

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 792**

51 Int. Cl.:
C07D 207/333 (2006.01)
C07D 319/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03792719 .1**
96 Fecha de presentación: **19.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1544196**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Procedimiento para la producción de gamma-cetoacetales**

30 Prioridad:
20.08.2002 JP 2002238786
09.05.2003 JP 2003131270

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.07.2012

73 Titular/es:
Daiichi Sankyo Company, Limited
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo, JP

72 Inventor/es:
OKAZAKI, Rei y
KOJIMA, Shunshi

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 792 T3

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

DESCRIPCIÓN

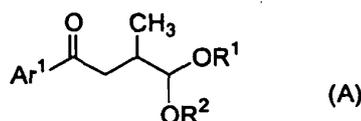
Procedimiento para la producción de gamma-cetoacetales

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir compuestos γ -cetoacetales.

5 **Antecedentes de la invención**

Los compuestos γ -cetoacetales de fórmula general (A) mostrados a continuación se conocen como intermedios para producir un derivado de 4-metil-1,2-diarilpirrol (Publicación de Patente Japonesa (Kokai) Número 2000-80078) que se conoce como un analgésico útil (véase la Patente de Estados Unidos número 5908858)



10 (en la que Ar^1 representa un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes, cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente un grupo alquilo inferior o R^1 y R^2 tomados juntos representan un grupo trimetileno o similar).

15 El procedimiento para producir dichos compuestos γ -cetoacetales, en los que se usan nitrometano (CH_3NO_2) y una base, está documentado (Publicación de Patente Japonesa (Kokai) Número 2000-80078). Puesto que el nitrometano puede explotar, el procedimiento debe realizarse cuidadosamente. Por lo tanto, hay algunos problemas considerables en el procedimiento; por ejemplo, el procedimiento para la preparación de compuestos γ -cetoacetales, especialmente en una producción a gran escala, resulta particularmente complejo para evitar que ocurran explosiones. El documento US 5.935.990 desvela la preparación de derivados de pirrol a partir de los acetales correspondientes. El documento EP-A-0799823 desvela la preparación de aldehídos a partir de α -halocetonas por

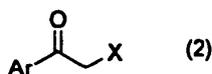
20 reacción con enaminas.

Divulgación de la invención

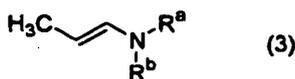
Los inventores han investigado un procedimiento para la producción de compuestos γ -cetoacetal, descubrieron un procedimiento para la producción de los mismos usando un derivado de enamina, aunque no nitrometano, y obtuvieron el producto deseado con alta pureza por un procedimiento simple con buenos rendimientos y, de esta

25 manera, completaron la presente invención.

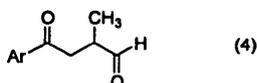
La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula general (1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (2)



30 (en la que Ar representa un grupo arilo C_6-C_{10} o un grupo arilo C_6-C_{14} sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α ; el grupo de sustituyentes α consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos alquilo C_1-C_6 halogenados, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_6 , grupos alquil C_1-C_6 tio, grupos mercapto, grupos alquil C_1-C_6 sulfonilo y grupos sulfamoilo; y X representa un átomo de halógeno) con un compuesto de fórmula general (3)



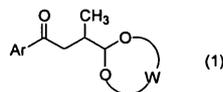
35 (en la que R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno representa independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con un grupo o grupos alcoxi C_1-C_6 , o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , o R^a y R^b tomados juntos representan un grupo alquilenos C_4-C_8) en un disolvente inerte, e hidrolizar el producto con un ácido para dar un compuesto de fórmula general (4)



(en la que Ar tiene el mismo significado que el indicado anteriormente), seguido de hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (4) con un compuesto de fórmula general (5)



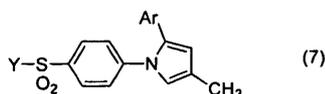
5 (en la que W representa un grupo alquileo C₁-C₆) en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula general (1)



(en la que Ar y W tienen los mismos significados que los indicados anteriormente).

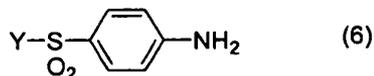
Entre los procedimientos anteriores, los procedimientos preferidos son:

- 10 (2) un procedimiento en el que Ar es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes α ,
- (3) un procedimiento en el que Ar es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionado independientemente entre el grupo de sustituyentes que consiste en grupos metilo, metoxi, etoxi y metiltio,
- 15 (4) un procedimiento en el que Ar es un grupo 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 3,4-dimetilfenilo o 3,4-dimetoxifenilo,
- (5) un procedimiento en el que X es un átomo de bromo o un átomo de yodo,
- (6) un procedimiento en el que X es un átomo de bromo,
- (7) un procedimiento en el que R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno representa independientemente un grupo alquilo C₂-C₅, un grupo alquilo C₂-C₅ sustituido con un grupo o grupos alcoxi C₁-C₄ o un grupo
- 20 cicloalquilo C₄-C₆,
- (8) un procedimiento en el que R^a y R^b son iguales o diferentes, y cada uno representa independientemente un grupo isopropilo, isobutilo, isopentilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
- (9) un procedimiento en el que R^a y R^b son ambos un grupo isobutilo,
- (10) un procedimiento en el que W es un grupo alquileo C₃-C₅ de cadena lineal, y
- 25 (11) un procedimiento en el que W es un grupo 2-metiltrimetileno o 2,2-dimetiltrimetileno.
- Adicionalmente, la presente invención proporciona
- (12) un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula general (7)



30 (en la que Ar representa un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₄ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α ; el grupo de sustituyentes α consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilo C₁-C₆ halogenados, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos alquil C₁-C₆ tio, grupos mercapto, grupos alquil C₁-C₆ sulfonilo, y grupos sulfamoilo; e Y representa un grupo metilo o amino) que incluye un procedimiento de acuerdo con el apartado (1) anterior para la producción de un compuesto de fórmula general (1), en el que el compuesto de fórmula general (1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (6)

35



(en la que Y es un grupo metilo o amino) para dar el compuesto de fórmula general (7), y

(13) un procedimiento de acuerdo con el apartado (12) anterior para la producción de un compuesto de fórmula general (7), en la que Y es un grupo amino.

40 Los términos "grupo arilo C₆-C₁₀", "átomo de halógeno", "grupo alquilo C₁-C₆", "grupo alquilo C₁-C₆ halogenado", "grupo alcoxi C₁-C₆", "grupo alquil C₁-C₆ tio", "grupo alquil C₁-C₆ sulfonilo", "grupo cicloalquilo C₃-C₆", "grupo alquileo C₄-C₈" y "grupo alquileo C₁-C₆", que se usan en esta memoria descriptiva para especificar la presente invención, se definen a continuación.

45 El resto "grupo arilo C₆-C₁₀" del grupo arilo de "grupo arilo C₆-C₁₀" y "grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente en el grupo de sustituyentes α " en la definición de Ar es un grupo fenilo o naftilo y, preferentemente, un grupo fenilo.

Además, el "grupo arilo C₆-C₁₀" descrito anteriormente puede estar opcionalmente condensado a un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (preferentemente un grupo cicloalquilo C₅-C₆), por ejemplo, un grupo arilo condensado es un grupo indanilo.

5 El "grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α " en la definición de Ar es preferentemente un grupo C₆-C₁₀ sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α , más preferentemente un grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α y, aún más preferentemente, un grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α .

10 El "átomo de halógeno" en las definiciones del grupo de sustituyentes α y X es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. El átomo de halógeno preferido en un grupo de sustituyentes α es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo y, aún más preferentemente, un átomo de flúor o un átomo de cloro. El átomo de halógeno preferido en X es un átomo de bromo o un átomo de yodo, particularmente más preferentemente un átomo de bromo. El "grupo alquilo C₁-C₆" en las definiciones del grupo de sustituyentes α , R^a y R^b, y el resto alquilo del "grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo o grupos alcoxi C₁-C₆" en las definiciones de R^a y R^b son cada uno independientemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo. El grupo alquilo en el grupo de sustituyentes α preferentemente es un grupo alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, más preferentemente un grupo metilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo, aún más preferentemente un grupo metilo, etilo o propilo y, lo más preferentemente, un grupo metilo. Los grupos alquilo en R^a y R^b preferentemente cada uno es independientemente un grupo alquilo C₂-C₅ de cadena lineal o ramificada, más preferentemente un grupo etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o isopentilo, aún más preferentemente un grupo isopropilo, isobutilo o isopentilo y, lo más preferentemente, un grupo isobutilo.

25 El "grupo alquilo C₁-C₆ halogenado" en la definición de grupo de sustituyentes α es un "grupo alquilo C₁-C₆" como se ha indicado anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un átomo o átomos de halógeno indicados anteriormente y, preferentemente, un grupo alquilo C₁-C₄ halogenado, más preferentemente un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo o 2,2-dibromoetilo, más preferentemente un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo o fluorometilo y, lo más preferentemente, un grupo trifluorometilo.

30 El "grupo alcoxi C₁-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes α y el "resto grupo alcoxi" del "grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo o grupos alcoxi C₁-C₆" en la definición de R^a y R^b es cada uno independientemente un "grupo alquilo C₁-C₆" como se ha indicado anteriormente al que está fijado un átomo de oxígeno, preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, más preferentemente un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi, aún más preferentemente un grupo metoxi etoxi o propoxi y, lo más preferentemente, un grupo etoxi.

35 El "grupo alquil C₁-C₆ tio" en la definición del grupo de sustituyentes α es un "grupo alquilo C₁-C₆" como se ha indicado anteriormente al que se ha fijado un átomo de azufre, preferentemente de un grupo alquil C₁-C₄ tio de cadena lineal o ramificada, más preferentemente un grupo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio o butiltio y, aún más preferentemente, un grupo metiltio, etiltio o propiltio.

40 El "grupo alquil C₁-C₆ sulfonilo" en la definición del grupo de sustituyentes α es un "grupo alquilo C₁-C₆" como se ha indicado anteriormente al que se ha fijado un grupo sulfonilo (-SO₂-), preferentemente un grupo alquil C₁-C₄ sulfonilo de cadena lineal o ramificada, más preferentemente un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo o butilsulfonilo, aún más preferentemente un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo y, lo más preferentemente, un grupo metilsulfonilo.

45 Los "grupos cicloalquilo C₃-C₆" en las definiciones de R^a y R^b son cada uno independientemente un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente un grupo cicloalquilo C₄-C₆ y, más preferentemente, un grupo ciclopentilo o ciclohexilo.

50 El "grupo alquileno C₄-C₈" que está formado por R^a y R^b tomados juntos es un grupo tetrametileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 1,1-dimetiletileno, pentametileno, 1,1-dimetiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1,2-dimetiltrimetileno, hexametileno, 2-metilpentametileno, heptametileno o 2,4-dimetilpentametileno, preferentemente un grupo alquileno C₄-C₆ de cadena lineal o ramificada, más preferentemente un grupo tetrametileno o pentametileno y, aún más preferentemente, un grupo tetrametileno.

55 El "grupo alquileno C₁-C₆" en la definición de W es un grupo alquileno de cadena lineal o ramificada tal como un grupo metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 1,1-dimetiletileno, pentametileno, 1,1-dimetiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1,2-dimetiltrimetileno o hexametileno y, preferentemente, un grupo alquileno C₃-C₅ de cadena lineal o ramificada, más preferentemente un grupo trimetileno, 2-metiltrimetileno, o 2,2-dimetiltrimetileno, aún más preferentemente un grupo trimetileno o 2,2-dimetiltrimetileno y, lo más

preferentemente, un grupo 2,2-dimetiltrimetileno.

Las definiciones de Ar, X, W y grupo de sustituyentes α son como se han indicado anteriormente y los Ar, X, W y grupo de sustituyentes α preferidos entre estas definiciones se muestran a continuación. Ar es preferentemente un grupo fenilo o grupo fenilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α ; más preferentemente un fenilo o un grupo fenilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes que consiste en los grupos metilo, metoxi, etoxi y metiltio; aún más preferentemente, un grupo fenilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes que consiste en los grupos metilo, metoxi, etoxi y metiltio; particularmente más preferentemente un grupo 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 3,4-dimetilfenilo o 3,4-dimetoxifenilo; y lo más preferentemente un grupo 4-etoxifenilo o 3,4-dimetilfenilo.

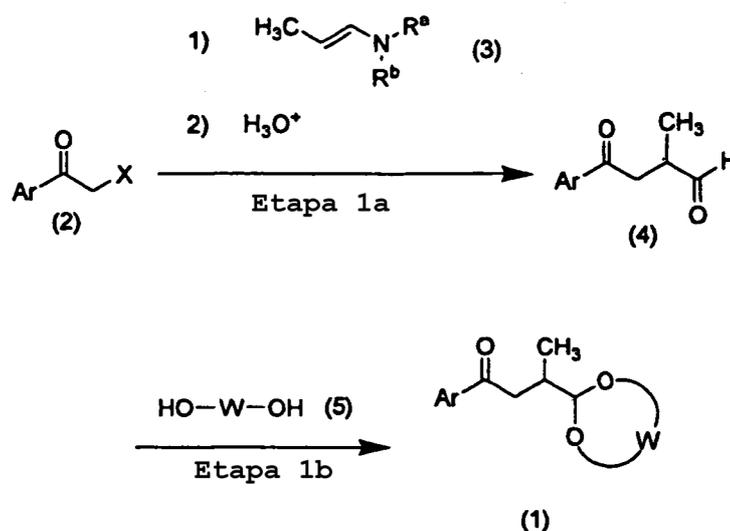
X es preferentemente un átomo de bromo o un átomo de yodo y, lo más preferentemente, un átomo de bromo.

W es preferentemente un grupo alquileo C_3-C_5 de cadena lineal o ramificada, más preferentemente un grupo alquileo C_3-C_5 de cadena lineal, aún más preferentemente un grupo trimetileno, 2-metiltrimetileno o 2,2-dimetiltrimetileno, particularmente más preferentemente un grupo trimetileno o 2,2-dimetiltrimetileno y, lo más preferentemente, un grupo 2,2-dimetiltrimetileno.

El grupo de sustituyentes α preferentemente consiste en grupos alquilo C_1-C_4 , grupos alcoxi C_1-C_4 y grupos alquil C_1-C_4 tio, más preferentemente consiste en grupos metilo, metoxi, etoxi y metiltio y, lo más preferentemente, consiste en un grupo metilo o etoxi.

Modo para realizar la invención

El procedimiento para la producción de un compuesto γ -cetoacetal se realiza como se muestra a continuación.



(en la que Ar, R^a , R^b , X y W tienen los mismos significados que los indicados anteriormente). La etapa 1a es un procedimiento para la producción de un compuesto dioxo de fórmula (4), procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de haluro de fenilo de fórmula (2) con un compuesto de enamina de fórmula (3) en un disolvente en presencia o ausencia de una base, seguido de hidrolizar la mezcla de reacción usando un ácido para dar el compuesto dioxo de fórmula (4).

El disolvente inerte usado en la etapa 1a es, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano o heptano; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono o dicloroetano; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano o dioxano, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, s-butanol, isobutanol o t-butanol; un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetil sulfóxido; un nitrilo tal como acetonitrilo o un éster tal como acetato de metilo o acetato de etilo. El disolvente preferido es un disolvente polar aprótico o un nitrilo y el más preferido es N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo.

La base usada en la etapa 1a es una amina orgánica tal como piridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina o N-metilpiperidina y preferentemente trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina.

La temperatura de reacción está entre -30 °C y 200 °C (preferentemente entre 0 °C y 100 °C). El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción y similares y, normalmente, es de 30 minutos a 30 horas (preferentemente de 1 hora a 20 horas).

5 Después de la reacción de un compuesto de haluro de fenacilo de fórmula (2) con un compuesto de enamina de fórmula (3), un compuesto dioxo de fórmula (4) se produce por adición de un ácido a la mezcla de reacción. El ácido usado en la etapa 1a es un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico; o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico, y es preferentemente ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno o ácido para-toluenosulfónico.

10 Después de la reacción, el producto deseado en la etapa 1a se aísla de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento convencional.

15 Por ejemplo, el producto deseado se precipita enfriando la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se neutraliza apropiadamente y cuando hay materiales insolubles en la mezcla de reacción, los materiales se retiran por filtración de la mezcla de reacción; se añade agua a la mezcla de reacción; la mezcla se extrae con un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como tolueno; el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro o similares, y el disolvente se retira por destilación para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si fuera necesario, puede purificarse adicionalmente por un procedimiento convencional, por ejemplo cromatografía en columna de gel de sílice.

20 El compuesto dioxo de fórmula (4) obtenido de la etapa 1a puede usarse en la siguiente etapa (etapa 1b) sin purificación.

La etapa 1b es un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (1), comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto dioxo de fórmula (4) con un compuesto glicol de fórmula (5) en un disolvente inerte (que tiene el mismo significado que el indicado en la etapa 1a) en presencia de un ácido (que tiene el mismo significado que el indicado en la etapa 1a) para dar el compuesto de fórmula (1).

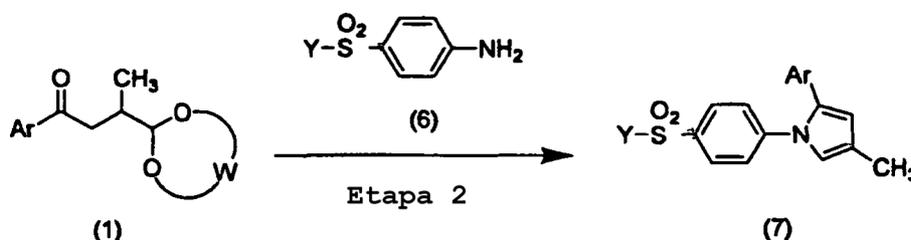
25 La temperatura de reacción normalmente es entre -70 °C y 100 °C, preferentemente entre -30 °C y 60 °C. El tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 20 horas, preferentemente de 30 minutos a 2 horas.

30 Después de la reacción, el producto deseado en la etapa 1b se aísla a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento convencional. Por ejemplo, el producto deseado se hace precipitar enfriando la mezcla de reacción, o la mezcla de reacción se neutraliza apropiadamente, y cuando hay materiales insolubles en la mezcla de reacción los materiales se retiran por filtración de la mezcla de reacción; se añade agua a la mezcla de reacción; la mezcla se extrae con un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como tolueno; el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro o similar, y el disolvente se retira por destilación para dar el producto deseado.

35 El producto obtenido de esta manera, si fuera necesario, puede purificarse adicionalmente por un procedimiento convencional, por ejemplo cromatografía en columna de gel de sílice.

Los materiales de partida de la presente invención de los compuestos de fórmulas (2), (3) y (5) son conocidos, y los compuestos de fórmulas (2) y (3), por ejemplo, se desvelan en la Patente de Estados Unidos número 5908858.

Un derivado de 4-metil-1,2-diarilpirrol de fórmula (7) puede prepararse realizando la siguiente reacción usando un compuesto de fórmula (1) obtenido por el procedimiento indicado anteriormente,



40 (en la que Ar y W tienen los mismos significados que los indicados anteriormente, e Y representa un grupo metilo o amino).

45 La etapa 2 es un procedimiento para la producción del compuesto 1,2-diarilpirrol de fórmula (7), procedimiento que comprende volver a cerrar el anillo de un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de anilina de fórmula (6) mediante una reacción de acoplamiento con deshidratación en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (7).

- 5 El disolvente usado en la etapa 2 no está particularmente restringido con la condición de que no afecte negativamente a la reacción y pueda disolver el material de partida en algún grado, por ejemplo es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o dicloroetano; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o dioxano; un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol; un nitrilo tal como acetonitrilo o, un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico; o agua o una mezcla de estos múltiples disolventes. El disolvente preferido es una mezcla de un alcohol y agua y el más preferido es una mezcla de propanol y agua.
- 10 El ácido usado en la etapa 2 es un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico; o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, preferentemente un ácido orgánico, más preferentemente ácido acético o ácido para-toluenosulfónico, y lo mas preferentemente ácido para-toluenosulfónico. La cantidad de ácido usada en la etapa 2 es entre 0,01 y 50 equivalentes, preferentemente entre 0,05 y 20 equivalentes y, más preferentemente, entre 0,1 y 10 equivalentes.
- 15 La cantidad del compuesto de anilina de fórmula (6) es entre 1 y 10 equivalentes para un equivalente del compuesto de fórmula (1) y, preferentemente, entre 1 y 3 equivalentes.
- La temperatura de reacción depende del disolvente usado en la etapa 2. Normalmente es entre 0 °C y 200 °C y preferentemente entre temperatura ambiente y 150 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción o similares y normalmente es de 10 minutos a 48 horas y, preferentemente, de 30 minutos a 15 horas.
- 20 Además, la reacción de la etapa 2 puede realizarse con retirada del agua formada durante la reacción; sin embargo normalmente puede realizarse sin retirada del agua.

- Después de la reacción de la etapa 2, el producto deseado se aísla de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza apropiadamente y cuando hay materiales insolubles en la mezcla de reacción los materiales de retiran por filtración de la mezcla de reacción; se añade agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como acetato de etilo; el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro o similares, y el disolvente se retira por destilación para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si fuera necesario, puede purificarse adicionalmente mediante un procedimiento convencional, por ejemplo recristalización, precipitación o cromatografía en columna de gel de sílice.
- 25 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, un compuesto γ -cetoacetal puede obtenerse mediante un procedimiento sencillo y con alto rendimiento como un producto de alta pureza sin usar nitrometano.

El mejor modo para realizar la invención

La presente invención se ejemplifica mediante algunos ejemplos mostrados a continuación. Sin embargo, no puede restringirse por estos ejemplos.

35 **Ejemplo**

Ejemplo 1

3-(5,5-Dimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-(4-etoxifenil)butan-1-ona

- 40 Se añadieron 2-bromo-1-(4-etoxifenil)etan-2-ona (5,0 kg) y N,N-bis(2-metilpropil)-1-propenilamina (5,1 kg) a 20 litros de acetonitrilo en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a aproximadamente 50 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente 20 litros de agua, 5,0 kg de ácido sulfúrico concentrado, 3,2 kg de neopentilglicol y 0,5 kg de ácido para-toluenosulfónico y la mezcla se agitó a aproximadamente 50 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, precipitaron cristales. Estos cristales se aislaron por filtración dando 4,3 kg (rendimiento 71 %) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

- 45 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,71 (s, 3H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,0 Hz, 3H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,78 (dd, J=16,6 Hz, J=8,5 Hz, 1H), 3,25 (dd, J= 16,6Hz, J=4,6 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=11,0 Hz, J=3,7 Hz, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 4,10 (c, J=7,0 Hz, 2H), 4,38 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J=8,7 Hz, 2H).

Ejemplo 2

3-(5,5-Dimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-(4-etoxifenil)butan-1-ona

- 50 Se añadieron 2-bromo-1-(4-etoxifenil)etan-1-ona (4,0 g) y N,N-bis(2-metilpropil)-1-propenilamina (4,0 g) a 16 ml de dimetilacetamida en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó entre 50 °C y 55 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente 1,6 g de ácido para-toluenosulfónico y 2,1 g de neopentilglicol y la mezcla se agitó entre 50 °C y 60 °C durante 3 horas. Después de la adición de 8 ml de agua a la mezcla de

reacción y enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, precipitaron cristales. Estos cristales se aislaron por filtración dando 3,7 g (rendimiento 74 %) del compuesto del título en forma de cristales blancos. El espectro de RMN de ^1H del producto es sustancialmente idéntico al del producto del Ejemplo 1.

Ejemplo 3

5 3-(5,5-Dimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-(4-etoxifenil)butan-1-ona

Se añadieron 2-bromo-1-(4-etoxifenil)etan-1-ona (4,0 g) y N,N-bis(2-metilpropil)-1-propenilamina (4,0 g) a 16 ml de dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó entre 50 °C y 60 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente 1,6 g de ácido para-toluenosulfónico y 2,1 g de neopentilglicol y la mezcla se agitó entre 50 °C y 60 °C durante 3 horas. Después de la adición de 8 ml de agua a la mezcla de reacción y enfriamiento de la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, precipitaron cristales. Estos cristales se aislaron por filtración dando 3,7 g (rendimiento 72 %) del compuesto del título en forma de cristales blancos. El espectro de RMN de ^1H del producto es sustancialmente idéntico al del producto del Ejemplo 1.

Ejemplo 4

3-(5,5-Dimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-(3,4-dimetilfenil)butan-1-ona

15 Se añadieron 2-bromo-1-(3,4-dimetilfenil)etan-1-ona (220 g) y N,N-bis(2-metilpropil)-1-propenilamina (249 g) a 990 ml de dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a aproximadamente 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 10 °C, 990 ml de agua, 170 g de neopentilglicol y 173 g de ácido sulfúrico concentrado se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, precipitaron cristales. Estos cristales se aislaron por filtración dando 262 g (rendimiento 83 %) del compuesto del título en forma de cristales blancos:

Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,71 (s, 3H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 2,31 (s,6H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,81 (dd, J=16,8 Hz, J=8,5 Hz, 1H), 3,26 (dd, J=16,7 Hz, J=4,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J=11,1 Hz, J=4,3 Hz, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 4,39 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 7,6Hz, 1H), 7,72 (d, J= 7,6Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

Ejemplo 5

3-(5,5-Dimetil-1,3-dioxan-2-il)-1-(3,4-dimetilfenil)butan-1-ona

30 Se añadieron 2-bromo-1-(3,4-dimetilfenil)etan-1-ona (6,2 g) y N,N-bis(2-metilpropil)-1-propenilamina (6,8 g) a 25 ml de acetonitrilo en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a aproximadamente 50 °C durante 24 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 10 °C, 25 ml de agua, 4,3 g de neopentilglicol, 6,2 g de ácido sulfúrico concentrado y 0,62 g de ácido para-toluenosulfónico se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a aproximadamente 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, precipitaron cristales. Estos cristales se aislaron por filtración dando 6,6 g (rendimiento 84 %) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

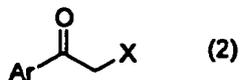
El espectro de RMN de ^1H del producto es sustancialmente idéntico al del producto del Ejemplo 4.

35 La posibilidad de uso en la industria

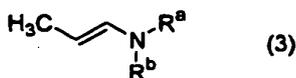
De acuerdo con el procedimiento de la presente invención un compuesto de γ -cetoacetal puede obtenerse mediante un procedimiento sencillo y con alto rendimiento como un producto de alta pureza sin usar nitrometano.

REIVINDICACIONES

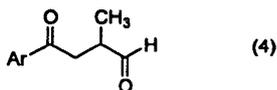
1. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula general (1), procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (2)



5 (en la que Ar representa un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₄ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α; el grupo de sustituyentes α consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilo C₁-C₆ halogenados, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos alquil C₁-C₆ tio, grupos mercapto, grupos alquil C₁-C₆ sulfonilo y grupos sulfamoilo; y X representa un átomo de halógeno) con un compuesto de fórmula general (3)



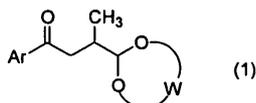
10 (en la que R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo(s) alcoxi C₁-C₆, o un grupo cicloalquilo C₃-C₆; o R^a y R^b tomados juntos representan un grupo alquileo C₄-C₈) en un disolvente inerte, e hidrolizar el producto con un ácido para dar un compuesto de fórmula general (4)



15 (en la que Ar tiene el mismo significado que el indicado anteriormente), seguido de hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (4) con un compuesto de fórmula general (5)



20 (en la que W representa un grupo alquileo C₁-C₆) en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula general (1)



(en la que Ar y W tienen los mismos significados que los indicados anteriormente).

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Ar es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α.

25 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Ar es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes que consiste en grupos metilo, metoxi, etoxi y metiltio.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Ar es un grupo 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 3,4-dimetilfenilo o 3,4-dimetoxifenilo.

30 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que X es un átomo de bromo o un átomo de yodo.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que X es un átomo de bromo.

35 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno representa independientemente un grupo alquilo C₂-C₅, un grupo alquilo C₂-C₅ sustituido con un grupo o grupos alcoxi C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₄-C₆.

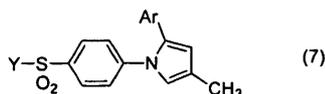
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R^a y R^b son iguales o diferentes y cada uno representa independientemente un grupo isopropilo, isobutilo, isopentilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R^a y R^b son ambos un grupo isobutilo.

10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que W es un grupo alquileo C₃-C₅ de cadena lineal.

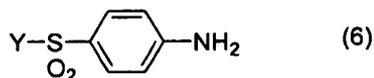
5 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que W es un grupo 2-metiltrimetileno o 2,2-dimetiltrimetileno.

12. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula general (7)



10 (en la que Ar representa un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₄ sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes α; el grupo de sustituyentes α consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilo C₁-C₆ halogenados, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos alquil C₁-C₆ tio, grupos mercapto, grupos alquil C₁-C₆ sulfonilo y grupos sulfamoilo; e Y representa un grupo metilo o amino) que incluye un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción de un compuesto de fórmula general (1), en el que el compuesto de fórmula general (1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (6)

15



(en la que Y es un grupo metilo o amino) para dar el compuesto de fórmula general (7).

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 para la producción de un compuesto de fórmula general (7), en la que Y es un grupo amino.