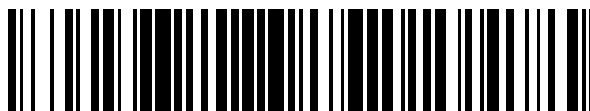


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 079**

51 Int. Cl.:
C07C 213/02 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07C 215/82 (2006.01)
C07C 215/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05727512 .5**
96 Fecha de presentación: **25.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1727782**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.12.2006**

54 Título: **Procedimiento para la producción de compuestos aminofenol**

30 Prioridad:
25.03.2004 JP 2004089652

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 101-8535, JP

72 Inventor/es:
KIYOKAWA, HIROSHI y
AKI, SHINJI

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 390 079 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

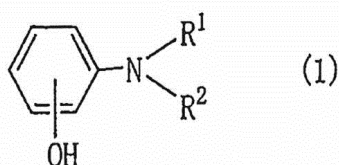
Procedimiento para la producción de compuestos aminofenol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de compuestos aminofenol.

10 **Técnica anterior**

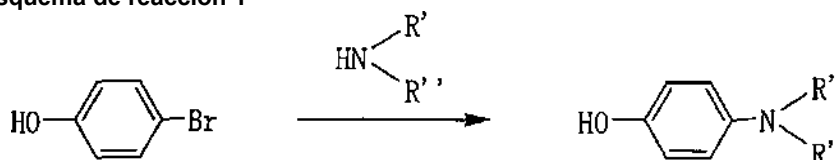
Compuestos aminofenol representados por la fórmula (1) y sales de los mismos:



15 (en donde cada uno de R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterociclo sustituido o no sustituido; R^1 and R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 elementos, con o sin otros heteroátomos intervinientes; el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido, un grupo heterociclo sustituido o no sustituido y un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y el grupo hidroxilo en la fórmula (1) está sustituido en la segunda o en la cuarta posición del anillo fenilo) son útiles como un intermedio sintetizado para diversos agentes farmacéuticos (preferiblemente agentes antituberculosis) y agroquímicos.

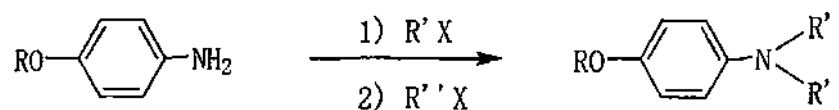
25 Hasta ahora, como un procedimiento de producción de compuestos aminofenol, por ejemplo, se conocen los procedimientos mostrados en el siguiente Esquema de reacción 1 y el Esquema de reacción 2 (Stephen L. Buchwald et al., Organic Letters, vol.4,2885 (2002)).

Esquema de reacción 1



30

Esquema de reacción 2



35

En los esquemas mencionados más arriba, el grupo $-NR'R''$ es un grupo dibutilamino, un grupo N-metilnilino, un grupo morfolino, un grupo 4-metilpiperidinilo, un grupo 4-hidroxipiperidinilo, un grupo 4-metilnilino, un grupo 4-metoxianilino y un grupo 3,4-dimetoxianilino y R es un grupo protector de un grupo hidroxilo.

40 Estos procedimientos, sin embargo, tienen varios defectos y, por consiguiente, no son adecuados para un procedimiento de producción industrial.

Por ejemplo, el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 1 exige catalizadores básicos o metálicos caros, tales como, un catalizador de paladio, un triflato aromático y un catalizador de cobre. El procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 2 requiere un paso complicado de protección del grupo hidroxilo del fenol y la eliminación posterior del grupo protector.

45 Kazuo Haga et al. (Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 1586 (1984) y Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 803-807 (1986)) divulgan

que la reacción de 1,4-ciclohexanodiona y una amina secundaria en presencia de un catalizador ácido no da un compuesto aminofenol o si lo hacen, el rendimiento es sólo del 4 al 12% y el principal producto de la reacción es un compuesto anilina.

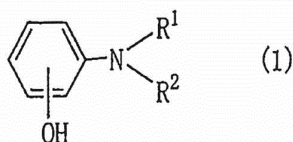
- 5 A. Reiker et al. (Tetrahedron, 23, 3723 (1967)), J. Figueras et al. (J. Org. Chem., 36, 3497 (1971)) y el documento JP-A- 62-29557 divulgan que la reacción de 1,4-benzoquinona y una amina primaria en presencia de un catalizador ácido da un compuesto quinona monoimina y el compuesto quinona monoimina debe reducirse a continuación con el fin de producir el compuesto aminofenol objetivo.

10 Divulgación de la invención

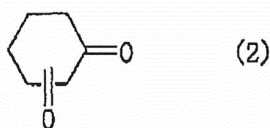
Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento industrialmente ventajoso de producción de compuestos aminofenol representados por la fórmula (1) mediante procedimientos simples y sencillos con un rendimiento elevado y una pureza elevada.

- 15 Para resolver los problemas anteriormente mencionados, los presentes inventores han realizado estudios intensivos sobre el procedimiento de producir compuestos aminofenol representados por la fórmula (1) y, en consecuencia, han descubierto que los problemas anteriormente mencionados se pueden resolver permitiendo que un compuesto ciclohexanodiona de la fórmula (2) reaccione con un compuesto amina de la fórmula (3) en una condición neutra o básica. La presente invención se ha completado basándose en estos hallazgos.

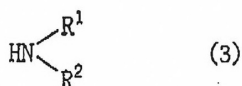
La presente invención proporciona un procedimiento de producción de un compuesto aminofenol representado mediante la fórmula (1)



- 25 en donde cada uno de R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo lineal o ramificado no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbonos, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 elementos, con o sin otros heteroátomos intervinientes; el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y el grupo hidroxilo de la fórmula (1) está sustituido en la posición 2 ó 4 del grupo amino del anillo fenilo, el cual comprende la reacción de un compuesto ciclohexanodiona representado por la fórmula (2)



- 40 con un compuesto amina representado por la fórmula (3)



- 45 en donde cada uno de R^1 y R^2 , son lo definido anteriormente, en condiciones neutras o básicas, y en contacto con aire en una relación molar específica entre dicho compuesto ciclohexanodiona (2) y dicho compuesto amina (3) como se especifica en la reivindicación 1 ó 2 adjuntas.

- 50 La presente invención también proporciona un procedimiento de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado, en donde cada en donde cada uno de R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono que puede tener de 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; un grupo heterocíclico el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; y un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno.

La presente invención proporciona un procedimiento de acuerdo con los procedimientos anteriormente mencionados, en donde el grupo arilo es un grupo fenilo o un grupo naftilo; en donde el grupo arilo es un grupo fenilo o un grupo naftilo; el grupo ariloxi es un grupo fenoxi o un grupo naftiloxi; el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos y el grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico es un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos.

La presente invención proporciona un procedimiento de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado, en donde el compuesto aminofenol es 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina, 1-(4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidina, 1-(4-hidroxifenil)piperidina, 1-(4-hidroxifenil)-4-metilpiperazina, N-(4-hidroxifenil)-N-metilaniлина, N-(4-hidroxifenil)aniлина o N-(4-hidroxifenil)dibencilamina.

La presente invención proporciona un procedimiento de acuerdo con los procedimientos anteriormente mencionados, el cual se realiza en presencia de un agente deshidrogenante, en donde el agente deshidrogenante se usa en una cantidad de al menos 1% en peso basado en una cantidad del compuesto amina de la fórmula (3).

La presente invención proporciona un procedimiento de acuerdo con los procedimientos anteriormente mencionados, el cual se realiza sin un agente deshidrogenante.

La presente invención proporciona un procedimiento de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado, el cual se realiza en condiciones neutras.

La presente invención proporciona un procedimiento de acuerdo con los procedimientos anteriormente mencionados, el cual se realiza en presencia de un compuesto básico, en donde el compuesto básico se usa en una cantidad de 0,5 a 5 mol basado en 1 mol del compuesto amina de la fórmula (3).

La presente invención proporciona un procedimiento de acuerdo con los procedimientos anteriormente mencionados, en donde una reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción de temperatura ambiente a 150°C.

La presente invención proporciona un procedimiento de acuerdo con los procedimientos anteriormente mencionados, en donde el compuesto ciclohexanodiona de la fórmula (2) se usa en una cantidad de cantidad equimolar a 10 mol basado en 1 mol del compuesto amina de la fórmula (3).

Los grupos descritos en la fórmula (1) son más específicamente los siguientes.

Ejemplos de grupos alquilo lineales o ramificados sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, es decir, grupos alquilo inferior, incluyen aquellos que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo, bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-3-fenilpropilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, 2-(α -naftil)etilo, 1-(β -naftil)etilo, 3-(α -naftil)propilo, 4-(β -naftil)butilo, 5-(α -naftil)pentilo, 6-(β -naftil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(α -naftil)etilo, 2-metil-3-(β -naftil)propilo, 3-furilmetilo, (4-morfolin)metilo, (1-piperazinil)metilo, (1-pirrolidinil)metilo, (1-piperidinil)metilo, (3-piridil)metilo, 2-(2-tienil)etilo, 1-(3-pirrolil)etilo, 3-(2-oxazolil)propilo, 4-(2-tiazolil)butilo, 5-(2-imidazolil)pentilo, 6-(2-piridil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(2-pirimidil)etilo y 2-metil-3-(3-piridazolil)propilo.

Ejemplos del grupo arilo sustituido o no sustituido incluyen grupos fenilo que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes y grupos naftilo que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos del sustituyente del grupo arilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromo-hexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo y similares; grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi, 5,5,4-trihidroxipentiloxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1-hidroxiisopropoxi, 2-metil-3-hidroxipropoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromo-hexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, 3-hidroxi-2-cloropropoxi y similares; o átomos de halógeno, tales como átomo de flúor, átomo de bromo, átomo de cloro y átomo de yodo. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del grupo heterocíclico sustituido o no sustituido incluyen grupos heterocíclicos que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos del grupo heterocíclico incluyen grupos heterocíclicos saturados o insaturados de 5 ó 6 elementos, tales como furilo, tienilo, pirrolilo, 2H-pirrolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, piperidilo, piperazilo, pirrolidinilo, morfolino y similares. Ejemplos del sustituyente del grupo heterocíclico incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromo-hexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo y similares; grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tales como metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi, 5,5,4-trihidroxipentiloxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1-hidroxiisopropoxi, 2-metil-3-hidroxipropoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, di-bromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromo-hexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, 3-hidroxi-2-cloropropoxi y similares; o átomos de halógeno, tales como átomo de flúor, átomo de bromo, átomo de cloro y átomo de yodo. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del grupo arilo sustituido o no sustituido incluyen grupos fenoxi que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes y grupos naftiloxi que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos del sustituyente del grupo arilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromo-hexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo y similares; grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi, 5,5,4-trihidroxipentiloxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1-hidroxiisopropoxi, 2-metil-3-hidroxipropoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromo-hexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, 3-hidroxi-2-cloropropoxi y similares; o átomos de halógeno, tales como átomo de flúor, átomo de bromo, átomo de cloro y átomo de yodo. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido significa, por ejemplo, grupos oxi sustituidos con un grupo heterocíclico que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos del grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico incluyen grupos oxi sustituidos con un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos, tal como furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, 2H-pirroliloxi, oxazoliloxi, isooxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, furazaniloxi, piraniloxi, piridiloxi, piridazoliloxi, pirimidiloxi, pirazoliloxi, piperidiloxi, piperazoliloxi, pirrolidiniloxi, morfoliniloxi y similares. Ejemplos del sustituyente del grupo heterocíclico incluyen grupos alquilo

lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo y similares; grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi, 5,5,4-trihidroxipentiloxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1-hidroxiisopropoxi, 2-metil-3-hidroxipropoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromohexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, 3-hidroxi-2-cloropropoxi y similares; o átomos de halógeno, tales como átomo de flúor, átomo de bromo, átomo de cloro y átomo de yodo. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del grupo heterocíclico de 5 ó 6 elementos formado por R¹ y R², junto con un átomo de nitrógeno adyacente, con o sin otros heteroátomos intervinientes, incluyen los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino y tiomorfolino. El grupo heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, el grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido anteriormente mencionado, el grupo arilo sustituido o no sustituido anteriormente mencionado, el grupo ariloxi sustituido o no sustituido anteriormente mencionado, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido anteriormente mencionado y el grupo oxo sustituido con un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido anteriormente mencionado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El procedimiento de producción de un compuesto aminofenol de la fórmula (1) de la presente invención se describe a continuación.

El compuesto aminofenol de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención se produce haciendo reaccionar un compuesto ciclohexanodiona representado por la fórmula (2) con un compuesto amina representado por la fórmula (3) en condiciones neutras o básicas.

La reacción del compuesto ciclohexanodiona representado por la fórmula (2) y el compuesto amina representado por la fórmula (3) se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de un agente deshidrogenante con o sin un compuesto básico.

Ejemplos del disolvente a utilizar incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono, alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol, cetonas, tales como acetona y metil etil cetona, éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicol monometil éter y etilenglicol dimetil éter, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de metilo, acetonitrilo, piridina, 2,4,6-colidina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, triamida del ácido hexametilfosfórico y un mezcla de estos disolventes.

Ejemplos del agente deshidrogenante incluyen catalizadores metálicos, tales como paladio, platino, iridio, rodio, manganeso, rutenio y níquel. El catalizador metálico puede ser uno en el cual el metal anteriormente mencionado esté soportado por un vehículo inerte, tal como carbono activado, alúmina, sulfato de bario y carbonato cálcico, como el carbono sobre paladio.

El agente deshidrogenante se usa solo o como mezcla de dos o más tipos.

La cantidad de agente deshidrogenante es habitualmente al menos 1% en peso, preferiblemente aproximadamente de 1 a 20% en peso basado en una cantidad del compuesto amina de la fórmula (3).

Como el compuesto básico, se puede utilizar una amplia variedad de bases orgánicas e inorgánicas conocidas.

Ejemplos de la base orgánica incluyen trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilaminilina, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undecen-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno.

Ejemplos de la base inorgánica incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidrógenocarbonato sódico e hidrógenocarbonato potásico; hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico e hidróxido de cesio; fosfatos, tales como fosfato tripotásico, hidrógenofosfato dipotásico, fosfato trisódico e hidrógenofosfato disódico; hidruro potásico, hidruro sódico, amidas de sodio y potasio. El compuesto básico se usa solo o en una mezcla de dos o más tipos.

La cantidad del compuesto básico es habitualmente de 0,5 a 5 mol, preferiblemente de 0,5 a 2 mol basado en 1 mol del compuesto amina de la fórmula (3).

- 5 La cantidad del compuesto ciclohexanodiona de la fórmula (2) es habitualmente equimolar a aproximadamente 10 mol del compuesto amina de la fórmula (3).

La reacción transcurre favorablemente habitualmente de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C.

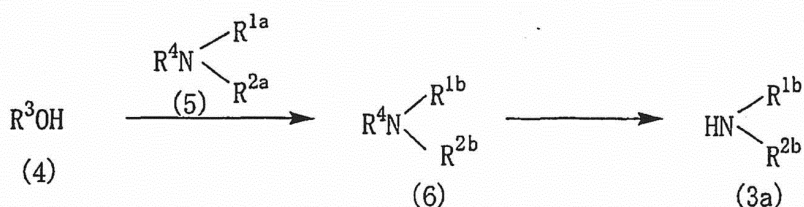
- 10 La reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 a 15 horas.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un agente deshidrogenante, pero la reacción puede transcurrir incluso en un sistema abierto (en contacto con el aire) o haciendo burbujear aire u oxígeno en el sistema.

- 15 El compuesto ciclohexanodiona representado por la fórmula (2), que se usa como material de partida es un compuesto conocido fácilmente accesible.

Algunos de los compuestos amina de la fórmula (3) son compuestos novedosos y se pueden producir, por ejemplo, mediante el método del siguiente Esquema de reacción 3.

Esquema de reacción 3



- 20 En las fórmulas, R³ es un grupo arilo sustituido o no sustituido; R^{1a} y R^{2a}, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 5 ó 6 elementos con o sin otros heteroátomos intervinientes (en el cual el heterociclo está sustituido con al menos un grupo X y puede estar sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y un grupo oxo sustituido con un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido); R^{1b} y R^{2b}, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo de 5 ó 6 elementos con o sin otros heteroátomos intervinientes (en el cual el heterociclo está sustituido con al menos un grupo -OR³ y puede estar sustituido además con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y un grupo oxo sustituido con un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido); R⁴ es un grupo protector de un grupo amino; y X es un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo fenilsulfonilo inferior, en el cual el anillo fenilo puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior o un átomo de halógeno.

- 35 Ejemplos del grupo protector de un grupo amino incluyen un grupo alcocarbonilo inferior, grupo ariloxicarbonilo y un grupo alquilo inferior sustituido con arilo.

Ejemplos del grupo alcocarbonilo inferior incluyen grupos alcocarbonilo lineal o ramificado que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

- 40 Ejemplos del grupo ariloxicarbonilo incluyen grupos fenoxicarbonilo que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes y grupos naftiloxicarbonilo que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos del sustituyente del grupo arilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo y similares; grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1,1-dimetil-2-

hidroxietoxi, 5,5,4-trihidroxipentiloxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1-hidroxiisopropoxi, 2-metil-3-hidroxiopropoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromohexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, 3-hidroxi-2-cloropropoxi y similares; o átomos de halógeno, tales como átomo de flúor, átomo de bromo, átomo de cloro y átomo de yodo. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del grupo alquilo inferior sustituido con arilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados sustituidos con fenilo que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes y grupos alquilo lineales o ramificados sustituidos con naftilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes, tales como bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-3-fenilpropilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, 2-(α -naftil)etilo, 1-(β -naftil)etilo, 3-(α -naftil)propilo, 4-(β -naftil)butilo, 5-(α -naftil)pentilo, 6-(β -naftil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(α -naftil)etilo y 2-metil-3-(β -naftil)propilo. Ejemplos del sustituyente del grupo arilo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-diclorohexilo, 3-hidroxi-2-cloropropilo y similares; grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, los cuales pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, tal como metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1,1-dimetil-2-hidroxietoxi, 5,5,4-trihidroxipentiloxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi, 1-hidroxiisopropoxi, 2-metil-3-hidroxiopropoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromohexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, 3-hidroxi-2-cloropropoxi y similares; o átomos de halógeno, tales como átomo de flúor, átomo de bromo, átomo de cloro y átomo de yodo. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El grupo alquilsulfoniloxi inferior está constituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo sulfoniloxi y ejemplos de los mismos incluyen grupo metanosulfoniloxi, grupo etanosulfoniloxi, grupo propanosulfoniloxi, grupo butanosulfoniloxi, grupo pentanosulfoniloxi y grupo hexanosulfoniloxi.

Ejemplos del grupo fenilsulfoniloxi en el cual el anillo fenilo puede estar sustituido con grupos alquilo inferior incluyen grupos bencenosulfoniloxi, los cuales pueden estar sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupo bencenosulfoniloxi, grupo o-toluenosulfoniloxi, grupo m-toluenosulfoniloxi, grupo p-toluenosulfoniloxi, grupo 2-etilbencenosulfoniloxi, grupo 3-etilbencenosulfoniloxi, grupo 4-etilbencenosulfoniloxi, grupo 2-propilbencenosulfoniloxi, grupo 3-propilbencenosulfoniloxi, grupo 4-propilbencenosulfoniloxi, grupo 2,3-dimetilbencenosulfoniloxi, grupo 2,4-dimetilbencenosulfoniloxi y grupo 2,4,6-trimetilbencenosulfoniloxi.

La reacción del compuesto de la fórmula (4) y el compuesto de la fórmula (5) se lleva generalmente a cabo en un disolvente inerte apropiado en presencia de un catalizador de transferencia de fase con o sin un compuesto básico.

Ejemplos del disolvente inerte a utilizar incluyen agua, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y etilenglicol; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de metilo; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; piridinas, tales como piridina y 2,6-lutidina; acetonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetoamida y N-metil-pirrolidona; dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica y una mezcla de estos disolventes.

Ejemplos del catalizador de transferencia de fase incluyen sales de amonio cuaternario, sales de fosfonio y sales de piridinio.

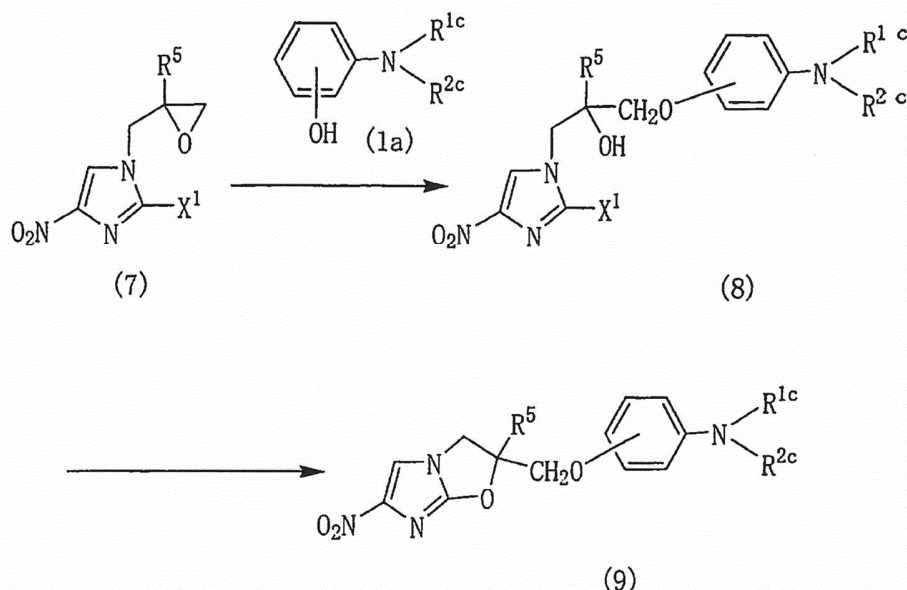
Ejemplos de sal de amonio cuaternario incluyen sales de amonio cuaternario sustituidas con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido con fenilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo, tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, bisulfito de tetrabutilamonio, cloruro de tributilmetilamonio, cloruro de tributilbencilamonio, cloruro de tetrapentilamonio, bromuro de tetrapentilamonio, cloruro de tetrahexilamonio, cloruro de bencildimetiloctilamonio, cloruro de metiltrihexilamonio, cloruro de bencildimetiloctadecanilamonio, cloruro de metiltridecanilamonio, cloruro de benciltripropilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de feniltrietilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de tetrametilamonio.

- 5 Ejemplos de la sal de fosfonio incluyen sales de fosfonio sustituidas con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono o un grupo amino sustituido, tal como cloruro de tetrabutilfosfonio y cloruro de tetrakis(tris(dimetilamino)fosforanilidenamino)fosfonio.
- 10 Ejemplos de la sal de piridinio incluyen sales de piridinio sustituidas con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, tal como cloruro de 1-dodecanil piridinio.
- El catalizador de transferencia de fase se usa solo o en una mezcla de dos o más tipos.
- 15 La cantidad de catalizador de transferencia de fase es habitualmente de 0,1 a 1 mol, preferiblemente de 0,1 a 0,5 mol basado en 1 mol del compuesto (4).
- Como el compuesto básico, se puede usar una amplia variedad de bases orgánicas e inorgánicas conocidas.
- 20 Ejemplos de la base orgánica incluyen alcoholatos metálicos, tales como metilato sódico, etilato sódico y n-butóxido sódico, piridina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno.
- 25 Ejemplos de la base inorgánica incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrógenocarbonato sódico, hidrógenocarbonato potásico y carbonato de cesio; hidróxidos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido cálcico; hidruros, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; fosfatos, tales como fosfato tripotásico, hidrógenofosfato dipotásico, fosfato trisódico e hidrógenofosfato disódico y metales alcalinos, tales como potasio y sodio. La base inorgánica también incluye amidas sódicas.
- El compuesto básico se usa solo o en una mezcla de dos o más tipos.
- 30 La cantidad del compuesto básico es habitualmente al menos equimolar, preferiblemente equimolar hasta 5 mol basado en 1 mol del compuesto (4).
- La cantidad del compuesto (5) es habitualmente al menos equimolar, preferiblemente equimolar hasta 3 mol basado en 1 mol del compuesto (4).
- 35 La reacción del compuesto de la fórmula (4) y el compuesto de la fórmula (5) transcurre favorablemente habitualmente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C. La reacción se completa generalmente en aproximadamente 5 minutos a 10 horas.
- 40 La reacción de obtención del compuesto (3a) a partir de un compuesto (6) se lleva a cabo en un disolvente apropiado o sin un disolvente en presencia de un compuesto ácido o básico.
- 45 Ejemplos del disolvente a utilizar incluyen agua, alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol, y terc-butanol, cetonas, tales como acetona y metil etil cetona, éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma y diglisma, ácidos alifáticos, tales como ácido acético y ácido fórmico, ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono, amidas, tales como N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica y una mezcla de estos disolventes.
- 50 Ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico. Ejemplos del compuesto básico incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidrógenocarbonato sódico e hidrógenocarbonato potásico e hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio.
- 55 Las cantidades del compuesto ácido y básico son habitualmente al menos 1 mol, preferiblemente de 1 a 10 ml basado en 1 mol del compuesto (6).
- 60 La reacción transcurre favorablemente habitualmente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C y generalmente se completa en aproximadamente 10 minutos a 30 horas.
- Cuando R⁴ es un grupo alquilo inferior sustituido con arilo, el compuesto (3a) también se puede obtener reduciendo el compuesto (6).
- 65 La reacción de reducción se puede realizar, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador en un disolvente apropiado. Ejemplos del disolvente a utilizar incluyen agua, ácido acético, alcoholes,

tales como metanol, etanol e isopropanol, hidrocarburos, tales como n-hexano y ciclohexano, éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, dietiletiléter y etilenglicol dimetil éter, ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de metilo, disolventes polares apróticos, tales como dimetilformamida y una mezcla de estos disolventes. Ejemplos del catalizador a utilizar incluyen paladio, paladio-negro, paladio-carbono, platino, óxido de platino, cromito cúprico, níquel Raney y una mezcla de estos. La cantidad de catalizador es habitualmente de aproximadamente 0,02 a 1 veces en peso basado en una cantidad del compuesto (6). La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C y la presión de hidrógeno es habitualmente de 1 a 10 atm. La reacción se completa generalmente en aproximadamente 0,5 a 20 horas.

Un compuesto 2,3-dihidro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula (9), el cual es útil como un agente antituberculoso se puede obtener a partir del compuesto aminofenol de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención mediante el procedimiento descrito en el siguiente Esquema de reacción 4.

Esquema de reacción 4



En las fórmulas, X¹ es un átomo de halógeno o un grupo nitro; R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6; cada uno de R^{1c} y R^{2c}, que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior (en el cual el anillo fenilo puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido con un halógeno y un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido con un halógeno) o un grupo piridilo (en el cual el anillo piridina puede estar sustituido con al menos un átomo de halógeno); R^{1c} y R^{2c} pueden también unirse para formar un grupo piperidinilo con un átomo de nitrógeno adyacente con o sin otro heteroátomo; la cuarta posición del grupo piperidinilo puede estar sustituida con al menos 1 a 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo fenoxi (en el cual el anillo fenilo puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido con un halógeno y un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido con un halógeno), un grupo fenilalquilo inferior (en el cual el anillo fenilo puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido con un halógeno y un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido con un halógeno), un grupo fenilo (en el cual el anillo fenilo puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido con un halógeno y un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido con un halógeno), un grupo naftiloxi (en el cual el anillo naftaleno puede estar sustituido por al menos un grupo alquilo inferior) y un grupo piridiloxi; o R^{1c} y R^{2c} pueden también unirse para formar un grupo piperazinilo con un átomo de nitrógeno adyacente con o sin otro heteroátomo; la cuarta posición del grupo piperazinilo puede estar sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior (en el cual el anillo fenilo puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido con un halógeno y un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido con un halógeno), un grupo alquilo inferior sustituido con naftilo, un grupo alquilo inferior sustituido con piridilo (en el cual el anillo de piridina puede estar sustituido con al menos un átomo de halógeno), un grupo alquilo inferior sustituido con furilo, un grupo alquilo inferior sustituido con tienilo (en el cual el anillo tiofeno puede estar sustituido con al menos un átomo de halógeno), un

grupo alquilo inferior sustituido con tiazolilo (en el cual el anillo tiazol puede estar sustituido con al menos un grupo alquilo inferior), un grupo alquilo C1-6 sustituido con isooxazolilo (en el cual el anillo isooxazol puede estar sustituido con al menos un grupo alquilo inferior) y un grupo fenilo (en el cual el anillo fenilo puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido con un halógeno y un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido con un halógeno).

De acuerdo con el Esquema de reacción 4, el compuesto de la fórmula (9) se produce haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (7) con un compuesto representado por la fórmula (1a) o un sal del mismo en presencia o ausencia de un compuesto básico representado por la fórmula (8) y posteriormente mediante ciclización del compuesto obtenido representado por la fórmula (8) en presencia de un compuesto básico.

En cuanto a la proporción entre el compuesto (1a) y el compuesto (7), la proporción entre este último y el primero es habitualmente de 0,5 a 5 veces en mol, preferiblemente de 0,1 a 2 veces en mol.

La reacción del compuesto (7) y el compuesto (1a) se realiza en presencia o ausencia de un compuesto ácido o un compuesto básico en un disolvente adecuado o sin un disolvente.

Ejemplos del compuesto ácido incluyen ácidos sólidos y ácidos de Lewis. Ejemplos específicos de los ácidos sólidos incluyen gel de sílice y zeolita. Ejemplos de los ácidos de Lewis incluyen triflato metálicos, tales como triflato de escandio y triflato de itrio, complejo trifluoruro de boro-éter y tetracloruro de titanio.

Como el compuesto básico, se puede utilizar una amplia variedad de compuestos básicos inorgánicos y compuestos básicos orgánicos conocidos.

Ejemplos de los compuestos básicos inorgánicos incluyen hidruros metálicos, hidróxidos, carbonatos, hidrógenocarbonatos, fosfatos y fluoruros metálicos.

Ejemplos específicos del hidruro metálico incluyen hidruro sódico e hidruro potásico. Ejemplos específicos del hidróxido incluyen hidróxido sódico, hidróxido de cesio e hidróxido potásico. Ejemplos específicos del carbonato incluyen carbonato sódico, carbonato de cesio y carbonato potásico. Ejemplos específicos del hidrógenocarbonato incluyen hidrógenocarbonato sódico e hidrógenocarbonato potásico. Ejemplos específicos del fosfato incluyen fosfato tripotásico, hidrógenofosfato dipotásico, fosfato trisódico e hidrógenofosfato disódico. Ejemplos específicos del fluoruro metálico incluyen fluoruro sódico, fluoruro potásico, fluoruro de cesio y una mezcla de estos con un vehículo, tal como alúmina.

Además de los citados anteriormente, los compuestos básicos inorgánicos incluyen amida sódica.

Ejemplos del compuesto básico orgánico incluyen alcoholatos y acetatos metálicos. Ejemplos específicos del alcoholato metálico incluyen metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, terc-pentóxido potásico y terc-pentóxido sódico. Ejemplos específicos del acetato incluyen acetato sódico y acetato potásico.

El compuesto básico se usa solo o mezclado con dos o más tipos.

La cantidad del compuesto básico está habitualmente en una cantidad catalítica, preferiblemente de 0,1 a 3 mol, más preferiblemente de 0,1 a 2 mol basado en 1 mol del compuesto de la fórmula (1a).

Como el disolvente, se pueden usar disolventes conocidos sin restricciones, siempre y cuando no se inhiba la reacción. Ejemplos de tales disolventes incluyen amidas, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetoamida y N-metil pirrolidona, disolventes polares apróticos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo, disolventes cetona, tales como acetona y metil etil cetona, disolventes hidrocarburo, tales como benceno, tolueno, xileno, tetralina y parafina líquida, disolventes alcohol, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, disolventes éter, tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano, dipropiléter, dietiléter, monoglima y diglima, disolventes éster, tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, acetato de terc-butilo, acetato de pentilo, propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de propilo, propionato de n-butilo y propionato de terc-butilo y una mezcla de estos disolventes. Estos disolventes pueden contener agua.

En lugar de usar el compuesto (1a) y el compuesto básico, se puede usar una sal del compuesto (1a). Ejemplos de dicha sal incluyen sales de metal alcalino del compuesto (1a), tal como una sal sódica y una sal potásica.

La reacción del compuesto de la fórmula (7) y del compuesto de la fórmula (1a) se realiza habitualmente a temperatura ambiente hasta 150°C, preferiblemente a temperatura ambiente hasta 120°C. El tiempo de reacción es habitualmente de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 10 minutos a 24 horas, más preferiblemente de 10 minutos a 10 horas.

El compuesto representado por la fórmula (9) de acuerdo con la presente invención se produce sometiendo el

compuesto representado por la fórmula (8) a una reacción de ciclización. La reacción de ciclización se lleva a cabo, por ejemplo, disolviendo el compuesto representado por la fórmula (8) obtenido anteriormente en un disolvente de reacción, añadiendo un compuesto básico al mismo y agitando la mezcla a una temperatura predeterminada.

- 5 Como el disolvente de reacción y el compuesto básico, se pueden usar los mismos disolventes de reacción y compuestos básicos utilizados en la reacción del compuesto de la fórmula (7) y el compuesto de la fórmula (1).

La cantidad del compuesto básico es habitualmente de equimolar a exceso molar, preferiblemente de equimolar a 5 mol, preferiblemente de equimolar a 2 mol basado en 1 mol del compuesto de la fórmula (8).

- 10 La temperatura de reacción de la reacción de ciclización es habitualmente de -20 a 150°C, preferiblemente de -10 a 120°C, más preferiblemente de -10 a 100°C. El tiempo de reacción es habitualmente de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 10 minutos a 24 horas, más preferiblemente de 20 minutos a 4 horas.

- 15 En la presente invención, una mezcla de reacción se puede someter a la posterior ciclización sin aislar un compuesto de la fórmula (8) producido mediante la reacción del compuesto de la fórmula (7) y el compuesto de la fórmula (1a), pudiéndose producir el compuesto objetivo representado por la fórmula (9).

- 20 Cuando la reacción se realiza utilizando un compuesto básico en una cantidad equimolar a un exceso molar basado en 1 mol del compuesto (1a) a 50 a 100°C, un compuesto de la fórmula (9) se puede producir de una vez sin aislar el intermedio (8). Lo mismo se puede aplicar al caso en el que se utilice una sal de metal alcalino (por ej., sal sódica, sal potásica) del compuesto (1a).

- 25 Los compuestos representados por la fórmula (1) (productos finales) y los intermedios obtenidos mediante las fórmulas de reacción anteriormente mencionadas en la presente invención incluyen estereoisómeros e isómeros ópticos.

- 30 Los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de dichas sales incluyen sales de ácido inorgánico, tales como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato y fosfato y sales de adición orgánicas, tales como metanosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, citrato, tartrato, maleato, fumarato, maleato y lactato.

- 35 Los compuestos objetivo obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención se pueden aislar del sistema de reacción mediante un procedimiento de aislamiento habitual y se pueden purificar posteriormente. Como el proceso de aislamiento y purificación, se pueden adoptar, por ejemplo, destilación, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía de afinidad, cromatografía en capa fina preparativa y extracción con disolventes.

- 40 De acuerdo con el método de la presente invención, el compuesto aminofenol objetivo de la fórmula (1) se puede producir con un alto rendimiento y una alta pureza sin utilizar catalizadores caros, tales como bases y metales y además, sólo mediante un paso sin ningún paso complicado.

- 45 Por consiguiente, el procedimiento de la presente invención es extremadamente ventajoso desde el punto de vista industrial.

Ejemplos

A continuación, se divulga la invención con más detalle haciendo referencia a los Ejemplos.

- 50 Ejemplo de referencia 1

Producción de 1-t-butoxicarbonil-4-mesiloxipiperidina

- 55 A 300 ml de una solución de acetato de etilo que contiene 30,00 g de N-t-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina y 41,6 ml de trietilamina se añadió gota a gota 17,3 ml de cloruro de mesilo a -10°C durante 10 minutos. La temperatura aumentó hasta 5°C debido a la generación de calor. Después de agitar con enfriamiento en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadieron cuidadosamente gota a gota a la mezcla de reacción 90 ml de agua. La temperatura aumentó desde 0°C hasta 6°C debido a la generación de calor. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se separó y la fase orgánica se lavó con agua (90 ml x 2), solución salina saturada (90 ml), agua (90 ml) y solución salina saturada (90 ml) en este orden. Después de secar con sulfato de magnesio anhidro, se realizó la concentración a presión reducida y se obtuvieron 40,74 g de 1-t-butoxicarbonil-4-mesiloxipiperidina.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,46 (9H, s), 1,48-1,90 (2H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,32-3,40 (2H, m), 3,61-3,81 (2H, m), 4,88 (1H, ddd, J = 11,5 Hz, J = 7,7 Hz, J = 3,7 Hz).

- 65 Ejemplo de referencia 2

Producción de 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina

Se suspendieron 40,74 g de 1-t-butoxicarbonil-4-mesiloxipiperidina obtenidos en el Ejemplo de referencia 1 anterior, 14,43 g de 4-trifluorometoxifenol y 4,50 g de cloruro de tetra-n-butilamonio en 72 ml de agua. A continuación, después de añadir 33,59 g de carbonato potásico a la suspensión, la suspensión se sometió a reflujo durante 8 horas (temperatura interna: 101°C). Después de dejar la suspensión a temperatura ambiente durante la noche, se añadieron 216 ml de n-hexano a la misma y se agitó durante 5 minutos. Se añadieron a la misma 72 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y después de agitar, la mezcla se separó. Después de lavar con agua (72 ml x 2), la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida y se obtuvieron 39,02 mg de una mezcla de 1-t-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina y 1-t-butoxicarbonil-3,4-deshidropiperidina.

Del análisis de ¹H-RMN(CDCI₃), se dedujo que la mezcla contenía 28,48 g de 1-t-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina y 10,54 g de 1-t-butoxi-3,4-deshidropiperidina.

La mezcla anterior se disolvió en 117 ml de acetato de etilo y se añadieron a la misma gota a gota 51 ml de una solución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, el análisis de cromatografía en capa fina reveló que no se habían consumido completamente los materiales brutos, por lo que se añadieron a la misma otros 51 ml de una solución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de la reacción se enfrió con hielo y se vertieron cuidadosamente a la misma 163 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. La temperatura aumentó hasta 23°C debido a la generación de calor. La mezcla se separó y la fase de acetato de etilo se lavó con solución salina saturada (80 ml) y agua (80 ml) y a continuación se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida y se obtuvieron 19,45 g de un sólido amarillo pálido de 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina.

¹H-RMN (300 MHz, CDCI₃) δ ppm: 1,54 (1H, s a), 1,58-1,73 (2H, m), 1,94-2,06 (2H, m), 2,72 (2H, ddd, J = 12,5 Hz, J = 9,4 Hz, J = 3,1 Hz), 3,14 (2H, ddd, J = 12,5 Hz, J = 4,8 Hz, J = 4,8 Hz), 4,33 (1H, ddd, J = 12,3 Hz, J = 8,4 Hz, J = 4,0 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,1 Hz).

Datos de referencia

1-t-butoxicarbonil-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina:

¹H-RMN (300 MHz, CDCI₃) δ ppm:

1,47 (9H, s), 1,68-1,82 (2H, m), 1,82-2,00 (2H, m), 3,29-3,40 (2H, m), 3,63-3,78 (2H, m), 4,39-4,49 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz). 1-t-butoxicarbonil-3,4-deshidropiperidina:

¹H-RMN (300 MHz, CDCI₃) δ ppm:

1,46 (9H, s), 2,13 (2H, s, a), 3,49 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,88 (2H, t, a, J = 2,5 Hz), 5,58-5,74 (1H, m), 5,74-5,91 (1H, m).

Ejemplo de referencia 3

Producción de (2R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

Se calentaron 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (2034 g) y 2-cloro-1-[(2R)-2-metil-2,3-epoxipropil]-4-nitroimidazol (1388 g) agitando durante 8 horas a aproximadamente 100°C y se obtuvo la 1-{4-[(2R)-3-(2-cloro-4-nitroimidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropoxi]fenil}-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina bruta. En el momento en que se enfrió a 88°C, se añadió dimetilformamida (2,5 l) y se disolvió en la misma. Después de dejar la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas, se añadió más dimetilformamida (15,8 l) y la mezcla se enfrió hasta -9°C. Se añadió gradualmente terc-butóxido sódico (715 g) a la misma y se dejó a no más de 0°C durante 3,5 horas. Después de agitar durante otros 15 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (41,2 l) y acetato de etilo (2,1 l) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora a 30°C, el precipitado se filtró. Los cristales se lavaron con agua (9,2 l) y después con acetato de etilo (8,2 l) a reflujo. Tras enfriar hasta 5°C, se filtró el precipitado. El precipitado se lavó con acetato de etilo (2,2 l) y se secó con chorro de aire a 60°C durante 18 horas, obteniéndose el (2R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol (1548 g; rendimiento 50%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCI₃) δ ppm:

1,76 (3H, s), 1,88-2,04 (2H, m), 2,04-2,21 (2H, m), 2,93-3,08 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 4,03 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,04 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,18 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,35-4,47 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,86-6,97 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, s).

Los espectros de RMN de la 1-{4-[(2R)-3-(2-cloro-4-nitroimidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropoxi]fenil}-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina son los siguientes.

¹H-RMN (300 MHz, CDCI₃) δ ppm:

1,33 (3H, s), 1,88-2,02 (2H, m), 2,03-2,19 (2H, m), 2,95-3,08 (2H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,81 (1H, d, J = 9,4 Hz),

3,85 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,15 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,28 (1H, d, J = 14, 3 Hz), 4,37-4,48 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,87-6,97 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,6Hz), 8,01 (1H, s).

Ejemplo 1

5

Producción de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina

(1) Se calentaron a reflujo 261 mg de 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina y 224 mg de 1,4-ciclohexanodiona en 5 ml de etanol y se hicieron reaccionar durante 7 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el resultante se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) y se obtuvieron 154,9 mg de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (rendimiento 43,80).

10

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,91-2,01 (2H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,94-3,02 (m, 2H), 3,32-3,39 (2H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 4,7 (1H, a), 6,74-6,79 (2H, m), 6,87-6,94 (4H, m), 7,11-7,17 (2H, m).

15

(2) Se calentaron 261 mg de 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina, 224 mg de 1,4-ciclohexanodiona y 4 mg de carbono sobre paladio al 10% en etanol y reaccionaron a 70°C a 80°C durante 9 horas. Después de completarse la reacción, el resultante se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) y se obtuvieron 315 mg de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (rendimiento 89%).

20

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,91-2,01 (2H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,94-3,02 (m, 2H), 3,32-3,39 (2H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 4,7 (1H, a), 6,74-6,79 (2H, m), 6,87-6,94 (4H, m), 7,11 -7,17 (2H, m).

25

(3) Se calentaron 100 mg de 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina, 64 mg de 1,4-ciclohexanodiona y 0,02 ml de trietilamina en 15 ml de etanol y reaccionaron a 50°C a 60°C durante 6 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo a la misma para preparar una solución de acetato de etilo, a la cual se añadió ácido p-toluenosulfónico. Después de dejar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El cristal obtenido se secó al aire y se obtuvieron 139 mg de p-toluenosulfonato de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina.

30

p.f.: 218,9-219,6°C

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

1,9-2,2 (2H, a), 2,27 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, a), 3,62 (2H, a), 4,77 (1H, a), 6,90 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,9 Hz).

35

(4) Se calentaron 4,00 g de 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina, 2,575 g de 1,4-ciclohexanodiona y 2,16 ml de trietilamina en 60 ml de etanol y reaccionaron a 50°C a 60°C durante 6 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo a la misma para preparar una solución de acetato de etilo, a la cual se añadieron 4,37 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. Después de dejar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al aire y se obtuvieron 5,116 g de p-toluenosulfonato de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (rendimiento 63,75%).

40

p.f.: 218,9-219,6°C

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

1,9-2,2 (2H, a), 2,27 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, a), 3,62 (2H, a), 4,77 (1H, a), 6,90 (2H, d, J, 8,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,9 Hz).

45

(5) Se recrystalizaron 1,00 g de p-toluenosulfonato de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina en una mezcla de 4,2 ml de etanol y 2,8 ml de agua. El precipitado se filtró y se lavó con etanol al 60%. El cristal obtenido se secó al aire y se obtuvieron 0,7636 g de p-toluenosulfonato de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (rendimiento 76,3%)

50

p.f.: 218,9-219,6°C

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

1,9-2,2 (2H, a), 2,27 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, a), 3,62 (2H, a), 4,77 (1H, a), 6,90 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 2

55

Producción de 1-(4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidina

Se calentaron a reflujo 202 mg de 4-hidroxipiperidina y 448 mg de 1,4-ciclohexanodiona en 10 ml de etanol y se hizo reaccionar durante 9 horas introduciendo aire con una bomba. Durante la reacción se añadió etanol según necesidad. Después de completarse la reacción, el resultante se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) y se obtuvieron 0,218 g de 1-(4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidina (rendimiento 56,48%).

60

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,66-1,78 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,77-2,86 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 4,5 (1H, a), 6,73-6,78 (2H, m), 6,84-6,90 (2H, m).

65

Ejemplo 3

Producción de 1-(4-hidroxifenil)piperidina

5 Se calentaron agitando 0,85 g de piperidina y 2,24 g de 1,4-ciclohexanodiona en 15 ml de etanol a 50 a 60°C y se hicieron reaccionar en aire durante 8 horas. Durante la reacción se añadió etanol según necesidad. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el resultante se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) y se obtuvieron 0,95 g de 1-(4-hidroxifenil)piperidina (rendimiento 53,7%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10 1,45-1,58 (2H, m), 1,68-1,76 (4H, m), 3,01 (4H, similar a t, J = 5,3 Hz, J = 5,4 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo 4

15 Producción de 1-(4-hidroxifenil)piperidina

Se calentaron agitando 0,85 g de piperidina, 1,68 g de 1,4-ciclohexanodiona y 40 mg de paladio sobre carbono al 10% en 40 ml de etanol a 50°C a 60°C y se hizo reaccionar burbujeando aire. Durante la reacción se añadió etanol según necesidad. Después de completarse la reacción, el catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1) y se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se obtuvieron 0,668 g de 1-(4-hidroxifenil)piperidina (rendimiento 43,4%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 1,50-1,58 (2H, m), 1,67-1,76 (4H, m), 3,01 (4H, similar a t, J = 5,3 Hz, J = 5,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 5

30 Producción de 1-(4-hidroxifenil)-4-metilpiperazina

Se calentaron agitando 1,00 g de 1-metilpiperazina y 2,24 g de 1,4-ciclohexanodiona en 15 ml de etanol a 50°C a 60°C y reaccionaron en aire durante 8 horas. Durante la reacción se añadió etanol según necesidad. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 3:1) y se obtuvieron 0,65 g de 1-(4-hidroxifenil)-4-metilpiperazina (rendimiento 33,9%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 2,37 (3H, s), 2,63 (4H, similar a t, J = 5,1 Hz, J = 4,9 Hz), 3,10 (4H, similar a t, J = 5,1 Hz, J = 4,9 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz).

40 Ejemplo 6

Producción de 1-(4-hidroxifenil)-4-metilpiperazina

45 Se calentaron agitando 1,00 g de 1-metilpiperazina, 1,68 g de 1,4-ciclohexanodiona y 40 mg de carbono sobre paladio al 10% en 40 ml de etanol a 50°C a 60°C y reaccionaron durante 8 horas burbujeando aire. Durante la reacción se añadió etanol según necesidad. Después de completarse la reacción, el catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 3:1) y se obtuvieron 1,26 g de 1-(4-hidroxifenil)-4-metilpiperazina (rendimiento 65,5%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

50 2,37 (3H, s), 2,64 (4H, similar a t, J = 5,1 Hz, J = 4,8 Hz), 3,10 (4H, similar a t, J = 5,1 Hz, J = 4,9 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,84 (2H, d, J=9,0 Hz).

Ejemplo 7

55 Producción de N-(4-hidroxifenil)-N-metilanilina

60 Se calentaron agitando 1,07 g de N-metilanilina, 2,24 g de 1,4-ciclohexanodiona y 1,4 ml de trietilamina en 15 ml de etanol a 50°C a 60°C y reaccionaron en aire durante 8 horas. Durante la reacción se añadió etanol según necesidad. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el resultante se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) y se obtuvieron 0,64 g de N-(4-hidroxifenil)-N-metilanilina (rendimiento 32,1%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

65 3,25 (3H, s), 5,1 (1H, a), 6,76-6,85 (3H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16-7,23 (2H, m).

Ejemplo 8

Producción de N-(4-hidroxifenil)anilina

Se calentaron agitando 0,93 g de anilina, 2,24 g de 1,4-ciclohexanodiona y 1,4 ml de trietilamina en 15 ml de etanol a 50°C a 60°C y reaccionaron en aire durante 8 horas. Durante la reacción se añadió etanol según necesidad. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) y se obtuvieron 0,50 g de N-(4-hidroxifenil)anilina (rendimiento 27,4%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,70 (1H, a), 5,48 (1H, a), 6,76-6,87 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,18-7,28 (3H, m).

Ejemplo 9

Producción de N-(4-hidroxifenil)dibencilamina

Se calentaron agitando 1,97 g de dibencilamina, 1,68 g de 1,4-ciclohexanodiona y 40 mg de paladio sobre carbono al 10% en 40 ml de etanol a 50°C a 60°C y reaccionaron durante 8 horas burbujeando aire. Durante la reacción se añadió etanol según necesidad. Después de completarse la reacción, el catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 30:1) y se separó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) y se obtuvieron 1,67 g de N-(4-hidroxifenil)dibencilamina (rendimiento 57%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,5-2,5 (1H, a), 3,83 (4H, s), 6,84-6,90 (10H, m).

Ejemplo 10

Producción de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina

Se agitó una suspensión en 4 ml de etanol al 90% que contenía 100 mg de 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina, 86 mg de 1,4-ciclohexanodiona y 100 mg de paladio sobre carbono al 5% (que contenía 54% de agua) en una corriente de argón a 70 a 80°C durante 10 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, el catalizador se eliminó por filtración. A las aguas madre se añadieron 201 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron 8 ml de acetato de etilo al residuo y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron otros 8 ml de acetato de etilo al residuo y se llevó a cabo un lavado mediante dispersión a 70°C. Después de enfriar con hielo, el cristal precipitado se filtró, se secó a vacío a temperatura ambiente y se obtuvieron 123 mg de p-toluenosulfonato de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (rendimiento 61,2%).

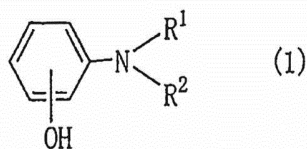
p.f.: 218,9-219,6°C

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

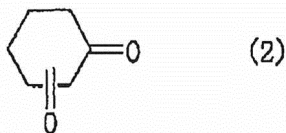
1,9-2,2 (2H, a), 2,27 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, a), 3,62 (2H, a), 4,77 (1H, a), 6,90 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,9 Hz).

REIVINDICACIONES

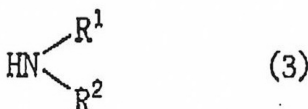
1. Un procedimiento de producción de un compuesto aminofenol representado por la fórmula (1)



5 en donde cada uno de R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido; R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 elementos, con o sin otros heteroátomos intervinientes; el heterociclo puede estar
 10 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y el grupo hidroxilo de la fórmula (1) está sustituido en la
 15 posición 2 ó 4 del grupo amino del anillo fenilo, el cual comprende la reacción de un compuesto ciclohexanodiona representado por la fórmula (2)

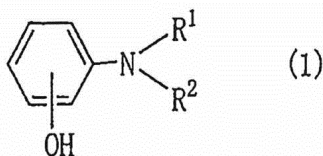


con un compuesto amina representado por la fórmula (3)

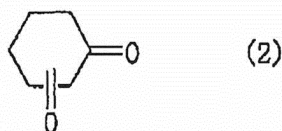


20 en donde R^1 y R^2 , son lo definido anteriormente, en condiciones neutras o básicas, en donde la cantidad del compuesto ciclohexanona de la fórmula (2) es equimolar a 10 mol, basado en 1 mol del compuesto amina de
 25 fórmula (3).

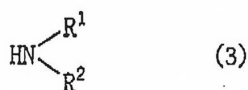
2. Un procedimiento de producción de un compuesto aminofenol representado por la fórmula (1)



30 en donde cada uno de R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido; R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 elementos, con o sin otros heteroátomos intervinientes; el heterociclo puede estar
 35 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido y el grupo hidroxilo de la fórmula (1) está sustituido en la
 posición 2 ó 4 del grupo amino del anillo fenilo, el cual comprende la reacción de un compuesto ciclohexanodiona representado por la fórmula (2)



con un compuesto amina representado por la fórmula (3)



5 en donde R^1 y R^2 , son lo definido anteriormente, en condiciones neutras o básicas, en contacto con aire.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en donde cada uno de R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; un grupo arilo que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; o un grupo heterocíclico que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 elementos, con o sin otros heteroátomos intervinientes; y el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; un grupo arilo el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene sustituyentes con 1 a 6 átomos de carbono seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; un grupo ariloxi el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; un grupo heterocíclico el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; y un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde cada uno de R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; un grupo arilo el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno o un grupo heterocíclico que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el

cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno.

5
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un heterociclo de 5 ó 6 elementos, con o sin otros heteroátomos intervinientes y el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; un grupo arilo el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; un grupo ariloxi el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; un grupo heterocíclico el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno; y un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y átomos de halógeno.

30
6. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde el grupo arilo es un grupo fenilo o un grupo naftilo; el grupo ariloxi es un grupo fenoxi o un grupo naftiloxi; el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 elementos y el grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico es un grupo oxi sustituido con un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 3 ó 6 elementos

35
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto aminofenol es 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina, 1-(4-hidroxifenil)-4-hidroxipiperidina, 1-(4-hidroxifenil)piperidina, 1-(4-hidroxifenil)-4-metilpiperazina, N-(4-hidroxifenil)-N-metilnilina, N-(4-hidroxifenil)anilina o N-(4-hidroxifenil)dibencilamina.

40
8. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, el cual se realiza en presencia de un agente deshidrogenante, en donde el agente deshidrogenante se usa en una cantidad de al menos 1% en peso basado en una cantidad del compuesto amina de la fórmula (3).

45
9. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, el cual se realiza sin un agente deshidrogenante.

10. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, el cual se realiza en condiciones neutras.

50
11. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, el cual se realiza en presencia de un compuesto básico, en donde el compuesto básico se usa en una cantidad de 0,5 a 5 mol basado en 1 mol del compuesto amina de la fórmula (3).

55
12. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de reacción de temperatura ambiente a 150°C.

13. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto ciclohexanodiona de la fórmula (2) se usa en una cantidad equimolar hasta 2 mol basado en 1 mol del compuesto amina de la fórmula (3).