



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1013562-6 A2



(22) Data do Depósito: 14/04/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 18/08/2020

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO COMPOSTO, E, COMPOSTO

(51) Int. Cl.: C07D 211/46; C07C 233/33.

(30) Prioridade Unionista: 14/04/2009 US 61/169046.

(71) Depositante(es): GLAXO GROUP LIMITED.

(72) Inventor(es): DEAN DAVID EDNEY; MATTHEW PETER JOHN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010054893 de 14/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/119064 de 21/10/2010

(85) Data da Fase Nacional: 13/10/2011

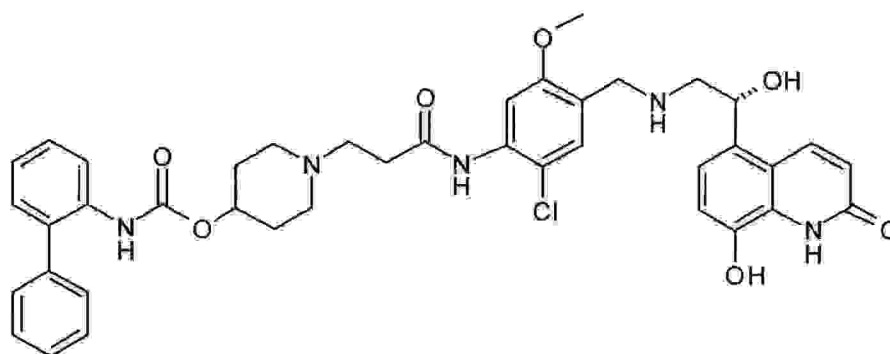
(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO COMPOSTO, E, COMPOSTO Processo para a preparação do composto da Fórmula (II): processo o qual compreende reagir um composto da Fórmula (VI): com um composto da Fórmula (IV): em um solvente apropriado.

“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO COMPOSTO, E, COMPOSTO”

A presente invenção se refere a uma nova etapa chave no processo para a preparação de éster 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-

5 metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico, que possui ambos os antagonistas muscarínicos e atividade agonista do receptor adrenérgico β_2 .

O pedido de Patente Internacional WO 2004/074246 (Theravance Inc, South San Francisco, Califórnia, EUA), depositado em 13
10 de fevereiro de 2004, descreve novos compostos de bifenila que são utilizáveis no tratamento de distúrbios pulmonares, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma. Em particular, o composto, éster 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico de ácido
15 bifenil-2-il carbâmico é descrito como possuindo ambos os antagonistas muscarínicos e atividade agonista do receptor adrenérgico β_2 . A estrutura química do éster 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico é representada pela fórmula (I):

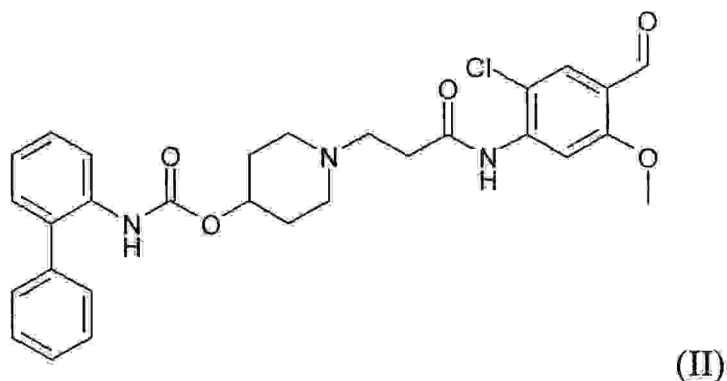


(I)

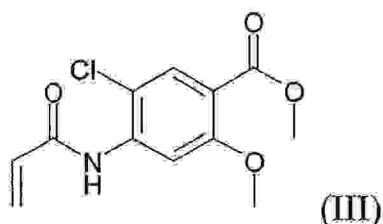
20 WO 2004/074246 descreve um processo para a preparação do composto da fórmula (I).

Um intermediário importante na preparação do composto da fórmula (I) é éster 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletíl]

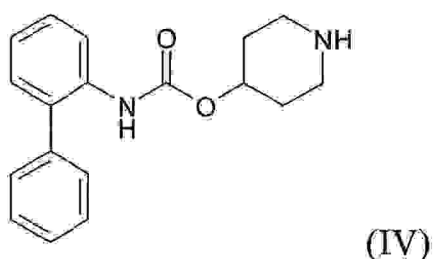
piperidin-4-ílico de ácido bifênil-2-il carbâmico (também conhecido como carbamato de 1-(3-{[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]amino}-3-oxopropil)-4-2-piperidinil bifênilila), representado pela fórmula (II):



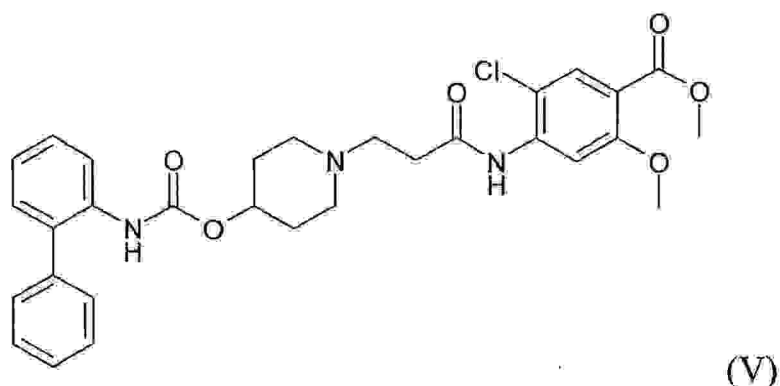
5 Uma etapa chave, descrita em WO 2004/074246 (Preparação 95), na preparação do composto da fórmula (II) é a reação de benzoato de 4-(acrililamino)-5-cloro-2-(metiloxi) de metila, representado pela fórmula (III):



com éster piperidin-4-ílico de ácido bifênil-2-il carbâmico, representado pela fórmula (IV):



10 para produzir metoxi benzoato de 4-{3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]}propionilamino-5-cloro-2 de metila, representado pela fórmula (V).



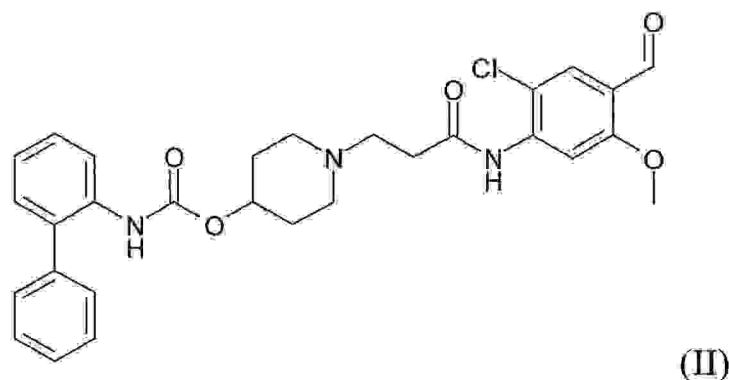
Nesta reação o composto da fórmula (III) está no nível de oxidação do éster. Consequentemente, WO 2004/074246 descreve em linhas gerais outras duas etapas de reação que são exigidas para a conversão do composto da fórmula (V) para o composto da fórmula (II), fórmulas as quais são ambas descritas acima. Em primeiro lugar, uma redução para o nível de oxidação do álcool, e em segundo lugar, uma oxidação para o nível de oxidação de aldeído. Desse modo, partindo com a reação de copulação entre o composto da fórmula (III) e o composto da fórmula (IV), três etapas do processo foram exigidas para a preparação do intermediário chave do éster 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico.

Em dois pedidos de patente internacional mais recentes, WO 2006/023454 e WO 2007/090859, processos de três etapas são novamente descritos para a preparação de éster 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico, nos quais a primeira etapa é a reação de (metoxi)benzoato de 4-(acriloilamino)-5-cloro-2-(metiloxi) de metila com éster piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico.

O objetivo da presente invenção é prover um processo novo, alternativo, mais eficiente e mais econômico para a preparação do composto da fórmula (II), um intermediário chave na preparação de éster 1-[2-(2-cloro-4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico de ácido

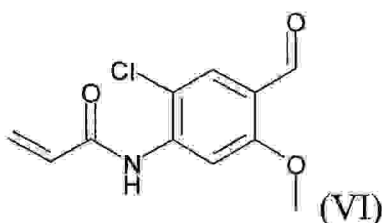
bifenil-2-il carbâmico.

Desse modo, de acordo com a presente invenção é provido um processo para a preparação do composto da fórmula (II):

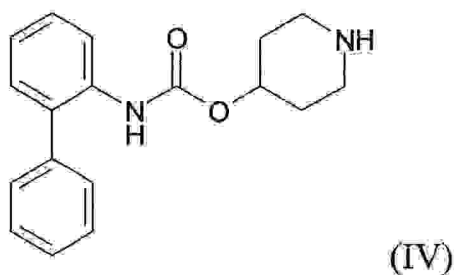


processo o qual compreende reagir um composto da fórmula

5 (VI):



com um composto da fórmula (IV):



em um solvente apropriado.

Este processo novo, alternativo resulta em uma redução do número de etapas exigidas para a preparação do composto da fórmula (II) de três etapas para uma única etapa, proporcionando uma série de vantagens. Economicamente, o processo resulta em uma redução significativa no tempo de ciclo, perda de solvente reduzida e aumento da eficiência em massa. Além disso, o processo melhorado é dirigido a preocupações com a saúde e segurança, eliminando o uso de reagentes de redução perigosos, borohidreto de lítio e hidreto de lítio-alumínio e reduz a quantidade de perda de metal

(lítio, manganês) no processo. Borohidreto de lítio é descrito na Preparação 96 (WO 2004/074246) e Preparação 5 (WO 2006/023454). Hidreto de lítio-alumínio é descrito na Preparação 15 (WO 2006/023454). Dióxido de manganês é descrito na Preparação 16 (WO 2006/023454) e Exemplo 1 (WO 2007/090859).

A estabilidade inesperada do composto da fórmula (VI) acoplada com a sua seletividade de reação imprevisível quando tratado com o composto da fórmula (IV) permitiu que este processo de uma única etapa fosse desenvolvido com sucesso.

A reação entre o composto da fórmula (VI) e o composto da fórmula (IV) é realizada em um solvente apropriado. Solventes apropriados podem incluir solventes apróticos e próticos. Exemplos de solventes apróticos apropriados incluem, mas não estão limitados a, acetonitrila, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetato de etila, dimetilformamida, e tolueno. Exemplos de solventes próticos apropriados incluem, mas não estão limitados a, etanol, metanol, álcool isopropílico e fenol. Em um outro aspecto da invenção, a reação é realizada em 2-metiltetrahidrofurano como solvente.

O processo pode opcionalmente compreender ainda a adição de uma fonte de ácido orgânico apropriada. Exemplos de ácidos orgânicos apropriados incluem ácidos carboxílicos orgânicos, tais como ácido acético, ácido fórmico e ácido benzóico. A adição de um ácido carboxílico orgânico apropriado para o processo melhora o perfil de impureza da reação. Desse modo, em um outro aspecto da invenção o processo compreende ainda a adição de uma fonte de ácido orgânico. Em ainda outro aspecto da invenção a fonte de ácido orgânico é um ácido carboxílico orgânico. Em ainda outro aspecto da invenção o ácido carboxílico orgânico é ácido acético.

A reação pode ser realizada a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente selecionado, e mantida a esta temperatura até que a reação esteja completa.

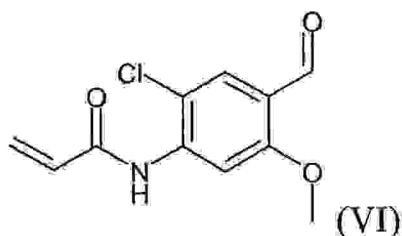
O produto da reação pode ser cristalizado a partir de solução usando uma variedade de técnicas de cristalização padrão, tais como cristalização por resfriamento ou cristalização por adição de anti-solvente. Na cristalização por resfriamento, a mistura de reação contendo composto impuro
5 dissolvido é resfriada lentamente e, opcionalmente semeada, resultando na formação de cristais do composto exigido que irão se separar da solução. Após a cristalização, os cristais podem ser isolados por filtração, lavados usando um solvente apropriado, e secos.

Em um outro aspecto da invenção, onde a reação foi realizada
10 em 2-metiltetrahidrofurano, como solvente, com a adição de ácido acético, como uma fonte de ácido orgânico, a mistura de reação é resfriada para 60°C, semeada com éster 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil] piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-íl carbâmico, envelhecida a 60°C por 30 minutos e em seguida resfriada para 20°C durante um período de 4 horas.

15 A cristalização por adição de anti-solvente pode ser usada como uma alternativa para a cristalização por resfriamento para a separação e purificação do composto de interesse. Na cristalização por adição de anti-solvente, o composto impuro é dissolvido em um solvente apropriado. A adição de um anti-solvente reduz a solubilidade do composto de interesse na
20 solução promovendo a formação de cristais do composto exigido. Após a cristalização, os cristais podem ser isolados por filtração, lavados usando um solvente apropriado, e secos.

Em um outro aspecto da invenção, onde a reação foi realizada em tolueno, como solvente, a mistura de reação é concentrada a 50°C, e anti-
25 solvente de etanol desnaturado adicionado para efetuar a cristalização. A mistura é envelhecida a 60°C por 4 horas e em seguida resfriada para 20°C durante um período de 4 horas.

Em um outro aspecto da invenção é provido um composto da fórmula (VI):



Em ainda um outro aspecto da invenção é provido N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida.

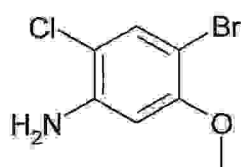
EXPERIMENTAL

A invenção é ilustrada no exemplo seguinte.

5

Exemplo

Etapas A: Preparação de 4-Bromo-2-cloro-5-metoxianilina



1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoína (disponível

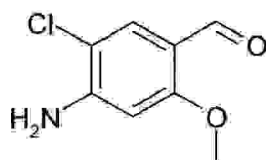
comercialmente, por exemplo, na Aldrich) (9,1 g, 32 mmol) foi adicionado durante 20 minutos para uma solução agitada de 6-cloro-3-metoxianilina (disponível comercialmente, por exemplo, na Apollo Scientific) (10,0 g, 63 mmol) em acetato de etila (150 ml) a -5°C. A solução resultante foi agitada a -5°C por 1 hora em seguida lavada com uma solução de carbonato de potássio (6 g, 43 mmol) em água (40 ml) e em seguida com água (20 ml). A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida para dar 4-bromo-2-cloro-5-metoxianilina como um sólido marrom pálido (14,3 g, 95%).

15

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm) 7,38 (1 H, s), 6,34 (1 H,s), 4,02-4,14 (2 H, br s), 3,83 (3 H, s)

m/z (ES+) 236 ($\text{M}+\text{H}$)

Etapas B: Preparação de 4-Amino-5-cloro-2-metoxibenzaldeído



20

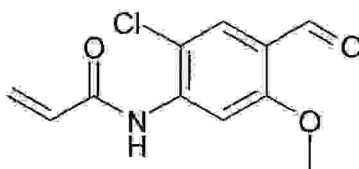
Cloreto de isopropilmagnésio (2M em tetrahydrofurano, 23 ml,

46 mmol) (disponível comercialmente, por exemplo, na Aldrich) foi adicionado durante 5 minutos para uma solução agitada de 4-bromo-2-cloro-5-metoxianilina (Etapa A) (10 g, 42 mmol) em tetrahydrofurano (70 ml) a -10°C. A solução resultante foi deixada para aquecer para 0°C durante 50 minutos para dar uma pasta fluida espessa, em seguida, resfriada para -25°C e n-butil-lítio (1,6 M em hexanos, 90 ml, 144 mmol) foi adicionado durante 20 minutos, seguido por tetrahydrofurano (20 ml). A solução foi aquecida para -10°C durante 30 minutos e em seguida N,N-dimetilformamida (16 ml, 207 mmol) foi adicionada durante 5 minutos e a pasta fluida espessa resultante foi aquecida para 0°C durante 20 minutos. Uma solução de ácido cítrico (22 g, 105 mmol) em água (50 ml) foi adicionada com cautela durante 15 minutos, mantendo reação a <10°C. A pasta fluida foi envelhecida a 20°C por 30 minutos em seguida filtrada sob vácuo. A torta foi lavada com água (100 ml) e em seguida seca sob vácuo a 40°C por 16 horas para dar 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzaldeído (6,1 g, 80%) como um sólido amarelo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} (ppm) 9,95 (1 H, s), 7,49 (1 H, s), 6,50-6,57 (2 H, br s), 6,44 (1 H, s), 3,81 (3 H, s),

m/z (ES +) 186 (M + H)

Etapa C: Preparação de N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida



Preparação 1

Ácido acrílico (disponível comercialmente, por exemplo, na Aldrich) (46 ml, 0,67 mols) foi adicionado lentamente a uma suspensão agitada de 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzaldeído (Etapa B) (50,0 g, 0,27 mols) e trietilamina (204 g, 2,02 mols) em acetato de etila (0,85 l) a 25°C. Anidrido propanofosfônico (50% em acetato de etila; 429 g, 0,67 mols) foi

adicionado durante 30 minutos, mantendo a temperatura da reação a 30-40°C. A mistura foi agitada a 30-40°C por 1 hora adicional e em seguida resfriada para 25°C e diluída com água (0,26 l) e acidificada com 32% de ácido clorídrico (108 g) para pH 2-3. A camada orgânica foi separada e lavada com
 5 uma mistura de água (0,23 l) e hidróxido de sódio a 32% (14g) - camada aquosa cerca de pH 7. A fase orgânica foi lavada com água (0,23 l) e, em seguida concentrada sob pressão reduzida (cerca de 300mbar) para remover 0,56 kg de destilado. Metilciclohexano (335 g) foi adicionado e em seguida outros 286 g de destilado foram removidos sob pressão reduzida.
 10 Metilciclohexano (111 g) foi adicionado e em seguida a suspensão resultante foi resfriada para 20°C, filtrada e lavada com metilciclohexano. A torta foi seca a 40°C sob pressão reduzida por 12 horas para dar N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida (46 g, 71%)

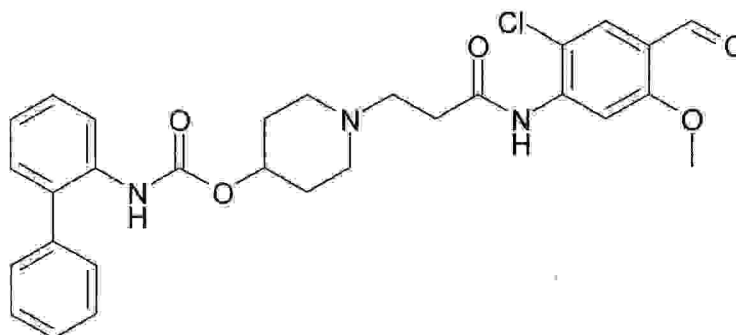
Preparação 2

15 Cloreto de 3-cloropropionila (98,4 ml, 1,0 mol) foi adicionado durante 30 minutos para uma suspensão agitada de 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzaldeído (47,4 g, 0,26 mols) assegurando que a temperatura da reação não excedesse 20°C. Após o término da adição a reação foi agitada a 20°C por outras 2 horas e em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado para
 20 150 ml sob pressão reduzida e em seguida diluído com acetato de etila (100 ml) e água (400 ml). A mistura foi agitada a 20°C por 1 hora e em seguida filtrada para dar 3-cloro-N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil] propanamida como um sólido de branco indefinido que não foi isolado, mas suspenso em tetrahidrofurano (730 ml) e tratado com diisopropiletilamina (154 ml, 0,88
 25 mols). A mistura resultante foi agitada a 45°C por 46 horas e em seguida concentrada sob pressão reduzida para deixar um resíduo que foi diluído com acetato de etila (300 ml), lavado com ácido clorídrico 2M (4 x 100 ml) e concentrado sob pressão reduzida para dar N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida (37,8 g, 62%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm) 10,31 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 8,02 (1 H, br s), 7,82 (1 H, s), 6,47 - 6,53 (1 H, dd), 6,28 - 6,38 (1 H, dd), 5,88 - 5,93 (1 H, dd), 3,96 (3 H, s)

m/z (ES +) 240 (M + H)

5 Etapa D: Preparação de éster 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil] piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico



Preparação 1

Éster piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico (que pode ser preparado de acordo com a preparação 8 em WO 2004/074246A) (1,03 kg, 3,48 mols) foi adicionado em porções amplas durante 5 minutos para uma solução agitada de N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida (que pode ser preparada de acordo com a Etapa C (Preparação 1) ou C (Preparação 2)) (0,81 kg, 3,38 mols) e ácido acético (0,39 l, 6,62 mols) em 2-metiltetrahidrofurano (8,1 l) a 60°C. A solução resultante foi aquecida para 75°C e mantida a esta temperatura durante 2 horas. A solução foi resfriada para 60°C, semeada com éster 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil] piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico (4,0 g), envelhecida a 60°C por 30 minutos e em seguida resfriada para 20°C durante 4 horas. A suspensão resultante foi filtrada sob vácuo e a torta do filtro foi lavada com IMS (3 x 1,6 l). O sólido foi seco em um forno a vácuo a 50°C por 10 horas para dar éster de 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico como um sólido branco (1,50 kg, 82% th).

^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_{H} (ppm) 10,70 (1 H, s), 10,19

(1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,43-7,28 (9 H, m), 4,48-4,54 (1 H, br m), 3,88 (3 H, s), 2,70-2,82 (2 H, br s), 2,63 (4 H, s), 2,20- 2.30 (2 H, br m), 1,72-1,82 (2 H, br m), 1,49-1,56 (2 H, br m),

m/z (ES +) 536 (M + H)

5 Preparação 2

Éster piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico (que pode ser preparado de acordo com a preparação 8 em WO 2004/074246A) (63,0 kg, 212,57 mols) foi adicionado a uma suspensão agitada de N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida (que pode ser preparada de acordo com a Etapa C (Preparação 1) ou C (Preparação 2)) (50,0 kg, 208,62 mols) e ácido acético (12,6 kg, 209,83 mols) em 2-metiltetrahidrofurano (430 kg) a 25°C. A mistura foi em seguida aquecida para 50°C durante 60 minutos e mantida nesta temperatura por 2 horas. A suspensão resultante foi resfriada para 20°C durante 90 minutos e mantida nesta temperatura por 4 horas. A suspensão foi filtrada sob vácuo e a torta do filtro foi lavada com IMS (3 x 78,9 kg). O sólido foi seco em um forno de vácuo a 50°C por 10 horas para dar éster 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamoiletil]piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico como um sólido branco (90,7 kg, 80,6% th).

Número de onda do pico IR (cm⁻¹) 3413, 2775, 1731, 1698, 1677, 1575, 1515, 1443, 1447, 1401, 1376, 1206, 1043, 1001, 758, 702

LC Rt = 4,58 min.

Equipamento

¹H RMN foi registrado em um instrumento Bruker DPX400, 400MHz em ambos, CDCl₃ ou DMSO-d₆.

O espectro de massa foi registrado em um espectrômetro de massa LCT operando em eletro-pulverização de íon positivo, faixa de massa 100-1000 (ZQ) 150-1500 ou (LCT) amu.

O espectro IR foi registrado como uma amostra sólida de ATR em um instrumento Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR, usando 16

acumulações com uma resolução de $2,0 \text{ cm}^{-1}$.

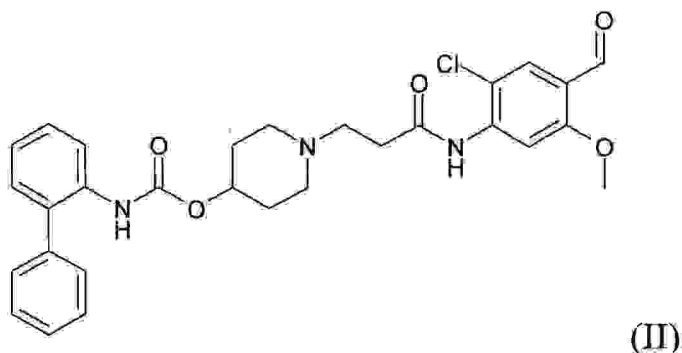
ATR = refletância total atenuada

Os cromatogramas HPLC foram registrados em um Hewlett Packard Agilent série 1100 HPLC com as seguintes condições:

Coluna analítica	Luna C18 50 x 20 mm (i.d.) 3 μm		
Fase móvel	A = 0,05% v/v de ácido fórmico em água B = 0,05% v/v de ácido fórmico em acetonitrila		
Taxa de fluxo	1 ml/min.		
Perfil de gradiente	Tempo	% A	% B
	0	100	0
	8,0	5	95
	8,01	100	0
	11,00	100	0
Temperatura	40°C		
Deteção	UV. 230 nm		
Volume de injeção	1 μL		
Tempo aproximado de operação	11 minutos		

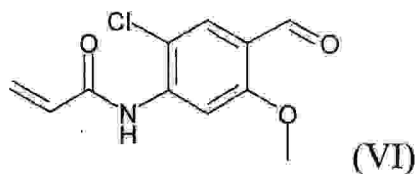
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação do composto caracterizado pelo fato de que é da fórmula (II):

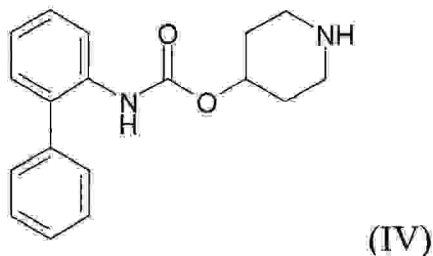


processo o qual compreende reagir um composto da fórmula

5 (VI):



com um composto da fórmula (IV):



em um solvente apropriado.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em um solvente aprótico.

10 3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o solvente aprótico é 2-metiltetrahidrofurano.

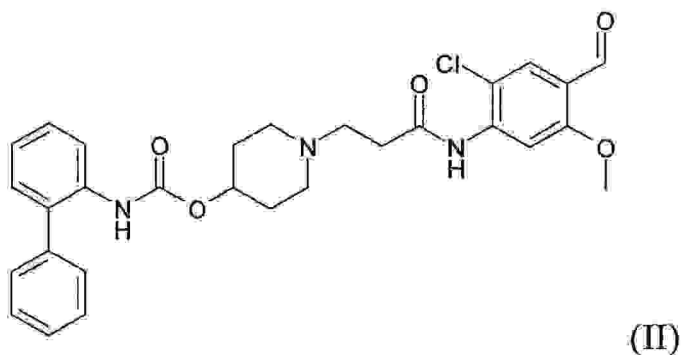
4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o processo compreende ainda a adição de uma fonte de ácido orgânico.

15 5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a fonte de ácido orgânico é um ácido carboxílico orgânico.

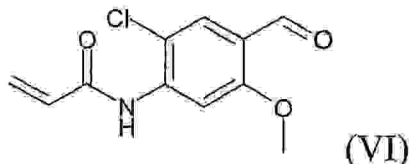
6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o ácido carboxílico orgânico é ácido acético.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada a uma temperatura entre ambiente e a temperatura de refluxo do solvente selecionado.

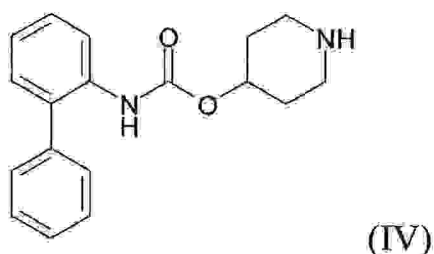
8. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para a preparação do composto da fórmula (II):



processo o qual compreende reagir um composto da fórmula (VI):



10 com um composto da fórmula (IV):

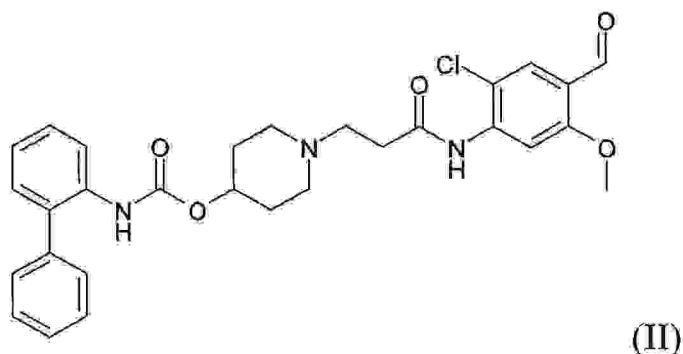


na presença de 2-metiltetrahidrofurano como solvente, e ácido acético como uma fonte de ácido carboxílico orgânico, no qual a reação é realizada a uma temperatura de 75°C.

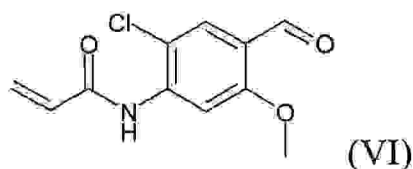
9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a pós-reação da mistura da reação é resfriada para 60°C, semeada com éster de 1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil-carbamóiletil)]

piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-il carbâmico, envelhecida a 60°C por 30 minutos e em seguida resfriada para 20°C durante 4 horas.

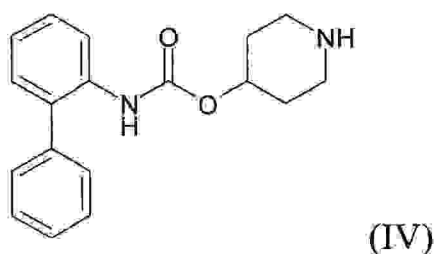
10. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para a preparação do composto da fórmula (II):



5 processo o qual compreende reagir um composto da fórmula (VI):



com um composto da fórmula (IV):

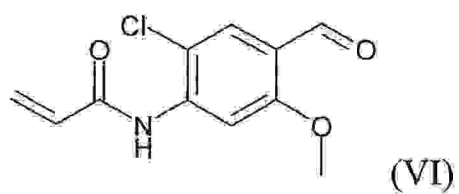


na presença de 2-metiltetrahidrofurano como solvente, e ácido acético como uma fonte de ácido carboxílico orgânico, no qual a reação é realizada a uma temperatura de 50°C.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a pós-reação da mistura da reação é resfriada para 20°C durante 90 minutos, e em seguida é mantida a 20°C por 4 horas.

12. Composto caracterizado pelo fato de que é da fórmula (VI):

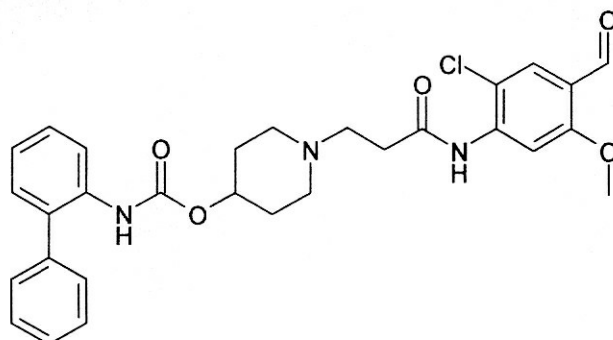
4



13. Composto caracterizado pelo fato de ser N-[2-cloro-4-formil-5-(metiloxi)fenil]-2-propenamida.

RESUMO"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO COMPOSTO, E, COMPOSTO"

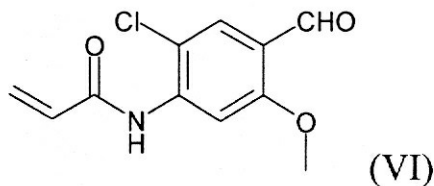
Processo para a preparação do composto da Fórmula (II):



(II)

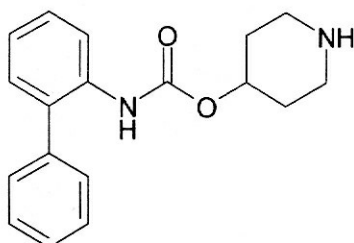
processo o qual compreende reagir um composto da Fórmula

5 (VI):



(VI)

com um composto da Fórmula (IV):



(IV)

em um solvente apropriado.