- (iv) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iii) con un ácido para obtener un compuesto de fórmula (IV):



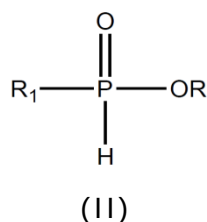
donde R1 es metilo; y

- (v) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iv) con un alcohol alquílico C1-C6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II) donde el producto del paso (iv) no se purifica ni se aísla antes del paso (v), y

en el que se utiliza el mismo disolvente no polar en las etapas (i), (ii) y (v).

14. El proceso según la reivindicación 13, donde el paso (iii) se lleva a cabo en el mismo recipiente que el paso (i) y el paso (ii); y/o donde el paso (iv) y el paso (v) se llevan a cabo en el mismo recipiente.

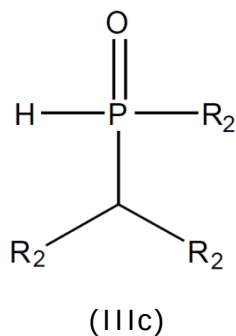
15. El proceso según la reivindicación 1, en el que el paso (a) para la preparación del compuesto intermedio de fórmula (II):



donde

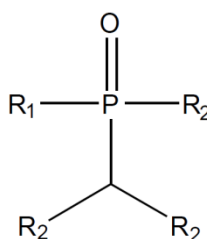
R es alquilo C1-C6 o bencilo, y R1 es metilo, comprende los pasos de:

- (i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un trialquilo ortoformiato para obtener el compuesto de fórmula (IIIc):



donde cada R2 es O-alquilo;

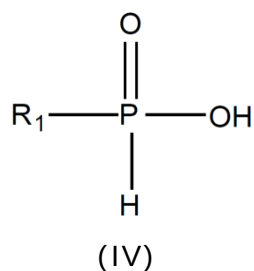
- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un agente alquilante en presencia de al menos una base para obtener el compuesto de fórmula (IIId):



(IIId)

donde R1 es metilo; y cada R2 es O-alquilo, donde el agente alquilante es un agente metilante, y donde el producto del paso (i) no se purifica ni se aísla antes del paso (ii);

(iii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (ii) con un ácido para obtener el compuesto de fórmula (IV):



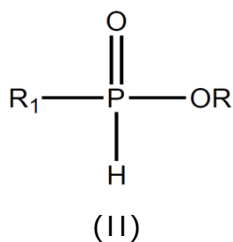
donde R1 es metilo; y

(iv) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (iii) con un alcohol alquílico C1-C6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un didiseolvente no polar para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II),

donde el producto del paso (iii) no se purifica ni se aísla antes del paso (iv).

16. El proceso según la reivindicación 15, donde el paso (i) y el paso (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente; y/o donde el paso (iii) y el paso (iv) se llevan a cabo en el mismo recipiente.

17. El proceso según la reivindicación 1, en el que el paso (a) para preparar el compuesto intermedio del proceso de fórmula intermedia (II)

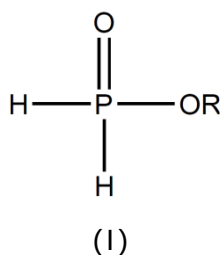


en donde,

R es alquilo C1-C6 o bencilo, y Ri es metilo,

comprende los pasos de:

- (i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alcohol alquílico o bencílico C1-C6 en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un didiseolvente no polar para obtener el compuesto de fórmula (I)



en donde ,

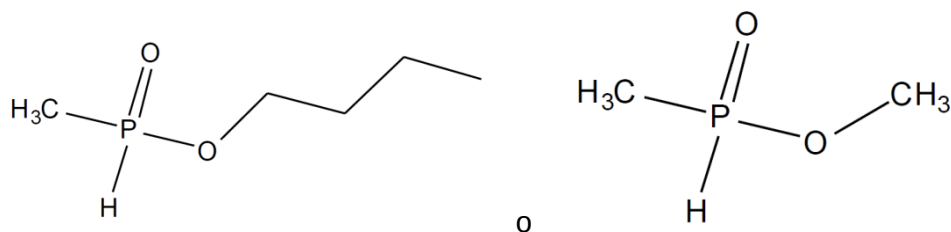
R es alquilo C1-C6 o bencilo; y

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con un agente alquilante en presencia de al menos una base para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II), donde el agente alquilante es un agente metilante,

en el que el paso de alquilación (ii) se lleva a cabo en el mismo recipiente y en el mismo didiseolvente no polar que la reacción de esterificación del paso (i).

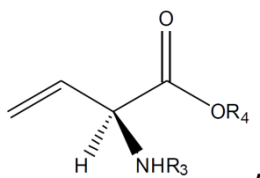
18. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en el que R es metilo o n-butilo.

19. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y 13 18, en el que el compuesto intermedio de fórmula (II) tiene la estructura,

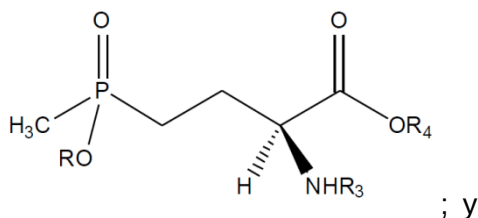


20. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el paso (b) comprende:

(b -i) hacer reaccionar el compuesto intermedio del proceso de fórmula (II) obtenido en el paso (a) con un compuesto que tiene la estructura:

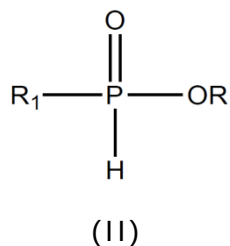


en donde R3 es una grupo de protección de amina y R4 es un grupo de protección de ácido carboxílico, para obtener un compuesto que tiene la estructura:



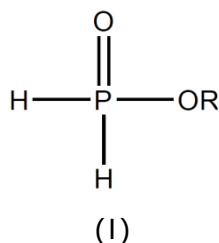
(b-ii) desproteger el grupo de protección de amina R3, desproteger el grupo de protección de ácido carboxílico R4 e hidrolizar el grupo R alquilo C1-C6 o bencilo para producir glufosinato.

21. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el paso (a) para preparar el compuesto intermedio de fórmula (II)



donde R1 es metilo y R es butilo, comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con n-butanol en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar, para obtener el compuesto de fórmula (I)



donde R es butilo ; y

- (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (i) con el agente de metilación que es cloruro de metilo, en presencia de al menos una base, para obtener el compuesto intermedio de fórmula (II), donde la base es una o más seleccionadas del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio y diisobutilo sal de amida.

22. El proceso según la reivindicación 21, en el que el disolvente no polar es tolueno.

23. El proceso según la reivindicación 21 o 22, donde el paso (i) y el paso (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente.