

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 845**

51 Int. Cl.:

C07C 231/08 (2006.01)

C07C 231/06 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 235/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010** **E 10741332 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015** **EP 2397459**

54 Título: **Método para producir un compuesto de fenilacetamida**

30 Prioridad:

16.02.2009 JP 2009032333

11.06.2009 JP 2009139899

06.10.2009 JP 2009232242

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.03.2016

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

(100.0%)

27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku

Tokyo 104-8260, JP

72 Inventor/es:

ISHIDA, HAJIME;

HIROTA, MASAJI;

TAGAMI, YOKO y

MIZUSHIMA, YUYA

74 Agente/Representante:

VIGAND, Philippe

ES 2 561 845 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

Método para producir un compuesto de fenilacetamida.

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de fenilacetamida.

TÉCNICA ANTECEDENTE

10

El documento WO 95/27693 desvela que un compuesto de fenil-N-alquilacetamida 2-sustituido que tiene un grupo alcoxi en la posición 2 caracterizado por 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida es útil como fungicida agrícola, y también desvela, como un método para producir el compuesto, un método en el que se hace reaccionar 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo con yoduro de metilo para obtener 2-[2-(2,5-

15

dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxiacetato de metilo, y después se hace reaccionar 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxiacetato de metilo con metilamina para obtener 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

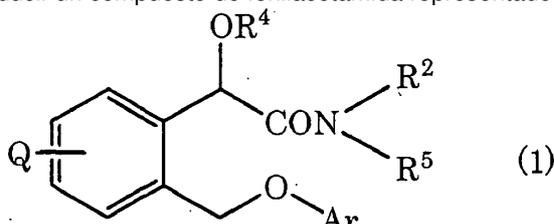
20

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona

25

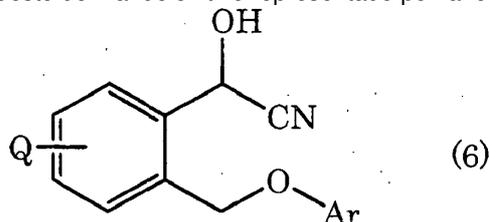
[1] Un método para producir un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (1):



en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Ar representa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido, estando el sustituyente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y átomos de halógeno, R⁵ representa R⁴ cuando R² es un átomo de hidrógeno, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno cuando R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; que comprende

30

hacer reaccionar un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6):



35

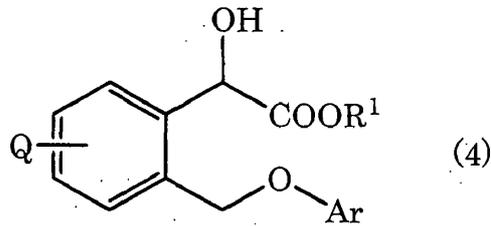
en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y Ar representa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido, estando el sustituyente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y átomos de halógeno; con un compuesto alcohol representado por la fórmula (7):

40



en la que R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y un ácido, y después hacer reaccionar el producto resultante con agua para obtener un compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4):

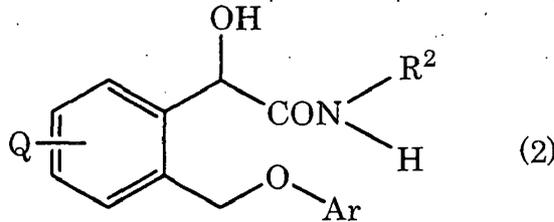
45



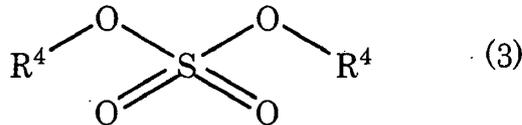
en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, Ar representa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido, estando el sustituyente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y átomos de halógeno, y R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; hacer reaccionar el compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4), con un compuesto amina representado por la fórmula (5):



en la que R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; para obtener un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2):



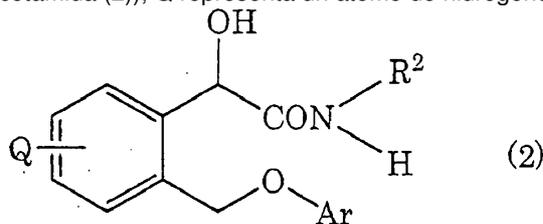
en la que Q, R² y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y hacer reaccionar el compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2) con un sulfato de dialquilo representado por la fórmula (3):



en la que R⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; en presencia de una base;
 [2] el método de producción de acuerdo con el punto [1], en el que R² es un átomo de hidrógeno;
 [3] el método de producción de acuerdo con el punto [1] o [2], en el que Ar es un grupo 2,5-dimetilfenilo o un grupo 2-metilfenilo;
 [4] el método de producción de acuerdo con el punto [1] o [2], en el que Ar es un grupo 2,5-dimetilfenilo;
 [5] el método de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [4], en el que R⁴ es un grupo metilo;
 [6] el método de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [5], en el que la base es un hidróxido de metal alcalino;
 [7] el método de producción de acuerdo con uno cualquiera del punto [1] a [6], en el que la reacción del compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4) con el compuesto amina representado por la fórmula (5) se realiza en presencia de un disolvente de alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCION

En el compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto acetamida (2)), Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.



Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Q es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

- 5 R² en la fórmula (2) representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo y un grupo terc-butilo, y se prefiere un grupo metilo. R² es preferiblemente un átomo de hidrógeno.
- 10 Ar representa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido. El sustituyente se selecciona entre grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo y un grupo terc-butilo; y átomos de halógeno, tales como un átomo de flúor y un átomo de cloro. No hay ninguna limitación particular sobre el número de sustituyentes, y el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, y particularmente preferiblemente 2.

15

- Los ejemplos del grupo fenilo sustituido incluyen un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2,3-dimetilfenilo, un grupo 2,4-dimetilfenilo, un grupo 2,5-dimetilfenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3,5-dimetilfenilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 2,3-dietilfenilo, un grupo 2,4-dietilfenilo, un grupo 2,5-dietilfenilo, un grupo 2,6-dietilfenilo, un grupo 3,5-dietilfenilo, un grupo 2,4,6-trietilfenilo, un grupo 2-propilfenilo, un grupo 3-propilfenilo, un grupo 4-propilfenilo, un grupo 2,4-dipropilfenilo, un grupo 2,5-dipropilfenilo, un grupo 2,6-dipropilfenilo, un grupo 2,4,6-tripropilfenilo, un grupo 2-isopropilfenilo, un grupo 3-isopropilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 2,4-isopropilfenilo, un grupo 2,5-diisopropilfenilo, un grupo 2,6-diisopropilfenilo, un grupo 2,4,6-triisopropilfenilo, un grupo 2-butilfenilo, un grupo 3-butilfenilo, un grupo 4-butilfenilo, un grupo 2,4-dibutilfenilo, un grupo 2,5-dibutilfenilo, un grupo 2,6-dibutilfenilo, un grupo 2,4,6-tributilfenilo, un grupo 2-isobutilfenilo, un grupo 3-isobutilfenilo, un grupo 4-isobutilfenilo, un grupo 2,4-diisobutilfenilo, un grupo 2,5-diisobutilfenilo, un grupo 2,6-diisobutilfenilo, un grupo 2,4,6-triisobutilfenilo, un grupo 2-(terc-butil)fenilo, un grupo 3-(terc-butil)fenilo, un grupo 4-(terc-butil)fenilo, un grupo 2,5-di-(terc-butil)fenilo, un grupo 2,4-di-(terc-butil)fenilo, un grupo 2,6-di-(terc-butil)fenilo, un grupo 2,9,6-tri-(terc-butil)fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,4,6-trifluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2,4,6-trifluorofenilo, un grupo 2,4,6-triclorofenilo y un grupo pentaclorofenilo. Entre estos grupos, se prefieren un grupo 2,5-dimetilfenilo y un grupo 2-metilfenilo, y es más preferido un grupo 2,5-dimetilfenilo.

Los ejemplos del compuesto acetamida (2) incluyen

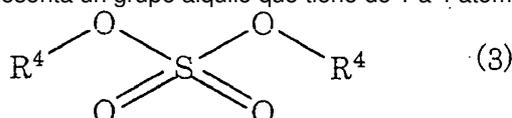
35

compuestos 2-hidroxiacetamida, tales como
 2-[2-(fenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(3-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 40 2-[2-(4-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(4-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(4-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 45 2-[2-(2-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(4-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,4-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,6-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 50 2-[2-(3,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,4-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,6-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 55 2-[2-(2,6-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(3,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,

- 2-[2-(2-metilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 5 2-[2-(2-metilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida,
 10 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida, y
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetamida;
 compuestos 2-hidroxi-N-metilacetamida, tales como
 2-[2-(fenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 15 2-[2-(3-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 20 2-[2-(4-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 25 2-[2-(2,6-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(3,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,6-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 30 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida.,
 2-[2-(2,6-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(3,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 35 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 40 2-[2-(2-metilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida,
 45 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida, y
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida; y
 compuestos en los que N-metilo en los compuestos
 2-hidroxi-N-metilacetamida anteriores se reemplaza por N-etilo, N-propilo, N-isopropilo o N-butilo.

50 Entre estos compuestos, se prefieren un compuesto 2-hidroxiacetamida y un compuesto 2-hidroxi-N-metilacetamida.

En el sulfato de dialquilo representado por la fórmula (3) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un sulfato de dialquilo (3)), R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.



55 Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo y un grupo terc-butilo, y se

prefiere un grupo metilo.

Los ejemplos del sulfato de dialquilo (3) incluyen sulfatos de dialquilo que tienen un grupo alquilo lineal, tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, sulfato de dipropilo y sulfato de dibutilo; y sulfatos de dialilo que tienen un grupo alquilo ramificado, tales como sulfato de diisopropilo y sulfato de diisobutilo, y se prefieren sulfatos de dialquilo que tienen un grupo alquilo lineal, y es más preferido sulfato de dimetilo.

Como tales sulfatos de dialquilo (3), pueden usarse sulfatos de dialquilo disponibles en el mercado o los producidos por un método conocido.

La cantidad del sulfato de dialquilo (3) usada es normalmente de 1 a 20 mol, y preferiblemente de 1 a 10 mol, basándose en 1 mol del compuesto de acetamida (2).

La reacción del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) se realiza en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; e hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio, y se prefieren hidróxidos de metales alcalinos, y es más preferido hidróxido sódico.

La cantidad de la base usada es normalmente de 2 a 50 mol, y preferiblemente de 2 a 20 mol, basándose en 1 mol del compuesto de acetamida (2).

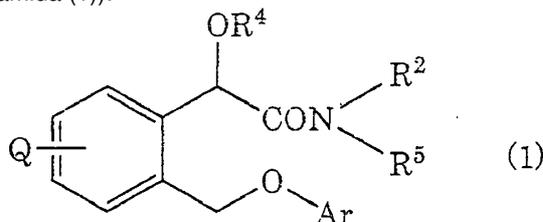
La reacción del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) se realiza normalmente en presencia de un disolvente inerte en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes alcohol tales como metanol y etanol; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como tolueno y xileno; disolventes de éter, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; y agua. Estos disolventes pueden usarse en solitario, o pueden usarse dos o más tipos de disolventes en combinación. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes hidrocarburo aromáticos, y es más preferido tolueno o xileno. No hay ninguna limitación particular sobre la cantidad de los disolventes usados, y es preferiblemente de 0,5 a 100 partes en peso, y más preferiblemente de 1 a 20 partes en peso, basándose en 1 parte en peso del compuesto de acetamida (2).

La reacción del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) se realiza mezclando el compuesto de acetamida (2), el sulfato de dialquilo (3) y la base, y no hay ninguna limitación particular sobre el orden de mezcla de estos componentes. Por ejemplo, el sulfato de dialquilo (3) y la base pueden añadirse simultáneamente al compuesto de acetamida (2) ajustada a la temperatura de la reacción, o la base puede añadirse al compuesto de acetamida (2) ajustada a la temperatura de la reacción, y después puede añadirse el sulfato de dialquilo (3). Entre estos, se prefiere que la base se añada al compuesto de acetamida (2) ajustada a la temperatura de la reacción, y después puede añadirse el sulfato de dialquilo (3). No hay ninguna limitación particular sobre el momento de añadir la base y el sulfato de dialquilo (3).

La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 70 °C, y preferiblemente de 10 a 50 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y es normalmente de 0,5 a 20 horas, y preferiblemente de 1 a 10 horas.

El progreso de la reacción puede reconocerse por métodos analíticos generales, tales como cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases.

Después de la finalización de la reacción, por ejemplo, la mezcla de reacción obtenida puede lavarse con agua o una solución acuosa de ácido, tal como ácido clorhídrico diluido, y después puede concentrarse para obtener un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (1) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de fenilacetamida (1)):



en la que Q, R², R⁴ y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; R⁵ representa R⁴ cuando R² es un átomo de hidrógeno y R⁵ representa un átomo de hidrógeno cuando R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a

4 átomos de carbono. El compuesto de fenilacetamida (1) obtenido de este modo puede purificarse adicionalmente mediante medios de purificación generales, tal como cromatografía en columna.

5 Cuando se usa el compuesto de acetamida (2) en el que R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se obtiene el compuesto de fenilacetamida (1) en el que un grupo hidroxilo en la posición 2 se alquila y un átomo de nitrógeno en el resto amida no se alquila. Cuando se usa el compuesto de acetamida (2) en el que R² es un átomo de hidrógeno, se obtiene el compuesto de fenilacetamida (1) en el que un grupo hidroxilo en la posición 2 se alquila y un átomo de nitrógeno en el resto amida también se monoalquila. El método de la presente invención es ventajoso porque el compuesto de fenilacetamida (1) en el que un grupo hidroxilo en la posición 2 se alquila y un

10 átomo de nitrógeno en el resto amida también se monoalquila, se obtiene en un paso cuando se usa el compuesto de acetamida (2) en el que R² es un átomo de hidrógeno. Además, el compuesto de fenilacetamida en el que un átomo de nitrógeno en el resto amida se dialquila, apenas se genera como un subproducto, cuando se usa el compuesto de acetamida (2) en el que R² es un átomo de hidrógeno. Además, un compuesto de fenilacetamida, en el que un átomo de nitrógeno en el resto amida se alquila, apenas se genera como un subproducto, incluso cuando

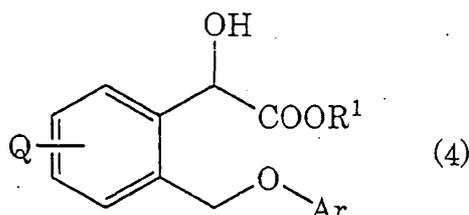
15 se usa el compuesto de acetamida (2) en el que R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Por consiguiente, el compuesto de fenilacetamida objetivo (1) puede obtenerse con un rendimiento. Además, el compuesto de fenilacetamida (1) que tiene buena pureza puede obtenerse fácilmente debido a que hay menos subproductos.

20 Los ejemplos del compuesto de fenilacetamida (1) obtenido de este modo incluyen

2-[2-(fenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(3-metilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 25 2-[2-(4-metilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-etilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-isopropilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 30 2-[2-(2-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(4-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,6-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 35 2-[2-(3,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4-dietilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,6-dietilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 40 2-[2-(2,6-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(3,4,5-trimetilfenoxi-metil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 45 2-[2-(2-metilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 50 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 55 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-metoxi-N-metilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-etoxi-N-etilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-etoxi-N-etilacetamida,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-propoxi-N-propilacetamida,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-propoxi-N-propilacetamida,

2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-butoxi-N-butilacetamida, y
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-butoxi-N-butilacetamida.
 Entre ellos, se prefieren
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida y
 5 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida, y
 es más preferido 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

El compuesto de acetamida (2) se produce haciendo reaccionar un compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de éster del ácido acético (4)):



en la que Q y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; con un compuesto amina representado por la fórmula (5) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto amina (5)):

15



en la que R² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

20 Los ejemplos del compuesto de éster del ácido acético (4) incluyen compuestos de 2-hidroxiacetato de metilo, tales como

2-[2-(fenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 25 2-[2-(3-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(4-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(4-etilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 30 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(4-isopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(4-terc-butilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,4-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 35 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,6-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(3,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,4-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 40 2-[2-(2,6-dietilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,6-diisopropilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 45 2-[2-(3,4,5-trimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-3-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 50 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2-metilfenoximetil)-6-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,

- 2-[2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2-etilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo,
 2-[2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo, y
 2-[2-(2-isopropilfenoximetil)-4-clorofenil]-2-hidroxiacetato de metilo;
 5 compuestos de 2-hidroxiacetato de etilo, tales como
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de etilo, y
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de etilo;
 compuestos de 2-hidroxiacetato de propilo, tales como
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de propilo, y
 10 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de propilo;
 compuestos de 2-hidroxiacetato de isopropilo, tales como
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de isopropilo, y
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de isopropilo;
 compuestos de 2-hidroxiacetato de butilo, tales como
 15 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de butilo, y
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de butilo;
 compuestos de 2-hidroxiacetato de isobutilo, tales como
 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de isobutilo;
 compuestos de 2-hidroxiacetato de terc-butilo, tales como
 20 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de terc-butilo, y
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de terc-butilo;
 compuestos de 2-hidroxiacetato de isobutilo, tales como
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de isobutilo; y similares.
 Entre estos compuestos, se prefieren
 25 2-[2-(2-metilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo y
 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo, y
 es más preferido 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo.

Los ejemplos del compuesto amina (5) incluyen amoniaco y monoalquilaminas tales como metilamina, etilamina,
 30 propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina y terc-butilamina, y se prefiere metilamina.

Como dicho compuesto amina (5), pueden usarse compuestos amina disponibles en el mercado o los producidos por un método conocido.

35 La cantidad del compuesto amina (5) usada es normalmente de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 6 mol, basándose en 1 mol del compuesto de éster del ácido acético (4).

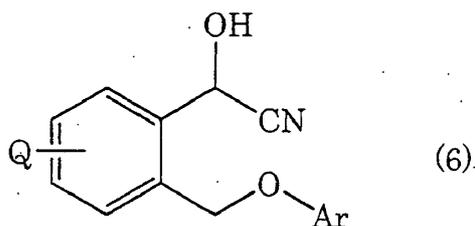
La reacción del compuesto de éster del ácido acético (4) con el compuesto amina (5) se realiza normalmente en presencia de un disolvente inerte en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol que
 40 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol y etanol; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como tolueno y xileno; disolventes de éter, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; y agua. Estos disolventes pueden usarse en solitario, o pueden usarse dos o más tipos de disolventes en combinación. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes hidrocarburo aromáticos, disolventes de alcohol que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y disolventes mixtos de los mismos, y son más preferidos disolventes de alcohol que tienen de 1 a 4 átomos de
 45 carbono y disolventes mixtos de disolventes de alcohol que tienen de 1 a 4 átomos de carbono con disolventes hidrocarburo aromáticos. No hay ninguna limitación particular sobre la cantidad del disolvente usada, y es normalmente de 0,5 a 100 partes en peso, y preferiblemente de 1 a 10 partes en peso, basándose en 1 parte en peso del compuesto de éster del ácido acético (4).

50 La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 100 °C, y preferiblemente de 20 a 60 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y es normalmente de 0,5 a 100 horas, y preferiblemente de 1 a 50 horas. El progreso de la reacción puede reconocerse por métodos analíticos generales, tales como cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases.

55 La reacción del compuesto de éster del ácido acético (4) con el compuesto amina (5) se realiza normalmente mezclando ambos compuestos. No hay ninguna limitación particular sobre el orden de mezcla y, por ejemplo, se ilustra un método en el que el compuesto amina (5) se añade normalmente al compuesto de éster del ácido acético (4) durante 0,5 a 100 horas, y preferiblemente durante 1 a 50 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción obtenida contiene el compuesto de acetamida (2). La mezcla de reacción puede usarse en la reacción anterior del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3) directamente o después de un lavado. Como alternativa, el compuesto de acetamida (2) puede separarse de la mezcla de reacción por concentración, cristalización o similares, y el compuesto de acetamida (2) separado de este modo puede usarse en la reacción anterior del compuesto de acetamida (2) con el sulfato de dialquilo (3). El compuesto de acetamida (2) separado de este modo puede purificarse adicionalmente por medios de purificación generales tales como cromatografía en columna.

El compuesto de éster del ácido acético (4) se produce haciendo reaccionar un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de mandelonitrilo (6)):



en la que Q y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; con un compuesto de alcohol representado por la fórmula (7) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de alcohol (7)):



en la que R¹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y un ácido, y después haciendo reaccionar el producto obtenido con agua.

Los ejemplos del compuesto de mandelonitrilo (6) incluyen

- 25 2-(fenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2-metilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(3-metilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(4-metilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2-etilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(4-etilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 30 2-(2-isopropilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(4-isopropilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2-terc-butilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(4-terc-butilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 35 2-(2,4-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,6-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(3,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,4-dietilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,5-dietilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 40 2-(2,6-dietilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,5-diisopropilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,6-diisopropilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,4,5-trimetilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,4,6-trimetilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 45 2-(3,4,5-trimetilfenoximetil)mandelonitrilo,
- 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-3-cloromandelonitrilo,
- 2-(2-metilfenoximetil)-3-cloromandelonitrilo,
- 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo,
- 2-(2-metilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo,
- 50 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-5-cloromandelonitrilo,
- 2-(2-metilfenoximetil)-5-cloromandelonitrilo,
- 2-(2,5-dimetilfenoximetil)-6-cloromandelonitrilo,

- 2-(2-metilfenoximetil)-6-cloromandelonitrilo,
 2-(2,5-dietilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo,
 2-(2-etilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo,
 2-(2,5-diisopropilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo, y
 2-(2-isopropilfenoximetil)-4-cloromandelonitrilo.
 Entre estos compuestos, se prefieren 2-(2-metilfenoximetil)mandelonitrilo y
 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo, y
 es más preferido 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo.
- 10 El compuesto de mandelonitrilo (6) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto aldehído correspondiente con cianuro ácido.
- Los ejemplos del compuesto de alcohol (7) incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y 2-butanol, y se prefiere metanol.
- 15 Los ejemplos del ácido incluyen ácido sulfúrico, cloruro ácido y ácido p-toluenosulfónico, y se prefiere cloruro ácido. La cantidad del ácido usada es normalmente de 1 a 10 mol, y preferiblemente de 1 a 5 mol, basándose en 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6). Tal ácido puede usarse mezclándose con el compuesto de alcohol (7). En particular, se prefiere usar una solución obtenida disolviendo cloruro ácido en el compuesto de alcohol (7).
- 20 El contenido del cloruro ácido en la solución obtenida disolviendo el cloruro ácido en el compuesto de alcohol (7) es preferiblemente de 20 a 60 partes en peso, y más preferiblemente de 40 a 55 partes en peso, basándose en 100 partes en peso de la solución. Cuando se usa cloruro ácido como ácido, la cantidad del cloruro ácido usada es preferiblemente de 1 a 5 mol, más preferiblemente de 1,2 a 3 mol, y particularmente preferiblemente de 1,2 a 2,5 mol, basándose en 1 mol del compuesto de mandelonitrilo (6).
- 25 La reacción del compuesto de mandelonitrilo (6), el compuesto de alcohol (7) y el ácido se realiza normalmente en presencia de un disolvente orgánico. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; disolventes hidrocarburo alifáticos, tales como hexano y heptano; disolventes hidrocarburo alicíclicos, tales como ciclopentano y ciclohexano; disolventes cetona, tales como metil etil cetona y metil isobutil cetona; y disolventes éter, tales como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Estos disolventes pueden usarse en solitario, o pueden usarse dos o más tipos de disolventes en combinación. Entre estos disolventes, se prefieren disolventes hidrocarburo aromáticos. La cantidad del disolvente orgánico usada es normalmente de 0,5 a 10 partes en peso, y preferiblemente de 1 a 5 partes en peso, basándose en 1 parte en peso del compuesto de mandelonitrilo (6).
- 30 La reacción del compuesto de mandelonitrilo (6), el alcohol (7) y el ácido se realiza normalmente mezclando estos tres componentes en presencia de un disolvente orgánico, y es preferible añadir una mezcla del ácido y el compuesto de alcohol (7) a una mezcla del disolvente orgánico y el compuesto de mandelonitrilo (6). El ácido puede añadirse de una única vez, y se añade preferiblemente gradualmente durante 0,5 a 20 horas, y más preferiblemente durante 1 a 10 horas.
- 35 La temperatura de reacción es normalmente de -20 a 50 °C, y preferiblemente de 0 a 30 °C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, y es normalmente de 0,5 a 20 horas, y preferiblemente de 1 a 10 horas.
- 40 El progreso de la reacción puede reconocerse por medios analíticos generales, tales como cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases.

Ejemplos

- 50 La presente invención se describirá en más detalle por medio de los Ejemplos, pero la invención no se limita a los mismos. El análisis se realizó usando cromatografía líquida de alta resolución de acuerdo con un método estándar interno.

Ejemplo 1 (Referencia)

- 55 Una solución de xileno que contenía 0,33 g de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetamida se ajustó a 20 °C con agitación. A la solución de xileno se le añadieron gota a gota 1,2 g de una solución acuosa al 48 % en peso de hidróxido sódico durante 1 hora seguido de 0,70 g de sulfato de dimetilo durante 1 hora. La mezcla obtenida se agitó a 20 °C durante 5 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-

metoxi-N-metilacetamida.

A la mezcla de reacción obtenida se le añadieron 1,3 g de agua. La mezcla obtenida se calentó a 50 °C, y después la capa de agua se retiró. La capa orgánica obtenida se lavó a 50 °C con 1,3 g de ácido clorhídrico 5 % en peso. La capa orgánica obtenida se lavó a 50 °C con 1,3 g de agua. La capa orgánica obtenida se concentró para obtener 0,36 g (contenido: 96,5 %) de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida (rendimiento: 96 %). La formación de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N,N'-dimetilacetamida no se reconoció.

Ejemplo 2a

10

En primer lugar, se mezclaron 255,9 g (contenido: 93 % en peso) de 2-(2,5-dimetilfenoximetil)mandelonitrilo con 469,0 g de xileno. La mezcla obtenida se ajustó a 7 °C con agitación. A la mezcla se le añadieron gota a gota 160,1 g de una solución al 47 % en peso de cloruro ácido/metanol durante 2 horas. La mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 7 °C durante 2 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía cloruro de 1-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-1-hidroxi-2-metoxietanoiminio.

15

A la mezcla de reacción obtenida se le añadieron gota a gota 320,1 g de agua a 7 °C durante 1 hora. La mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 50 °C durante 1 hora, y después se separaron 312,6 g de una capa orgánica. El contenido de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo en la capa orgánica era del 82,4 % en peso, y el rendimiento fue del 96,2 %.

20

Ejemplo 2b

Después, se ajustaron 30,0 g (contenido: 25 % en peso) de la capa orgánica que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo a 50 °C con agitación. A la capa se le añadieron gota a gota 5,8 g de una solución al 40 % en peso de metilamina/metanol durante 1 hora. La mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 50 °C durante 10 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida.

25

La mezcla de reacción obtenida se concentró en condiciones de presión reducida para retirar los componentes de bajo punto de ebullición. El residuo se ajustó a 50 °C y se lavó con 7,7 g de agua y después con 7,7 g de una solución acuosa al 5 % en peso de ácido sulfúrico para obtener 31,5 g de una solución (contenido: 23,8 % en peso) que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida. Rendimiento: 100 %.

35 Ejemplo 2c

Después, se ajustaron 31,1 g de la solución que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-hidroxi-N-metilacetamida obtenida en el Ejemplo 7 a 17 °C con agitación. A la solución se le añadieron gota a gota 7,0 g de una solución acuosa al 48 % en peso de hidróxido sódico durante 0,5 horas seguido de 4,2 g de sulfato de dimetilo durante 2 horas. La mezcla obtenida se agitó y se mantuvo a 19 °C durante 5 horas para obtener una mezcla de reacción que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

40

A la mezcla de reacción obtenida se le añadieron 7,4 g de agua. La mezcla obtenida se calentó a 50 °C, y se obtuvo una capa orgánica a la misma temperatura. La capa orgánica obtenida se lavó a la misma temperatura con 7,4 g de ácido clorhídrico al 5 % en peso y después con 7,5 g de agua para obtener 32,1 g de una solución (contenido: 24,0 % en peso) que contenía 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida. Rendimiento: 99,1 %.

45

La solución obtenida se concentró hasta que el contenido de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida fue del 42,5 % en peso, y después se calentó a 60 °C. La solución obtenida se enfrió, y los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con heptano y se secaron en condiciones de presión reducida para obtener cristales de 2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida.

50

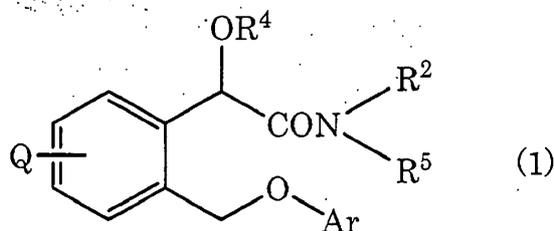
Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, puede producirse un compuesto de fenilacetamida con un rendimiento satisfactorio.

55

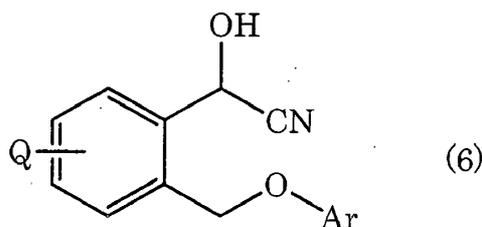
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (1):



5 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R⁴ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Ar representa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido, estando el sustituyente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y átomos de halógeno, R⁵ representa R⁴ cuando R² es un átomo de hidrógeno, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno cuando R² es un grupo alquilo que
10 tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
que comprende

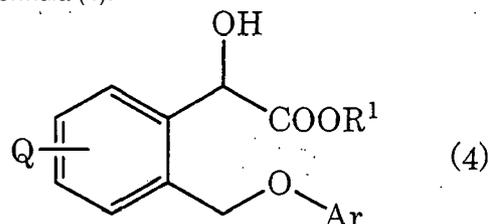
hacer un compuesto de mandelonitrilo representado por la fórmula (6):



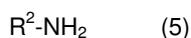
15 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y Ar representa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido, estando el sustituyente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y átomos de halógeno;
con un compuesto alcohol representado por la fórmula (7):



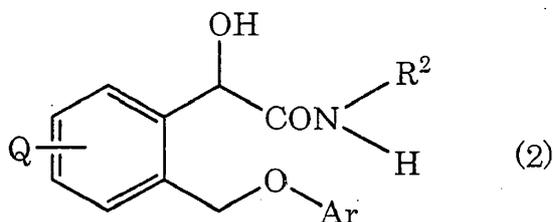
20 en la que R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y un ácido, y después hacer reaccionar el producto resultante con agua para obtener un compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4):



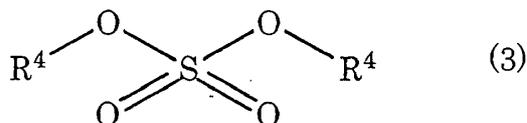
25 en la que Q representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, Ar representa un grupo fenilo sin sustituir o sustituido, estando el sustituyente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y átomos de halógeno, y R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
hacer reaccionar el compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4) con un compuesto amina
30 representado por la fórmula (5):



en la que R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
35 para obtener un compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2):



en la que Q, R² y Ar tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y hacer reaccionar el compuesto de fenilacetamida representado por la fórmula (2) con un sulfato de dialquilo representado por la fórmula (3):



5

en la que R⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; en presencia de una base.

2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es un átomo de hidrógeno.
- 10 3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo 2,5-dimetilfenilo o un grupo 2-metilfenilo.
4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo 2,5-dimetilfenilo.
- 15 5. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es un grupo metilo.
6. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base es un hidróxido de metal alcalino.
- 20 7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción del compuesto de éster del ácido acético representado por la fórmula (4) con el compuesto amina representado por la fórmula (5) se realiza en presencia de un disolvente de alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.