



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 029**

51 Int. Cl.:
C07D 239/88 (2006.01)
C07C 201/08 (2006.01)
C07C 205/60 (2006.01)
C07C 227/04 (2006.01)
C07C 229/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03703066 .5**
96 Fecha de presentación : **28.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1477481**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

54 Título: **Proceso para producir un derivado de quinazolin-4-ona.**

30 Prioridad: **28.01.2002 JP 2002-17957**
19.02.2002 JP 2002-40929
25.03.2002 JP 2002-82607
10.06.2002 JP 2002-168443
19.06.2002 JP 2002-178661
27.08.2002 JP 2002-246657
11.11.2002 JP 2002-326752
01.12.2002 JP 2002-349456

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2009

73 Titular/es: **Ube Industries, Ltd.**
1978-96, O-Aza Kogushi
Ube-shi, Yamaguchi-ken 755-8633, JP

72 Inventor/es: **Nishino, Shigeyoshi;**
Hirotsu, Kenji;
Shima, Hidetaka;
Harada, Takashi;
Oda, Hiroyuki;
Takahashi, Takeshi y
Suzuki, Shinobu

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 328 029 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

Proceso para producir un derivado de quinazolin-4-ona.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de quinazolin-4-ona a partir de un compuesto de ácido antranílico. El compuesto de quinazolin-4-ona es útil como compuesto intermedio o compuesto de partida para preparar un compuesto farmacéuticamente activo o un producto químico para la agricultura.

10 Se describe también un proceso para preparar un compuesto 6-alcoxi-7-aminoalcoxiquinazolin-4-ona o un compuesto 7-alcoxi-6-aminoalcoxiquinazolin-4-ona a partir del compuesto de quinazolin-4-ona. El compuesto 6-alcoxi-7-aminoalcoxiquinazolin-4-ona y el compuesto 7-alcoxi-6-aminoalcoxiquinazolin-4-ona son útiles como compuestos intermedios o compuestos de partida para preparar compuestos farmacéuticamente activos o productos químicos para la agricultura.

Se describe adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de ácido antranílico que puede emplearse como compuesto de partida para la producción del compuesto de quinazolin-4-ona;

20 un proceso para preparar el compuesto de ácido antranílico arriba mencionado a partir de un compuesto de ácido nitrobenzoico; y

un proceso para preparar un compuesto de 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o un compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico a partir de un compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico o un compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxibenzoico.

Antecedentes de la invención

30 Los procesos que siguen se conocen para preparar un compuesto de quinazolin-4-ona a partir de un compuesto de ácido antranílico.

EP 1029853 describe un proceso para preparar 6-yodoquinazolin-4-ona por reacción de ácido 5-yodoantranílico con acetato de formamidina en etanol durante 20 horas. Este proceso presenta problemas en el sentido de que el tiempo de reacción es largo, y es necesario utilizar formamidina costosa en una cantidad excesiva.

35 Chem. Pharm. Bull., 46, 1926 (1998) describe un proceso para preparar la quinazolin-4-ona por reacción de ácido antranílico con formamida. Este proceso presenta el problema de que se utiliza formamida teratogénica en una cantidad excesiva.

40 J. Org. Chem., 18, 138 (1953) describe un proceso para preparar la quinazolin-4-ona por reacción de antranilato de metilo y formamida en presencia de un formiato de amonio. Este proceso presenta problemas en el sentido de que se hace reaccionar la formamida teratogénica a una temperatura elevada en una cantidad excesiva y el rendimiento del producto deseado es bajo.

45 Cualquiera de los procesos arriba descritos presenta problemas, y por tanto no son favorables como procesos aplicables en la industria.

50 WO 01/21594 describe un proceso para un compuesto de 6-alcoxi-7-aminoalcoxiquinazolin-4-ona o un compuesto de 7-alcoxi-6-aminoalcoxiquinazolin-4-ona. Por ejemplo, se hace reaccionar 3-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)-6-aminobenzoato de etilo con formamida para dar 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona con rendimiento de 68%. Este proceso, sin embargo, presenta el problema como un proceso industrialmente aplicable en el sentido de que el rendimiento es bajo, y la formamida teratogénica se hace reaccionar a una temperatura elevada en una cantidad excesiva.

55 Descripción de la invención

La presente invención tiene como objeto proporcionar un proceso simple e industrialmente ventajoso para preparar un compuesto de quinazolin-4-ona a partir de un compuesto de ácido antranílico con rendimiento elevado en condiciones moderadas.

60 Adicionalmente, la invención tiene por objeto proporcionar un nuevo compuesto de quinazolin-4-ona y un proceso industrialmente ventajoso para preparar el compuesto de quinazolin-4-ona a partir de un nuevo compuesto de ácido antranílico.

65

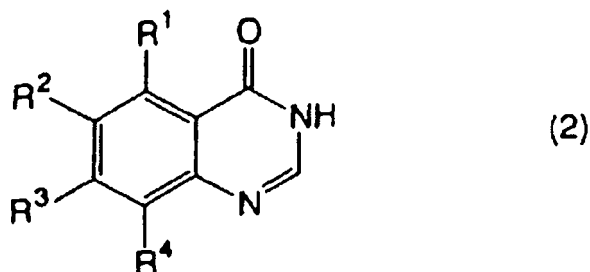
ES 2 328 029 T3

La presente invención reside en un proceso para preparar un compuesto de quinazolin-4-ona que tiene la fórmula (2):

5

10

15

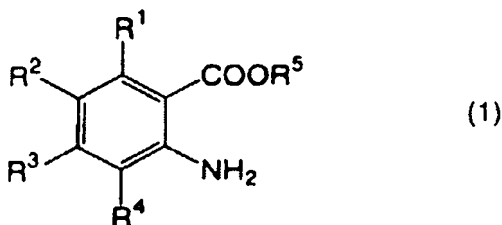


20

en la cual cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representa independientemente un grupo que no participa en la reacción mencionada a continuación, que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido antranílico que tiene la fórmula (1):

25

30



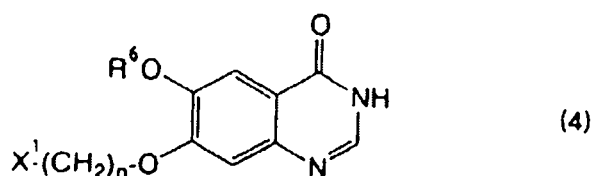
35

en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que anteriormente, y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, con un derivado de ácido fórmico en presencia de un carboxilato de amonio.

40

Adicionalmente, la invención reside en un proceso para preparar un compuesto de 6-alcoxi-7-halogenoalcoxi-quinazolin-4-ona que tiene la fórmula (4):

45

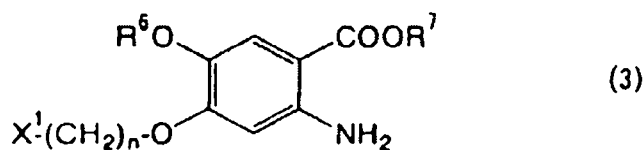


50

en donde R^6 representa un grupo alquilo, X^1 representa un átomo de halógeno, y n es un número entero de 2 a 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-antranílico que tiene la fórmula (3):

55

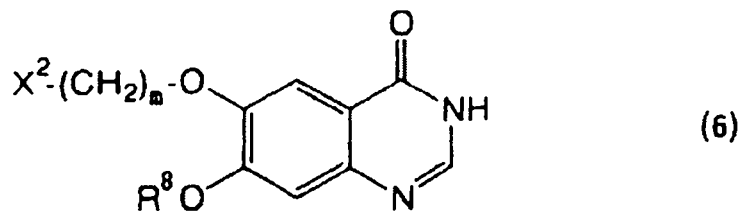
60



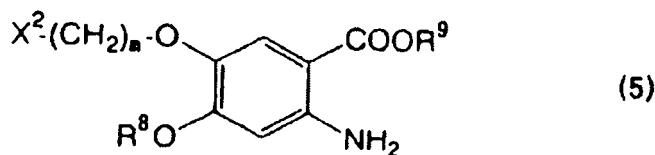
65

en donde cada uno de R^6 , X^1 , y n tienen el mismo significado que anteriormente, y R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, con un derivado de ácido fórmico en presencia de un carboxilato de amonio.

Adicionalmente, la invención reside en un proceso para preparar un compuesto de 7-alcoxi-6-halogenoalcoxi-quinazolin-4-ona que tiene la fórmula (6):

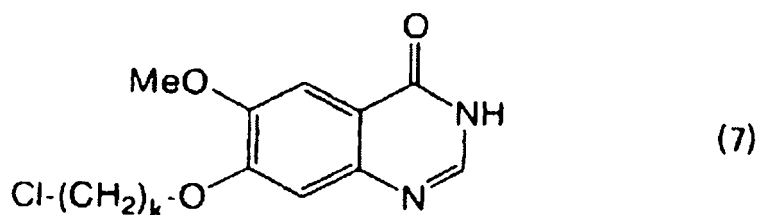


15 en donde R⁸ representa un grupo alquilo, X² representa un átomo de halógeno, y m es un número entero de 2 a 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-antranílico que tiene la fórmula (5):



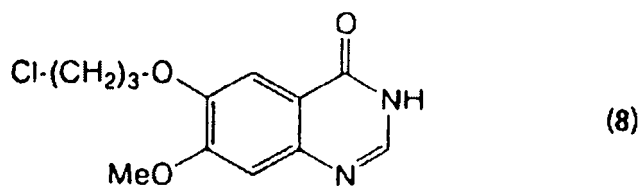
30 en donde cada uno de R⁸, X², y m tiene el mismo significado que anteriormente, y R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, con un derivado de ácido fórmico en presencia de un carboxilato de amonio.

35 Adicionalmente, la invención reside en un nuevo compuesto abarcado en la fórmula antes mencionada (3), a saber, 6-metoxi-7-(cloroalcoxi)quinazolin-4-ona que tiene la fórmula (7):



50 en donde Me es metilo, y k es un número entero de 2 a 4.

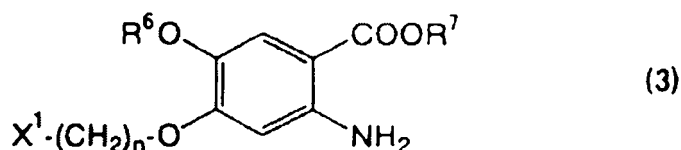
55 Adicionalmente, la invención reside en un nuevo compuesto abarcado en la fórmula (6) arriba mencionada, es decir, 7-metoxi-6-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona que tiene la fórmula (8):



en donde Me es metilo.

Se describe también un proceso para preparar un compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-antranílico que tiene la fórmula (3):

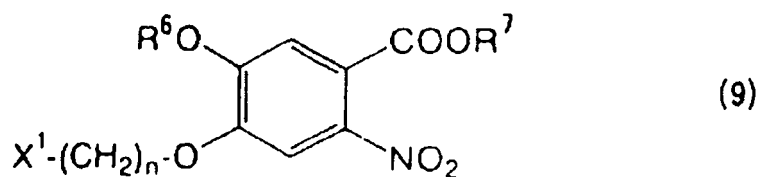
5



10

en donde R^6 representa un grupo alquilo, R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, X^1 representa un átomo de halógeno y n es un número entero de 2 a 4, que comprende reducir un compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico que tiene la fórmula (9):

15



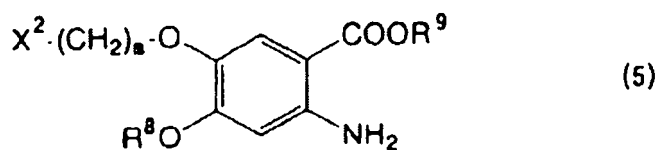
20

25

en donde cada uno de R^6 , R^7 , X^1 y n tiene el mismo significado que anteriormente.

Se describe adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-antranílico que tiene la fórmula (5):

30

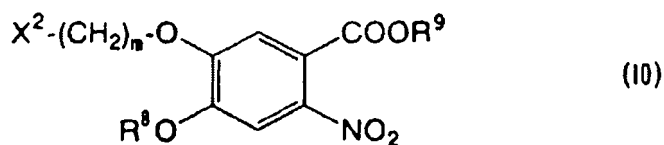


35

40

en donde R^8 representa un grupo alquilo, R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, X^2 representa un átomo de halógeno, y m es un número entero de 2 a 4, que comprende reducir un compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico que tiene la fórmula (10):

45



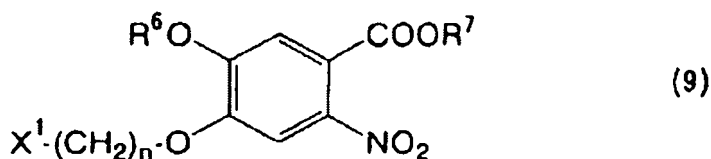
50

55

en donde cada uno de R^8 , R^9 , X^2 y m tiene el mismo significado que anteriormente.

Se describe adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico que tiene la fórmula (9):

60

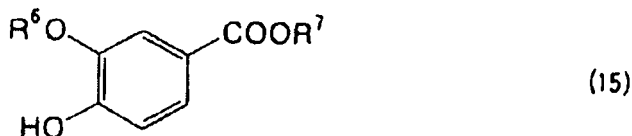


65

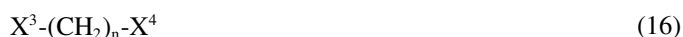
ES 2 328 029 T3

en donde R^6 representa un grupo alquilo, R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, X^1 representa un átomo de halógeno, y n es un número entero de 2 a 4, que comprende:

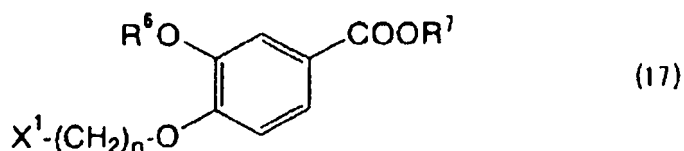
un primer paso de reacción de un compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico que tiene la fórmula (15):



en donde cada uno de R^6 y R^7 tiene el mismo significado que anteriormente, con un dihalogenoalcano que tiene la fórmula (16):



en donde n tiene el mismo significado que anteriormente, y cada uno de X^3 y X^4 representa un átomo de halógeno, en un disolvente orgánico en presencia de una base, para dar un compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxi-benzoico que tiene la fórmula (17):

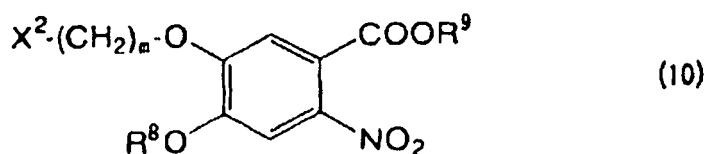


en donde cada uno de R^6 , R^7 , y n tiene el mismo significado que anteriormente, y X^1 representa un átomo de halógeno correspondiente a X^3 o X^4 ,

y

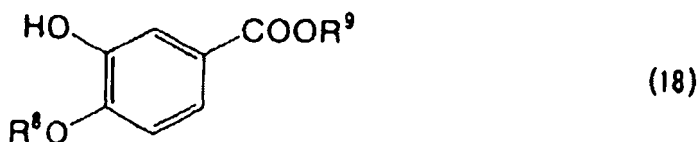
un segundo paso de nitración del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxi-benzoico con ácido nítrico en presencia de un nitrito de metal alcalino.

Se describe adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico que tiene la fórmula (10):



en donde R^8 representa un grupo alquilo, R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, X^2 representa un átomo de halógeno, y m es un número entero de 2 a 4, que comprende:

un primer paso de reacción de un compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxibenzoico que tiene la fórmula (18):

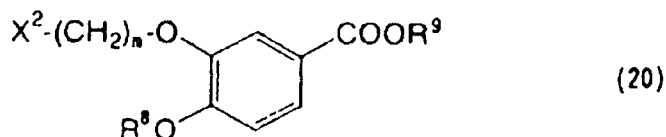


ES 2 328 029 T3

en donde cada uno de R⁸ y R⁹ tiene el mismo significado que anteriormente, con un dihalogenoalcano que tiene la fórmula (19):



en donde m tiene el mismo significado que anteriormente, y cada uno de X⁵ y X⁶ representa un átomo de halógeno, en un disolvente orgánico en presencia de una base, para dar un compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenoalcoxibenzoico que tiene la fórmula (20):

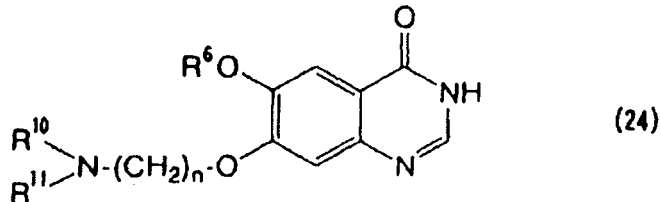


en donde cada uno de R⁸, R⁹ y m tiene el mismo significado que anteriormente, y X² representa un átomo de halógeno correspondiente a X⁵ o X⁶,

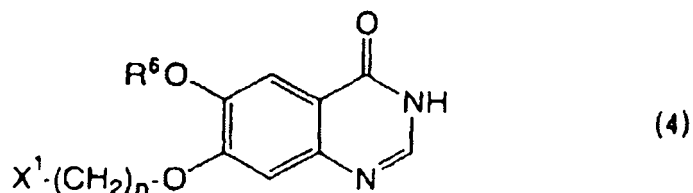
y

un segundo paso de nitración del compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenoalcoxibenzoico con ácido nítrico en presencia de un nitrito de metal alcalino.

Se describe adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de 6-alcoxi-7-aminoalcoxiquinazolin-4-ona que tiene la fórmula (24):



en donde R⁶ representa un grupo alquilo, cada uno de R¹⁰ y R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo que puede contener un heteroátomo, o R¹⁰ y R¹¹ se combinan uno con otro para formar un anillo de hidrocarburo o un anillo heterocíclico, y n es un número entero de 2 a 4, que comprende hacer reaccionar una 6-alcoxi-7-halogeno-alcoxi-quinazolin-4-ona que tiene la fórmula (4):

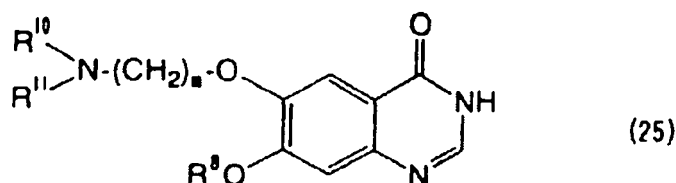


en donde R⁶ y n tienen el mismo significado que anteriormente, y X¹ representa un átomo de halógeno, con un compuesto amínico que tiene la fórmula (23):

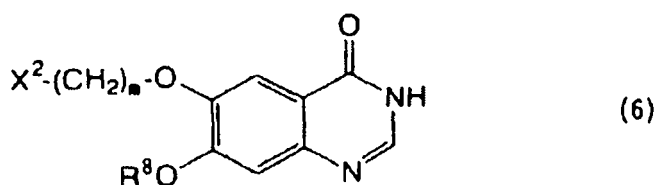


en donde R¹⁰ y R¹¹ tienen el mismo significado que anteriormente.

Se describe adicionalmente un proceso para preparar un compuesto de 7-alcoxi-6-aminoalcoiquinazolin-4-ona que tiene la fórmula (25):



15 en donde R^8 representa un grupo alquilo, cada uno de R^{10} y R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo que puede contener un heteroátomo, o R^{10} y R^{11} están unidos para formar un anillo de hidrocarburo o un anillo heterocíclico, y m es un número entero de 2 a 4, que comprende hacer reaccionar 7-alcoxi-6-halogenoalcoiquinazolin-4-ona que tiene la fórmula (6):



30 en donde R^8 y m tienen el mismo significado que anteriormente, y X^2 representa un átomo de halógeno, con un compuesto amínico que tiene la fórmula (23):



en donde R^{10} y R^{11} tienen el mismo significado que anteriormente.

Descripción detallada de la invención

40 El compuesto de ácido antranílico empleado de la invención se representa por la fórmula (1) mencionada anteriormente. En la fórmula (1), cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es igual o diferente, puede tener un sustituyente, y no participa en la reacción. Con mayor detalle, cada uno puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, nitro, ciano, o amino (no en el caso de R^1).

45 El grupo alquilo puede contener 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y decilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

El grupo cicloalquilo puede contener 3 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

50 El grupo aralquilo puede contener 7 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos aralquilo incluyen bencilo, fenitilo y fenilpropilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

55 El grupo arilo puede contener 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos arilo incluyen fenilo, p-tolilo, naftilo, y antranilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

Ejemplos de átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo.

60 El grupo alcoxi puede contener 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, y propoxi. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

El grupo alquiltio puede contener 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, y propiltio. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

65 El alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, y amino (no en el caso de R^1) puede tener un sustituyente. Ejemplos de los sustituyentes incluyen un sustituyente unido a través de un átomo de carbono, un sustituyente unido a través de un átomo de oxígeno, un sustituyente unido a través de un átomo de nitrógeno, un sustituyente unido a través de un átomo de azufre, y un átomo de halógeno.

ES 2 328 029 T3

Ejemplos de los sustituyentes unidos a través de un átomo de carbono incluyen grupos alquilo tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo; grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; grupos alqueno tales como vinilo, alilo, propenilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, y ciclopentenilo; grupos alqueno heterocíclicos tales como pirrolidinilo, pirrolilo, furilo, y tienilo; grupos arilo tales como fenilo, toliilo, xililo, bifenililo, naftilo, antrilo, y fenantrilo; grupos acilo (pueden estar acetalizados) tales como formilo, acetilo, propionilo, acrilóilo, pivalóilo, ciclohexilcarbonilo, benzoíilo, naftoíilo, y toluoíilo; grupos carboxilo; grupos alcoxycarbonilo tales como metoxycarbonilo y etoxycarbonilo; grupos ariloxycarbonilo tales como fenoxycarbonilo; grupos alquilo halogenados tales como trifluorometilo; y grupo ciano. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

Ejemplos de los sustituyentes unidos a través de un átomo de oxígeno incluyen hidroxilo; grupos alcoxi tales como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, y benciloxi; y grupos ariloxi tales como fenoxi, toluiloxi, y naftiloxi. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

Ejemplos de los sustituyentes unidos a través de un átomo de nitrógeno incluyen grupos amino primarios tales como metilamino, etilamino, butilamino, ciclohexilamino, fenilamino, y naftilamino; grupos amino secundarios tales como dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, metiletil-amino, metilbutilamino, y difenilamino; grupos amino heterocíclicos tales como morfolino, piperidino, piperazinilo, pirazolidinilo, pirrolidino, e indolilo; y grupo imino. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

Ejemplos de los sustituyente unidos a través de un átomo de azufre incluyen mercapto; grupos tioalcoxi tales como tiometoxi, tioetoxi, y tiopropoxi; y grupos tioaril-oxi tales como tiofenoxi, tiotoluiloxi, y tionaftiloxi. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

Ejemplos de los átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo.

R⁵ es un átomo de hidrógeno o grupo hidrocarbilo. Ejemplos de los grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo; grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; grupos aralquilo tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo; y grupos arilo tales como fenilo, toliilo, naftilo, y antrilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

Los derivados de ácido fórmico empleados en la reacción de conversión de un compuesto de la fórmula (1) en un compuesto de la fórmula (2) se seleccionan de ésteres de ácido fórmico tales como formiato de metilo y formiato de etilo; y ésteres de ácido ortofórmico tales como ortoformiato de metilo y ortoformiato de etilo. Se prefieren los ésteres del ácido ortofórmico. Son específicamente preferidos ortoformiato de metilo y ortoformiato de etilo.

El derivado de ácido fórmico puede emplearse preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 30 moles, más preferiblemente 1,1 a 10 moles, por mol del compuesto de ácido antranílico.

Los carboxilatos de amonio son carboxilatos de amonio alifáticos tales como formiato de amonio, acetato de amonio, y propionato de amonio, y carboxilatos de amonio aromáticos tales como benzoato y diclorobenzoato. Se prefieren los carboxilatos de amonio alifáticos. Son más preferidos formiato de amonio y acetato de amonio. Es específicamente preferido el acetato de amonio. Estos carboxilatos de amonio pueden emplearse individualmente o en combinación.

El carboxilato de amonio puede emplearse preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 10,0 moles, más preferiblemente 1,1 a 6,0 moles, por mol del compuesto de ácido antranílico.

La reacción arriba mencionada puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente. No existen limitaciones específicas con respecto a los disolventes, con tal que los disolventes no participen en la reacción. Ejemplos son alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, y alcohol t-butílico; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; ureas tales como N,N'-dimetilimidazolidinona; sulfóxidos tales como dimetil-sulfóxido; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, y dioxano. Se prefieren alcoholes, amidas, y nitrilos. Son más preferidos metanol, etanol, N,N'-dimetilimidazolidinona, y acetonitrilo. Estos disolventes pueden emplearse individualmente o en combinación.

La cantidad del disolvente empleada en la reacción depende de la homogeneidad y del estado de agitación de la mezcla de reacción. Se prefiere que el disolvente se emplee en una cantidad de 0 a 50 g (más preferiblemente 0 a 20 g, muy preferiblemente 0 a 5 g) por gramo del compuesto de ácido antranílico.

La reacción de la invención puede realizarse, por ejemplo, por mezcla y agitación de un carboxilato de amonio, un compuesto de ácido antranílico, un derivado de ácido fórmico, y un disolvente en una atmósfera de gas inerte. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 40 a 200°C, más preferiblemente 50 a 150°C. No existe limitación alguna con respecto a la presión para la reacción.

ES 2 328 029 T3

Una vez completada la reacción, el producto final, es decir, un compuesto de quinazolin-4-ona, puede aislarse y purificarse por los procedimientos convencionales tales como extracción, filtración, concentración, destilación, recristalización, y cromatografía en columna.

5 En el compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-antranílico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-antranílico que se emplea en la reacción de conversión de un compuesto de la fórmula (3) en un compuesto de la fórmula (4) o la reacción de conversión de un compuesto de la fórmula (5) en un compuesto de la fórmula (6), cada uno de R^6 y R^8 es un grupo alcoxi. Ejemplos son grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

10 Cada uno de R^7 y R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo. Ejemplos de los grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo; grupos cicloalquilo que tienen 3 a 12 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; grupos aralquilo que tienen 7 a 14 átomos de carbono tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo; y grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tales como fenilo, toliilo, naftilo y antrilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

15 Cada uno de X^1 y X^2 es un átomo de halógeno. Ejemplos de los átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo.

20 Cada uno de n y m es un número entero de 2 a 4.

Los derivados de ácido fórmico empleados en la reacción arriba mencionada son ésteres de ácido fórmico tales como formiato de metilo y formiato de etilo; y ésteres de ácido ortofórmico tales como ortoformiato de metilo y ortoformiato de etilo. Se prefieren ésteres de ácido ortofórmico. Son específicamente preferidos ortoformiato de metilo y ortoformiato de etilo.

25 El derivado de ácido fórmico puede emplearse preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 30 moles, más preferiblemente 1,1 a 10 moles, por mol del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-antranílico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-antranílico.

30 Los carboxilatos de amonio empleados en la reacción arriba mencionada son carboxilatos de amonio alifáticos tales como formiato de amonio, acetato de amonio y propionato de amonio, y carboxilatos de amonio aromáticos tales como benzoato y diclorobenzoato. Se prefieren los carboxilatos de amonio alifáticos. Son más preferidos formiato de amonio y acetato de amonio. Es específicamente preferido el acetato de amonio. Los carboxilatos de amonio pueden emplearse aisladamente o en combinación.

35 El carboxilato de amonio puede emplearse preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 10,0 moles, más preferiblemente 1,1 a 6,0 moles, por mol del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-antranílico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-antranílico.

40 La reacción arriba mencionada puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente. No existe limitación específica alguna con respecto a los disolventes, con tal que los disolventes no participen en la reacción. Ejemplos son alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, y alcohol t-butílico; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; ureas tales como N,N'-dimetilimidazolidinona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y éteres tales como dietil-éter, tetrahidrofurano, y dioxano. Se prefieren alcoholes, amidas, y nitrilos. Son más preferidos metanol, etanol, N,N'-dimetilimidazolidinona, y acetonitrilo. Los disolventes pueden emplearse aisladamente o en combinación.

45 La cantidad de disolvente empleada en la reacción depende de la homogeneidad y condiciones de agitación de la mezcla de reacción. Se prefiere que el disolvente se emplee en una cantidad de 0 a 50 g (más preferiblemente 0 a 20 g, y muy preferiblemente 0 a 5 g) por gramo del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-antranílico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-antranílico.

50 La reacción de la invención puede llevarse a cabo, por ejemplo, por mezcla y agitación de un carboxilato de amonio, un compuesto de ácido antranílico, un derivado de ácido fórmico, y un disolvente en una atmósfera de gas inerte. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 40 a 200°C, más preferiblemente 50 a 150°C. No existe limitación alguna con respecto a la presión para la reacción.

55 Una vez completada la reacción, el producto final, es decir el compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-antranílico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-antranílico puede aislarse y purificarse por los procedimientos convencionales tales como extracción, filtración, concentración, destilación, recristalización, y cromatografía en columna.

60 En el compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico que se emplea en la reacción de conversión de un compuesto de la fórmula (9) en un compuesto

ES 2 328 029 T3

de la fórmula (3) o la reacción de conversión de un compuesto de la fórmula (10) en un compuesto de la fórmula (5), cada uno de R⁶ y R⁸ es un grupo alcoxi. Ejemplos son grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

5 Cada uno de R⁷ y R⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo. Ejemplos de los grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono tales como grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo; grupos cicloalquilo que tienen 3 a 12 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; grupos aralquilo que tienen 7 a 14 átomos de carbono tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo; y grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tales como fenilo, tolilo, naftilo y antrilo. Estos grupos pueden ser
10 cualquiera de los isómeros.

Cada uno de X¹ y X² es un átomo de halógeno. Ejemplos de los átomos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

15 Cada uno de n y m es un número entero de 2 a 4.

No existe limitación específica alguna con respecto a la reacción de reducción arriba mencionada, con tal que la reacción pueda convertir el grupo nitro unido directamente al compuesto aromático en un grupo amino. La reacción se
20 lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador metálico, en una atmósfera de hidrógeno, o en presencia de ácido fórmico.

El catalizador metálico contiene paladio, platino, o níquel. Ejemplos son paladio/carbono, paladio/sulfato de bario, hidróxido de paladio/carbono, platino/carbono, sulfuro de platino/carbono, paladio-platino/carbono, óxido de platino, y níquel Raney. Se prefieren paladio/carbono, sulfuro de platino/carbono, y níquel Raney. El catalizador metálico
25 puede emplearse individualmente o en combinación.

El catalizador metálico puede emplearse preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 1000 mg, más preferiblemente 5 a 500 mg, por gramo del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-
30 alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico.

El hidrógeno puede emplearse preferiblemente en una cantidad de 3 a 50 moles, más preferiblemente 6 a 10 moles, por mol del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-
35 halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico.

El ácido fórmico puede emplearse preferiblemente en una cantidad de 1 a 100 g, más preferiblemente 5 a 50 g, por gramo del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-
40 halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico.

La reacción arriba mencionada se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. No existe limitación específica alguna con respecto a los disolventes, con tal que los disolventes no participen en la reacción. Ejemplos son
45 alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, y alcohol t-butílico; ésteres de ácidos carboxílicos tales como acetato de metilo, acetato de etilo, y propionato de metilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; y éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, y dioxano. Se prefieren alcoholes y ésteres de ácidos carboxílicos. Son más preferidos metanol, etanol, y acetato de etilo. Estos disolventes pueden emplearse individualmente o en combinación.

La cantidad del disolvente empleada en la reacción depende de la homogeneidad y el estado de agitación de la mezcla de reacción. Se prefiere que el disolvente se emplee en una cantidad de 1 a 100 g (más preferiblemente 3 a
50 30 g) por gramo del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico.

La reacción arriba mencionada puede realizarse por mezcla y agitación del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico, un catalizador metálico,
55 y un disolvente en presencia de hidrógeno gaseoso (que puede estar diluido con un gas inerte) o ácido fórmico. La temperatura de reacción es preferiblemente 0 a 300°C, más preferiblemente 20 a 200°C. La presión de reacción es preferiblemente 0,1 a 10 MPa, más preferiblemente 0,1 a 2 MPa.

La reacción de reducción puede llevarse a cabo después de la adición de un ácido o carbono activado, a fin de que
60 pueda intensificarse la reactividad. El ácido puede ser un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, o ácido propiónico. Se prefiere un ácido orgánico. Es muy preferido el ácido acético. Estos ácidos pueden emplearse individualmente o en combinación. El ácido y el carbono activado pueden emplearse en combinación.

Se prefiere que el ácido se emplee en una cantidad de 0,01 a 20 moles (más preferiblemente 0,1 a 5,0 moles) por mol del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-
65 2-nitrobenzoico.

ES 2 328 029 T3

Se prefiere que el carbono activado se emplee en una cantidad de 0,01 a 10 g (más preferiblemente 0,1 a 5,0 g) por gramo del compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico.

5 Una vez completada la reacción, el producto final, es decir el compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico, puede aislarse y purificarse por los procedimientos convencionales tales como filtración, concentración, destilación, recristalización, cristalización, y cromatografía en columna.

10 En lo que sigue, se describe el proceso para preparación de un compuesto de la fórmula (9) o (10) a partir de un compuesto de la fórmula (15) o (18), respectivamente.

15 El proceso consiste en un primer paso para convertir un compuesto de la fórmula (15) o (18) en un compuesto de la fórmula (17) o (20), respectivamente, y un segundo paso para convertir el compuesto de la fórmula (17) o (20) en un compuesto de la fórmula (9) o (10), respectivamente.

Los pasos primero y segundo se describen secuencialmente a continuación.

(A) Primer paso

20 En el primer paso, el compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxibenzoico se hace reaccionar con un dihalogenoalcano en un disolvente orgánico, para dar un compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxi-3-hidroxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenoalcoxi-3-hidroxibenzoico, respectivamente.

25 El compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxibenzoico empleado en el primer paso se representa por la fórmula (15) o (18) arriba mencionada, respectivamente. En la fórmula (15) o (18), cada uno de R^6 y R^8 es un grupo alquilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

30 Cada uno de R^7 y R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo. Ejemplos de los grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo; grupos cicloalquilo que tienen 3 a 12 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, y ciclohexilo; grupos aralquilo que tienen 7 a 14 átomos de carbono tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo; y grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tales como fenilo, toliolo, naftilo y antrilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

35 En el primer paso se emplea un dihalogenoalcano de la fórmula (16) o (19) arriba mencionada. En la fórmula (16) o (19), cada uno de X^3 , X^4 , X^5 , y X^6 es un átomo de halógeno. Ejemplos son flúor, cloro, bromo, y yodo.

40 Cada uno de n y m es un número entero de 2 a 4.

El dihalogenoalcano se emplea preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 100 moles, más preferiblemente 1,1 a 50 moles, de modo particularmente preferible 1,1 a 15 moles, por mol del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxibenzoico.

45 La base empleada en el primer paso puede ser un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, y un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio o metóxido de potasio. Se prefieren un hidróxido de metal alcalino y un carbonato de metal alcalino. Es más preferido un carbonato de metal alcalino. Es particularmente preferido carbonato de potasio. Estas bases pueden emplearse individualmente o en combinación.

50 La base se emplea preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 2,9 moles, más preferiblemente 1,1 a 2,5 moles, de modo particularmente preferible 1,1 a 2,0 moles, por mol del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxibenzoico.

55 No existe limitación específica alguna con respecto al disolvente empleado en el primer paso, con tal que el disolvente no precipite en la reacción. Ejemplos son alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, y alcohol t-butílico; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, y metil-isopropil-cetona; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; ureas tales como N,N'-dimetilimidazolidinona; sulfóxidos tales como dimetil-sulfóxido; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; éteres tales como dietil-éter, diisopropil-éter, tetrahydrofurano, y dioxano; e hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno. Se prefieren cetonas y nitrilos. Estos disolventes pueden emplearse individualmente o en combinación.

65 La cantidad del disolvente empleada en la reacción depende de la homogeneidad y estado de agitación de la mezcla de reacción. Se prefiere que el disolvente se emplee en una cantidad de 1 a 100 g (más preferiblemente 5 a 50 g) por gramo del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxibenzoico.

ES 2 328 029 T3

El primer paso puede realizarse por mezcla y agitación del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxibenzoico, dihalogenoalcano, base, y disolvente orgánico en una atmósfera de gas inerte.

5 La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de 20 a 200°C, más preferiblemente 40 a 120°C. No existe limitación alguna con respecto a la presión para la reacción.

En el primer paso, puede introducirse un cloruro metálico tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio, o cloruro de calcio (preferiblemente, un cloruro de metal alcalino o un cloruro de metal alcalinotérreo) en el sistema de reacción
10 para reducir la formación de productos secundarios (v.g., 1,3-bis(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)propano). Los cloruros metálicos pueden emplearse individualmente o en combinación.

El cloruro metálico puede emplearse preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 20 moles, más preferiblemente 0,5 a 10 moles, por mol del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-hidroxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-hidroxiben-
15 zoico.

Una vez completada la reacción, el producto final del primer paso, es decir, el compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenoalcoxibenzoico, puede aislarse y purificarse por los procedimientos convencionales tales como filtración, concentración, destilación, recristalización, cristalización, y cromatografía en columna, y el producto aislado y purificado puede emplearse luego en el segundo paso. Por otra
20 parte, el producto del primer paso, puede emplearse en el segundo paso sin aislamiento y purificación del mismo.

En el primer paso, se obtiene un compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxibenzoico de la fórmula (17) o un compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenoalcoxibenzoico de la fórmula (2). en las fórmulas (17) y (20), R⁶, R⁷, R⁸, R⁹,
25 n y m tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en esta memoria, X¹ es igual que X³ o X⁴, y X² es igual que X⁵ o X⁶.

(B) Segundo paso

30 En el segundo paso, el compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxibenzoico o un compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenoalcoxibenzoico se hace reaccionar y se somete a nitración con ácido nítrico en presencia de un nitrito de metal alcalino, para dar un compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-3-nitrobenzoico o un compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico, repetidamente.

35 El ácido nítrico se emplea preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 50 moles, más preferiblemente 3,0 a 10 moles, por mol del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenobenzoico (sic). La concentración de ácido nítrico es preferiblemente 40 a 80% p., más preferiblemente 50 a 70% p.

40 El nitrito de metal alcalino empleado en el segundo paso puede ser nitrito de sodio y nitrito de potasio. Se prefiere el nitrito de sodio.

El nitrito de metal alcalino se emplea preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 1 mol, más preferiblemente 0,01 a 0,5 mol, por mol del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenobenzoico (sic).
45

El segundo paso puede realizarse preferiblemente en presencia de un disolvente. No existe limitación específica alguna con respecto al disolvente, con tal que el disolvente no participe en la reacción. Ejemplos son ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, y ácido butílico. Se prefiere ácido acético. Los disolventes
50 pueden emplearse individualmente o en combinación.

La cantidad del disolvente depende de la homogeneidad y el estado de agitación de la mezcla de reacción. Se prefiere que el disolvente se emplee en una cantidad de 1 a 50 g (más preferiblemente 1,1 a 20 g) por gramo del compuesto de ácido 3-alcoxi-4-halogenoalcoxibenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-3-halogenobenzoico.
55

Una vez completada la reacción, el producto final del segundo paso, es decir, el compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico o compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-2-nitrobenzoico puede aislarse y purificarse por los procedimientos convencionales tales como filtración, concentración, destilación, recristalización, cristalización, y cromatografía en columna.
60

Una 6-alcoxi-7-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona de la fórmula (4) arriba mencionada y una 7-alcoxi-6-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona de la fórmula (6) arriba mencionada puede convertirse con facilidad, respectivamente, en una 6-alcoxi-7-aminoalcoxiquinazolin-4-ona de la fórmula (24) y una 7-alcoxi-6-aminoalcoxiquinazolin-4-ona de la fórmula (25) por el proceso mencionado más adelante. en cada fórmula, R⁶ es un grupo alquilo que tiene 1 a 12 átomos de
65 carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, o hexilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

Cada uno de X¹ y X² es un átomo de halógeno. Ejemplos son fluoro, cloro, bromo, y yodo.

ES 2 328 029 T3

Cada uno de n y m es un número entero de 2 a 4.

En la reacción arriba mencionada, se emplea un compuesto amínico. El compuesto amínico se representa por la fórmula (23) arriba mencionada. En la fórmula (23), cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo que puede contener un heteroátomo. Ejemplos son grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo; grupos cicloalquilo que tienen 3 a 12 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; grupos aralquilo que tienen 7 a 14 átomos de carbono tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo; y grupos arilo que tienen 6 a 14 átomos de carbono tales como fenilo, toliilo, naftilo, y antrilo. Estos grupos pueden ser cualquiera de los isómeros.

R¹⁰ y R¹¹ pueden combinarse para formar un anillo (con inclusión de un anillo heterocíclico). Ejemplos de grupos que pueden producir un anillo (con inclusión de un anillo heterocíclico) en combinación (sic) pentametileno, 1-metilpentametileno, 3-metilpentametileno, 3-oxipentametileno, y 3-tiopentametileno.

El compuesto amínico se emplea preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 100 moles, más preferiblemente 1,1 a 10 moles, por mol de la 6-alcoxi-7-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona o 7-alcoxi-3-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona.

La reacción arriba mencionada puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente. No existe limitación específica alguna con respecto a los disolventes, con tal que los disolventes no participen en la reacción. Ejemplos son agua, alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol sec-butílico y alcohol t-butílico; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; ureas tales como N,N'-dimetilimidazolidinona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, y dioxano; y cetonas tales como acetona, metil-etil-cetonas y dietil-cetona. Se prefieren agua y alcoholes. Son más preferidos agua, metanol, etanol y alcohol sec-butílico. Estos disolventes pueden emplearse individualmente o en combinación.

La cantidad del disolvente empleada en la reacción depende de la homogeneidad y del estado de agitación de la mezcla de reacción. Se prefiere que el disolvente se emplee en una cantidad de 0 a 50 g (más preferiblemente 0 a 30 g) por gramo de la 6-alcoxi-7-halogenoalcoxi-quinazolin-4-ona o 7-alcoxi-6-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona.

La reacción arriba mencionada puede efectuarse en presencia o ausencia de una base. La base puede ser un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio, un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, o hidrogenocarbonato de potasio, un fosfato de metal alcalino tal como fosfato de sodio o fosfato de potasio, un carboxilato de metal alcalino tal como acetato de sodio, acetato de potasio, propionato de sodio, o propionato de potasio, un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio, una amina terciaria tal como trimetilamina, trietilamina, etildisopropilamina, dietilisopropilamina, triisopropilamina, bencildimetilamina, o bencildietilamina, y un compuesto de piridina tal como piridina, metilpiridina, o dimetilpiridina. Se prefieren un hidróxido de metal alcalino y un carbonato de metal alcalino. Son más preferidos hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. Estas bases pueden emplearse individualmente o en combinación.

La base se emplea preferiblemente en una cantidad de 0 a 20 moles, más preferiblemente 0 a 10 moles, por mol de la 6-alcoxi-7-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona o 7-alcoxi-6-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona.

La reacción arriba mencionada puede efectuarse, por ejemplo, por mezcla y agitación de la 6-alcoxi-7-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona o 7-alcoxi-6-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona, un compuesto amínico y un disolvente en una atmósfera de gas inerte. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 20 a 200°C, más preferiblemente 40 a 150°C. No existe limitación alguna con respecto a la presión para la reacción.

Una vez completada la reacción, el producto final, es decir, 6-alcoxi-7-aminoalcoxiquinazolin-4-ona y 7-alcoxi-6-aminoalcoxiquinazolin-4-ona, puede aislarse y purificarse por procedimientos convencionales tales como filtración, concentración, destilación, recristalización, y cromatografía en columna.

La invención se describe adicionalmente por los ejemplos que siguen.

Ejemplo I-1

60 Preparación de 6-yodoquinazolin-4-ona

En un recipiente de acero inoxidable de 10 ml de capacidad resistente a la presión, se introdujeron 1,0 g (3,8 mmol) de ácido 5-yodoantrácnico, 0,81 g (7,6 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,59 g (7,6 mmol) de acetato de amonio y 4,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron 40 ml de agua a la mezcla de reacción. La mezcla acuosa resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró para dar 0,97 g (rendimiento aislado: 93%) de 6-yodoquinazolin-4-ona como un producto cristalino de color gris pálido.

ES 2 328 029 T3

La 6-yodoquinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

p.f.: 259°C (descomp.)

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,08-8,15 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 1,8 Hz), 12,5 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 273 (M+1)

10

Ejemplo I-2

Preparación de 6-yodoquinazolin-4-ona

15 Se repitieron los procedimientos del Ejemplo I-1 excepto que las cantidades de ortoformiato de metilo y acetato de amonio se cambiaron a 1,61 g (15,2 mmol) y 1,17 g (15,2 mmol), respectivamente. Se obtuvieron 0,98 g (rendimiento de reacción: 94%) de 6-yodoquinazolin-4-ona.

20 Ejemplo I-3

Preparación de 6-yodoquinazolin-4-ona

25 Se repitieron los procedimientos del Ejemplo I-2 excepto que la cantidad de ortoformiato de metilo se cambió a 3,60 g (34 mmol) y no se utilizó cantidad alguna de metanol. Se obtuvieron 0,94 g (rendimiento de reacción: 91%) de 6-yodoquinazolin-4-ona.

Ejemplo I-4

30

Preparación de 6-yodoquinazolin-4-ona

35 Se repitieron los procedimientos del Ejemplo I-2 excepto que se reemplazó el metanol por acetonitrilo. Se obtuvieron 0,98 g (rendimiento de reacción: 94%) de 6-yodoquinazolin-4-ona.

Ejemplo I-5

Preparación de 6-yodoquinazolin-4-ona

40

Se repitieron los procedimientos del Ejemplo I-2 excepto que se reemplazó el acetato de amonio con 3,20 g (15,2 mmol) de 2,4-diclorobenzoato de amonio. Se obtuvieron 0,97 g (rendimiento de reacción: 90%) de 6-yodoquinazolin-4-ona.

45

Ejemplo I-6

Preparación de 6-yodoquinazolin-4-ona

50 Se repitieron los procedimientos del Ejemplo I-2 excepto que se reemplazó el acetato de amonio con 0,95 g (15,2 mmol) de formiato de amonio. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató de la misma manera que en el Ejemplo I-1. Se obtuvieron 0,88 g (rendimiento aislado: 85%) de 6-yodoquinazolin-4-ona como un producto cristalino de color gris pálido.

55

Ejemplo I-7

Preparación de 7-cloroquinazolin-4-ona

60 En un recipiente de acero inoxidable de 10 ml de capacidad resistente a la presión, se introdujeron 1,00 g (5,8 mmol) de ácido 4-cloroantranílico, 2,47 g (23,3 mmol) de ortoformiato de metilo, 1,80 g (23,3 mmol) de acetato de amonio y 4,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron a la mezcla de reacción 40 ml de agua. La mezcla acuosa resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró para dar 0,96 g (rendimiento aislado: 92%) de 7-cloroquinazolin-4-ona como un producto cristalino blanco.

65

ES 2 328 029 T3

La 7-cloroquinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

p.f.: 246-247°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)): 7,56 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,10-8,14 (2H, m), 12,5 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 181 (M+1)

10 Ejemplo I-8

Preparación de 6-nitroquinazolin-4-ona

15 En un recipiente de acero inoxidable de 10 ml de capacidad resistente a la presión, se introdujeron 1,00 g (5,5 mmol) de ácido 6-nitroantranílico, 2,33 g (22,0 mmol) de ortoformiato de metilo, 1,69 g (22,0 mmol) de acetato de amonio y 4,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron 40 ml de agua a la mezcla de reacción. La mezcla acuosa resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró para dar 0,91 g (rendimiento aislado: 87%) de 6-nitroquinazolin-4-ona como un producto cristalino amarillo.

La 6-nitroquinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

p.f.: 277-278°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)): 7,87 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,32 (1H, s), 8,55 (1H, dd, $J = 2,7, 9,0$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 12,5 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 192 (M+1)

30 Ejemplo I-9

Preparación de 6,7-dimetoxiquinazolin-4-ona

35 En un recipiente de acero inoxidable de 10 ml de capacidad resistente a la presión, se introdujeron 1,00 g (5,1 mmol) de ácido 4,5-dimetoxiantranílico, 2,15 g (20,3 mmol) de ortoformiato de metilo, 1,56 g (20,3 mmol) de acetato de amonio y 4,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron a la mezcla de reacción 40 ml de agua. La mezcla acuosa resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró para dar 0,96 g (rendimiento aislado: 92%) de 6,7-dimetoxiquinazolin-4-ona como un producto cristalino pardo.

La 6,7-dimetoxiquinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

p.f.: 294-295°C

45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)): 3,87 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,13 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,99 (1H, s), 12,5 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 207 (M+1)

50 Ejemplo I-10

Preparación de 6-nitro-7-cloroquinazolin-4-ona

55 En un recipiente de acero inoxidable de 10 ml de capacidad resistente a la presión, se introdujeron 0,94 g (4,3 mmol) de ácido 4-cloro-5-nitroantranílico, 1,96 g (18,5 mmol) de ortoformiato de metilo, 1,42 g (18,5 mmol) de acetato de amonio, y 4,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron a la mezcla de reacción 40 ml de agua. La mezcla acuosa resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró para dar 0,88 g (rendimiento aislado: 90%) de 6-nitro-7-cloroquinazolin-4-ona como un producto cristalino amarillo.

La 6-nitro-7-cloroquinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

p.f.: 300°C (descomp)

65 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)): 8,03 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,69 (1H, s), 12,5 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 226 (M+1)

ES 2 328 029 T3

Ejemplo I-11

Preparación de 6-hidroxiquinazolin-4-ona

5 En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad, se introdujeron 1,00 g (6,6 mmol) de ácido 5-hidroxiantranílico, 2,80 g (26,4 mmol) de ortoformiato de metilo, 2,00 g (26,4 mmol) de acetato de amonio, y 4,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron a la mezcla de reacción 40 ml de agua. La mezcla acuosa resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró para dar 0,78 g (rendimiento aislado: 74%) de 6-hidroxiquinazolin-4-ona como un producto cristalino de color gris pálido.

La 6-hidroxiquinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

p.f.: 332-333°C (descomp)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 7,25 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, s), 12,0 (2H, brs)

20 CI-MS (m/e): 163 (M+1)

Ejemplo I-12

Preparación de 6-carboxiquinazolin-4-ona

25 En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad, se introdujeron 1,00 g (5,5 mmol) de ácido 5-carboxiantranílico, 2,30 g (22,0 mmol) de ortoformiato de metilo, 1,70 g (22,0 mmol) de acetato de amonio, y 4,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron a la mezcla de reacción 40 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico (1 mol/l). La mezcla acuosa resultante se agitó durante 15 minutos y se filtró para dar 0,96 g (rendimiento aislado: 84%, pureza: 91% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 6-carboxiquinazolin-4-ona como un producto cristalino amarillo.

La 6-carboxiquinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 3,93 (1H, brs), 8,01 (1H, d, J = 1,5, 7,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,28 (1H, s), 12,0 (2H, brs)

40 CI-MS (m/e): 191 (M+1)

Ejemplo I-13

Preparación de quinazolin-4-ona

45 En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 2 ml de capacidad, se introdujeron 302 mg (2,0 mmol) de antranilato de metilo, 424 mg (4,0 mmol) de ortoformiato de metilo, 308 mg (4,0 mmol) de acetato de amonio, y 1,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se analizó (de acuerdo con análisis cuantitativo absoluto) por cromatografía líquida de alta resolución. Se produjeron 285 mg (rendimiento de reacción: 98%) de quinazolin-4-ona.

Ejemplo I-14

Preparación de quinazolin-4-ona

Se repitieron los procedimientos del Ejemplo I-13 excepto que se reemplazó metanol con acetonitrilo, para dar 277 mg (rendimiento de reacción: 95%) de quinazolin-4-ona.

Ejemplo I-15

Preparación de quinazolin-4-ona

65 Se repitieron los procedimientos del Ejemplo I-13 excepto que se reemplazó metanol con N,N'-dimetilimidazolidinona, para dar 267 mg (rendimiento de reacción: 91%) de quinazolin-4-ona.

ES 2 328 029 T3

Ejemplo I-16

Preparación de 6-nitro-7-(3-hidroxi-propoxi)quinazolin-4-ona

5 En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad, se introdujeron 0,65 g (2,5 mmol) de ácido 5-nitro-4-(3-hidroxi-propoxi)-antranílico, 1,06 g (10,0 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,77 g (10,0 mmol) de acetato de amonio, y 6,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 140°C durante 6,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de agua. El producto cristalino precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar
10 0,52 g (rendimiento aislado: 79%) de 6-nitro-7-(3-hidroxi-propoxi)quinazolin-4-ona como un producto cristalino gris.

La 6-nitro-7-(3-hidroxi-propoxi)quinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆ (ppm)): 1,86-1,95 (2H, m), 3,57 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,34 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,53 (1H, s)

CI-MS (m/e): 266 (M+1)

20 Ejemplo I-17

Preparación de 6-nitro-7-hidroxi-quinazolin-4-ona

25 En un recipiente de acero inoxidable de 10 ml de capacidad resistente a la presión, se introdujeron 0,50 g (7,5 mmol) de ácido 5-nitro-4-hidroxiantranílico, 0,80 g (7,5 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,58 g (7,5 mmol) de acetato de amonio, y 5,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se destiló metanol a presión reducida. A continuación, se añadieron a la mezcla de reacción 5 ml de agua. El producto cristalino precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar
30 0,29 g (rendimiento aislado: 55%) de 6-nitro-7-hidroxi-quinazolin-4-ona como un producto cristalino amarillo.

La 6-nitro-7-hidroxi-quinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 3,38 (1H, brs), 7,20 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,53 (1H, s)

35 CI-MS (m/e): 208 (M+1)

Ejemplo I-18

40 *Preparación de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-ona*

En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad, se introdujeron 1,00 g (2,8 mmol) de ácido 4,5-bis(2-metoxietoxi)-antranílico, 0,93 g (8,8 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,67 g (8,8 mmol) de acetato de amonio, y 5,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 95°C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. A continuación, se recristalizó el concentrado en 20 ml de metanol. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar
45 0,85 g (rendimiento aislado: 83%) de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-ona como un producto cristalino blanco.

50 La 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

¹H-NMR (D₂O, δ (ppm)): 3,49 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,86-3,88 (4H, m), 3,97 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,04 (2H, d, J = 3,6 Hz), 6,41 (1H, s), 6,72 (1H, s), 7,72 (1H, s)

55 CI-MS (m/e): 295 (M+1)

Ejemplo I-19

60 *Preparación de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-ona*

En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad, se introdujeron 1,02 g (3,3 mmol) de 4,5-bis(2-metoxietoxi)antranilato de etilo, 0,96 g (9,1 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,69 g (9,1 mmol) de acetato de amonio, y 5,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 110°C durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A continuación, se recristalizó el concentrado en 20 ml de metanol. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar
65 0,87 g (rendimiento aislado: 91%) de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-ona como un producto cristalino blanco.

ES 2 328 029 T3

Ejemplo I-20

Preparación de 6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)-quinazolin-4-ona

5 En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 100 ml de capacidad, se introdujeron 5,80 g (17,9 mmol) de 5-metoxi-4-(3-morfolinopropoxi)antranilato de metilo, 3,79 g (35,8 mmol) de ortoformiato de metilo, 2,56 g (33,2 mmol) de acetato de amonio, y 30 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 115°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A continuación, el concentrado se recrystalizó en 100 ml de metanol. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 4,97 g (rendimiento aislado: 87%) de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-ona como un producto cristalino blanco.

La 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 2,08-2,13 (2H, m), 2,48 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,56 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,73 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,00 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,18 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,02 (1H, s), 10,5 (1H, brs)

CI-MS (m/e): 320 (M+1)

20 Ejemplo I-21

Preparación de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona

25 En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad, se introdujeron 1,00 mg (3,1 mmol) de 5-metoxi-4-(3-piperidinopropoxi)antranilato de metilo, 0,99 g (9,3 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,72 g (9,3 mmol) de acetato de amonio, y 5,0 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se analizó (de acuerdo con análisis cuantitativo absoluto) por cromatografía líquida de alta resolución. Se produjeron 0,89 mg (rendimiento de reacción: 90%) de 6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)quinazolin-4-ona.

Ejemplo II-1

35 *Preparación de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoato de metilo*

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo, se introdujeron 1,00 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 1,04 g (7,14 mmol) de 2-bromo-1-cloroetano (pureza: 98% p), 0,85 g (6,04 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 30 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C durante 8 horas en atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadieron al concentrado 20 ml de n-heptano, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 1,34 g (rendimiento aislado: 97,8%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

El 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes.

p.f.: 61-62°C

50 ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 3,65-3,69 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,35 (2H, t, J = 3,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,57 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 6,0 Hz)

55 Ejemplo II-2

Preparación de 4-(2-cloroetoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo

60 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 1,02 g (4,09 mmol) de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxi-benzoato de metilo (pureza: 98% p) obtenido en el Ejemplo II-1, 0,03 g (0,40 mmol) de nitrito de sodio, y 1,25 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C con agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 1,72 g (16,5 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a 40-50°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 5 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida, para dar 1,12 g (rendimiento aislado: 93,0%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(2-cloroetoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

ES 2 328 029 T3

El 4-(2-cloroetoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo tenía las características siguientes.

p.f.: 116-117°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 3,65-3,69 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,35 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,09 (1H, s), 7,49 (1H, s)

Ejemplo II-3

10

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 1,15 g (7,14 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 0,85 g (6,04 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 30 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C durante 8 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió al concentrado n-heptano, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida, para obtener 1,34 g (rendimiento aislado: 97,8%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

El 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes.

25 p.f.: 98-99°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 2,27-2,35 (2H, m), 3,75-3,79 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,22 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J = 6,0$ Hz)

30

Ejemplo II-4

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo

35 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 10,1 g (38,7 mmol) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98%) obtenido de la manera descrita en el Ejemplo II-3, 0,27 g (3,87 mmol) de nitrito de sodio y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó 40-50°C bajo agitación. Se añadieron gota a gota lentamente a la mezcla de reacción 16,2 g (154,8 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua a la mezcla de reacción, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 10,9 g (rendimiento aislado: 92,0%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

45

El 4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo tenía las características siguientes.

p.f.: 63-64°C

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 2,29-2,37 (2H, m), 3,67-3,79 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,50 (1H, s)

Ejemplo II-5

55

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 200 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 11,2 g (71,4 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 8,52 g (60,4 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 40 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 52-57°C en UNA atmósfera de argón gaseoso. Se añadió luego lentamente a la mezcla una solución de 10,2 g (54,9 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo en 40 ml de acetona durante 30 minutos, y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, para dar 17,0 g de una solución que contenía principalmente 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

65

En un recipiente de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 14,0 de la solución arriba obtenida que contenía principalmente 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de

ES 2 328 029 T3

metilo, 0,20 g (2,60 ml) de nitrilo de sodio, y 17,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40-50°C bajo agitación. Se añadieron gota a gota lentamente a la mezcla de reacción 22,4 g (215,2 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 42 ml de agua. A continuación, se separó la porción orgánica y se lavó con agua templada.

5 El análisis de la porción orgánica por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 15,7 g (rendimiento de reacción: 96,2%) de 4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo.

10 Ejemplo II-6

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 1 litro de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 105,9 g (659 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 58,1 g (411 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 300 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 52-57°C en una atmósfera de argón gaseoso. Se añadió luego lentamente a la mezcla una solución de 51,0 g (247 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo en 200 ml de acetona durante 30 minutos, y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, para dar 138,0 g de una solución que contenía principalmente 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

15

20

En un recipiente de vidrio de 500 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 138,0 g de la solución que contenía principalmente 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo, 0,93 g (13,7 mmol) de nitrilo de sodio, y 90 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40-50°C bajo agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 111,5 g (215,2 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 210 ml de agua. A continuación, se separó la porción orgánica y se lavó con 210 ml de agua templada. El análisis de la porción orgánica por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 78,7 g (rendimiento de reacción: 94,5%) de 4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo.

25

30

Ejemplo II-7

35

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

En un recipiente de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 2,12 g (13,2 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), 10 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C en una atmósfera gaseosa de argón durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El análisis del filtrado por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 1,38 g (rendimiento de reacción 97,0%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

40

45

Ejemplo II-8

50

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 3,17 g (19,8 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p) y 10 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C en una atmósfera de argón gaseoso durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El análisis del filtrado por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 1,41 g (rendimiento de reacción: 98,9%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

55

60 Ejemplo II-9

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 2,12 g (13,2 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 10 ml de metil-etil-cetona. La mezcla resultante se calentó a reflujo por agitación a 77-82°C en una atmósfera de argón gaseoso durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El análisis del filtrado

65

ES 2 328 029 T3

por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 1,36 g (rendimiento de reacción: 95,4%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

5 Ejemplo II-10

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

10 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 2,12 g (13,2 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 30 ml de metanol. La mezcla resultante se dejó en agitación a 62-67°C en una atmósfera de argón gaseoso durante 10 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El análisis del filtrado por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 1,23 g (rendimiento de reacción: 86,5%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

Ejemplo II-11

20 *Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo*

25 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 2,12 g (13,2 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 10 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 52-57°C en una atmósfera de argón gaseoso durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El análisis del filtrado por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 0,85 g (rendimiento de reacción: 59,8%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

30 Ejemplo II-12

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

35 En un matraz de vidrio de 50 ml de volumen, equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 2,12 g (13,2 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 10 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación a 55-60°C en una atmósfera de argón gaseoso durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El análisis del filtrado por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 1,38 g (rendimiento de reacción: 97,2%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

Ejemplo II-13

45 *Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo*

50 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 2,12 g (13,2 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), 5 ml de acetona, y 5 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 79-75°C en una atmósfera de argón gaseoso durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El análisis del filtrado por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 1,41 g (rendimiento de reacción: 99,3%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

Ejemplo II-14

60 *Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo*

65 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 2,12 g (13,2 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), 1,02 g (13,7 mmol) de cloruro de potasio, y 10 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 55-60°C en una atmósfera de argón gaseoso durante 10 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El análisis del filtrado por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 1,39 g (rendimiento de reacción: 98,2%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

ES 2 328 029 T3

Ejemplo II-15

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

5 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 1,02 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 2,12 g (13,2 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 1,16 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), 1,02 g (17,5 mmol) de cloruro de sodio, y 10 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 55-60°C en atmósfera de argón gaseoso durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción.
10 El análisis del filtrado por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto) indicó que se habían producido 1,41 g (rendimiento de reacción: 99,5%) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo.

Ejemplo II-16

Preparación de 4-(3-bromopropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

15 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 10,2 g (54,9 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 12,5 g (60,4 mmol) de 1,3-dibromopropano (pureza: 99% p), 8,5 g (60,4 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p) y 30 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C en atmósfera de argón gaseoso durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel: Wako gel C-200, eluyente: n-hexano), para dar 15,1 g (rendimiento aislado: 88,8%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(3-bromopropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.
25

El 4-(3-bromopropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes.

p.f.: 65-66°C

30 ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,01-2,43 (2H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,55 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 6,0 Hz)

Ejemplo II-17

Preparación de 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

35 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 10,2 g (33,0 mmol) de 4-(3-bromopropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98%) obtenido en el Ejemplo II-16, 0,23 g (3,30 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 13,8 g (132,0 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a 40-50°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 30 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 10,7 g (rendimiento aislado: 92,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.
45

El 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo tenía las características siguientes.

50 p.f.: 71-72°C

55 ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,37-2,45 (2H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,50 (1H, s)

Ejemplo II-18

Preparación de 4-(4-clorobutoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

60 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se introdujeron 10,2 g (54,9 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 12,6 g (71,4 mmol) de 4-bromo-1-clorobutano (pureza: 99% p), 8,5 g (60,4 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 300 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C durante 8 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel: Wako gel C-200, eluyente: n-hexano), para dar 13,6 g (rendimiento aislado: 90,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(4-clorobutoxi)-3-metoxibenzoato de metilo como un líquido incoloro.
65

ES 2 328 029 T3

El 4-(4-clorobutoxi)-3-metoxibenzoato de metilo era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 1,96-2,07 (4H, m), 3,61-3,67 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,13 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 7$ Hz)

5

Ejemplo II-19

Preparación de 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

10

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 10,1 g (36,7 mmol) de 4-(4-clorobutoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98%) obtenido en el Ejemplo II-18, 0,25 g (3,67 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 115,4 g (146,8 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a 40-50°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 10,9 g (rendimiento: 92,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)-2-nitrobenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

15

20

El 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)-2-nitrobenzoato de metilo era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

p.f.: 74-75°C

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 1,95-2,10 (4H, m), 3,61-3,66 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,13 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,26 (1H, s), 7,44 (1H, s)

30

Ejemplo II-20

Preparación de 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo

35

En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se introdujeron 10,2 g (54,9 mmol) de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 11,5 g (71,4 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano (pureza: 98% p), 8,5 g (60,4 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 30 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C durante 8 horas en una atmósfera de gas argón. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtro. Se añadió al concentrado n-heptano, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió y se secó a presión reducida, para dar 13,7 g (rendimiento aislado: 95,8%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área por cromatografía líquida de alta resolución) de 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

40

El 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes:

45

p.f.: 46-48°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 2,27-2,33 (2H, m), 3,64-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 6,0$ Hz)

50

Ejemplo II-21

Preparación de 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

55

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 10,1 g (38,7 mmol) de 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo II-20, 0,27 g (3,87 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron gota a gota lentamente a la mezcla de reacción 16,2 g (154,8 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a 40-50°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 11,3 g (rendimiento aislado: 95,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

60

65

El 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato tenía las características siguientes:

p.f.: 63-64°C

ES 2 328 029 T3

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,28-2,37 (2H, m), 3,64-3,75 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,11 (1H, s), 7,45 (1H, s)

5 Ejemplo de Referencia III-1

Preparación de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se introdujeron 1,00 g (5,49 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 1,02 g (7,14 mmol) de 2-bromo-1-cloroetano, 0,83 g (6,04 mmol) de carbonato de potasio, y 30 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C durante 8 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadieron al concentrado 20 ml de n-heptano, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida, para obtener 1,34 g (rendimiento aislado: 97,8%) de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

El 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes:

p.f.: 61-62°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 3,65-3,69 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,35 (2H, t, J = 3,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,57 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 6,0 Hz)

25 Ejemplo de Referencia III-2

Preparación de 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 1,02 g (4,08 mmol) de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-1, 0,03 g (0,40 mmol) de nitrito de sodio, y 1,25 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 1,72 g (16,5 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 5 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó con 5 ml de agua, y se secó a presión reducida, para dar 1,12 g (rendimiento aislado: 93,0%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-(4-cloroetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

El 5-metoxi-(4-cloroetoxi)-2-nitrobenzoato tenía las características siguientes:

p.f.: 116-117°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 3,65-3,69 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,35 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,09 (1H, s), 7,49 (1H, s)

Ejemplo III-1

50 *Preparación de 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-antranilato de metilo*

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y entrada de gas se introdujeron 1,02 g (3,45 mmol) de 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 98%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-2 y 20 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 50°C bajo agitación. Se añadieron a la mezcla 0,5 g de sulfuro de platino/carbono al 3% en peso (que contenía 65,7% de agua) a la misma temperatura. La mezcla resultante se calentó a la misma temperatura durante una hora, mientras se introducía hidrógeno en la mezcla a la presión atmosférica a un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se secó a presión reducida, para dar 0,91 g (rendimiento aislado: 93,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-antranilato de metilo como un producto cristalino blanco.

El 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-antranilato de metilo tenía las características siguientes:

65 p.f.: 112-113°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,81-3,92 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,56 (2H, brs), 6,15 (1H, s), 7,34 (1H, s)

ES 2 328 029 T3

Ejemplo de Referencia III-3

Preparación de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

5 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se introdujeron 10,2 g (54,9 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 11,2 g (71,4 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano, 8,3 g (60,4 mmol) de carbonato de potasio, y 30 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C durante 8 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió al concentrado
10 n-heptano, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida, para obtener 14,3 g (rendimiento aislado: 97,8%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

15 El 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes:

p.f.: 98-99°C

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 2,27-2,35 (2H, m), 3,75-3,79 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,57 (1H, s); 7,67 (1H, d, J = 6,0 Hz)

Ejemplo de Referencia III-4

Preparación de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se introdujeron 10,1 g (38,7 mmol) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-3, 0,27 g (3,87 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a
30 40°C bajo agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 16,2 g (154,8 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 10,9 g (rendimiento aislado: 92,0%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo
35 como un producto cristalino blanco.

El 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo tenía las características siguientes:

40 p.f.: 63-64°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 2,29-2,37 (2H, m), 3,67-3,79 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,50 (1H, s)

Ejemplo III-2

Preparación de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-antranilato de metilo

50 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y entrada de gas se introdujeron 2,02 g (6,58 mmol) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-4 y 40 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadió a la mezcla 0,2 g de paladio/carbono al 5% en peso (que contenía 49% de agua) a la misma temperatura. La mezcla resultante se calentó a la misma temperatura durante 2 horas, mientras se introducía hidrógeno
55 en la mezcla a la presión atmosférica a un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se secó a presión reducida, para dar 1,71 g (rendimiento aislado: 98,1%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-antranilato de metilo como un producto cristalino blanco.

60 El 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-antranilato de metilo tenía las características siguientes:

p.f.: 98-99°C

65 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 2,26-2,33 (2H, m), 2,73-2,76 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,46 (2H, brs), 6,18 (1H, s), 7,31 (1H, s)

ES 2 328 029 T3

Ejemplo III-3

Preparación de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo

5 En un recipiente de 50 ml de capacidad resistente a la presión se pusieron 2,02 g (6,58 mmol) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-4, 2,0 g de un níquel Raney perfeccionado, y 40 ml de metanol. La atmósfera del recipiente se reemplazó con hidrógeno, y se cerró el recipiente. La reacción se llevó a cabo a 90-100°C durante 24 horas a una presión de hidrógeno de 0,9 MPa (presión manométrica). Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se analizó por cromatografía
10 líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se produjeron 1,71 g (rendimiento de reacción: 95,0%) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo.

Ejemplo III-4

15 *Preparación de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo*

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y un balón que contenía hidrógeno gaseoso se pusieron 1,01 g (3,29 mmol) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato
20 de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-4, 0,2 g de sulfuro de platino/carbono al 3% en peso (que contenía 65,7% de agua), y 40 ml de metanol. La reacción se llevó a cabo a 40°C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 0,88 g (rendimiento de reacción: 98,0%) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-antranilato de metilo.

25

Ejemplo III-5

Preparación de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo

30 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se pusieron 1,01 g (3,29 mmol) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-4, 0,5 g de paladio/carbono al 10% en peso, y 10 ml de ácido fórmico. La reacción se llevó a cabo a 60°C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se
35 analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 0,78 g (rendimiento de reacción: 870%) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-antranilato de metilo.

Ejemplo III-6

40 *Preparación de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo*

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se pusieron 1,01 g (3,29 mmol) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en
45 el Ejemplo de Referencia III-4, 1,0 g de un níquel Raney perfeccionado, y 10 ml de ácido fórmico. La reacción se llevó a cabo a 70°C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 0,77 g (rendimiento de reacción: 85,0%) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-antranilato de metilo.

50

Ejemplo III-7

Preparación de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo

55 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y entrada de gas se pusieron 1,01 g (3,29 mmol) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-4, 0,46 g de paladio/carbono al 10% en peso y 16 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 30°C durante 2 horas, mientras se introdujo hidrógeno en la mezcla a la presión atmosférica a un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se
60 analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 0,85 g (rendimiento de reacción: 95,2%) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo.

65

ES 2 328 029 T3

Ejemplo de Referencia III-5

Preparación de 4-(3-bromopropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

5 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo se pusieron 10,2 g (54,9 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 12,4 g (60,4 mmol) de 1,3-dibromopropano, 8,3 g (60,4 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 30 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C en una atmósfera de argón gaseoso durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado
10 se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel: Wako gel C-200, eluyente: n-hexano) para dar 15,1 g (rendimiento aislado: 88,8%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(3-bromopropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

El 4-(3-bromopropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes:

15 p.f.: 65-66°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,01-2,43 (2H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,55 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 6,0 Hz)

20

Ejemplo de Referencia III-6

Preparación de 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

25 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se pusieron 10,2 g (33,0 mmol) de 4-(3-bromopropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-5, 0,23 g (3,30 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 13,8 g (132,0 mmol) de ácido nítrico
30 (60% p), y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 10,7 g (rendimiento aislado: 92,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo
35 como un producto cristalino blanco.

El 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo tenía las características siguientes:

40 p.f.: 71-72°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,37-2,45 (2H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,50 (1H, s)

45 Ejemplo III-8

Preparación de 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)antranilato de metilo

50 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y entrada de gas se pusieron 2,02 g (5,75 mmol) de 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-6, y 40 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron a la mezcla 0,2 g de paladio/carbono al 5% p (que contenía 49% de agua). La mezcla resultante se calentó a la misma temperatura durante 2 horas, mientras se introducía hidrógeno en la mezcla a la presión atmosférica a un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró a
55 presión reducida, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se secó a presión reducida, para dar 1,83 g (rendimiento aislado: 98,1%, pureza: 18% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)antranilato de metilo.

El 5-metoxi-4-(3-bromopropoxi)antranilato de metilo era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

60 p.f.: 100-101°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,34-2,43 (2H, m), 3,56-3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,55 (2H, brs), 6,18 (1H, s), 7,31 (1H, s)

65

ES 2 328 029 T3

Ejemplo de Referencia III-7

Preparación de ácido 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoico

5 En un matraz de vidrio de 300 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se pusieron 18,2 g (69,7 mmol) de 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p) preparado por procedimientos similares a los procedimientos del Ejemplo de Referencia III-3, 69,7 ml de hidróxido de sodio acuoso (2 mol/l), y 69,7 mol de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 4 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se neutralizó con 69,7 ml de ácido clorhídrico (2 mol/l),
10 para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 16,2 g (rendimiento aislado: 93,8%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoico como un producto cristalino blanco.

15 El ácido 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoico tenía las características siguientes:

p.f.: 150-152°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 3,23-3,35 (2H, m), 3,68-3,88 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,35 (2H, t, J = 3,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,57 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 6,0 Hz)
20

Ejemplo de Referencia III-8

Preparación de ácido 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoico

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo, se pusieron 16,2 g (65,4 mmol) de ácido 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoico (pureza: 98%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-7, 0,45 g (6,54 mmol) de nitrito de sodio, y 20 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo
30 agitación. Se añadieron gota a gota lentamente a la mezcla de reacción 27,6 g (262,0 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó con 30 ml de agua, y se secó a presión reducida, para dar 17,9 g (rendimiento aislado: 93,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoico como un producto cristalino blanco.
35

El ácido 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoico tenía las características siguientes.

p.f.: 155-156°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,37-2,45 (2H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,50 (1H, s)
40

Ejemplo III-9

Preparación de ácido 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranílico

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y entrada de gas se pusieron 2,04 g (6,90 mmol) de ácido 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoico (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-8, y 40 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron a la mezcla 0,2 g de paladio/carbono al 5% p (que contenía 49% de agua) a la misma temperatura. La mezcla resultante se calentó a la misma temperatura durante 2 horas, mientras se introducía hidrógeno en la mezcla a la presión atmosférica y a un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el
55 filtrado se concentró a presión reducida, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se secó a presión reducida, para dar 1,83 g (rendimiento aislado: 97,0%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranílico como un producto cristalino blanco.

60 El ácido 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranílico tenía las características siguientes.

p.f.: 164-165°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,15-2,23 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,80-4,00 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,36 (1H, s), 7,15 (1H, s), 8,05 (2H, brs), 8,10 (1H, brs)
65

ES 2 328 029 T3

Ejemplo de Referencia III-9

Preparación de 4-(4-clorobutoxi)-3-metoxibenzoato de metilo

5 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se pusieron 10,2 g (54,9 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p), 12,5 g (71,4 mmol) de 4-bromo-1-clorobutano, 8,3 g (60,4 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 600 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C durante 8 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó
10 por cromatografía en columna de gel de sílice (gel: Wako gel C-200, eluyente: n-hexano), para dar 13,6 g (rendimiento aislado: 90,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-(4-clorobutoxi)-3-metoxibenzoato de metilo como un líquido incoloro.

El 4-(4-clorobutoxi)-3-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes:

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1,96-2,07 (4H, m), 3,61-3,67 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,55 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 7 Hz)

20 Ejemplo de Referencia III-10

Preparación de 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se pusieron
25 10,1 g (36,7 mmol) de 4-(4-clorobutoxi)-3-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-9, 0,25 g (3,67 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 115,4 g (146,8 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El
30 producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 10,9 g (rendimiento: 92,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)-2-nitrobenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

35 El 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)-2-nitrobenzoato de metilo era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

p.f.: 74-75°C

40 ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1,95-2,10 (4H, m), 3,61-3,66 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,44 (1H, s)

Ejemplo III-10

Preparación de 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)antranilato de metilo

En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y
50 entrada de gas se pusieron 2,02 g (6,29 mmol) de 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-10, y 40 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron a la mezcla 0,2 g de paladio/carbono al 5% p (que contenía 49% de agua) a la misma temperatura. La mezcla resultante se calentó a la misma temperatura durante 2 horas, mientras se introducía hidrógeno en la mezcla a la presión atmosférica a un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el
55 filtrado se concentró a presión reducida, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se secó a presión reducida, para dar 1,81 g (rendimiento aislado: 98,1%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 5-metoxi-4-(4-cloro-butoxi)antranilato de metilo como un producto cristalino blanco.

El 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)antranilato de metilo era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

60 p.f.: 85-86°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1,92-2,90 (4H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,47 (2H, brs), 6,13 (1H, s), 7,31 (1H, s)

65

ES 2 328 029 T3

Ejemplo de Referencia III-11

Preparación de 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo

5 En un matraz de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se pusieron 10,2 g (54,9 mmol) de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (pureza: 98% p) 11,2 g (71,4 mmol) de 3-bromo-1-cloropropano, 8,3 g (60,4 mmol) de carbonato de potasio (pureza: 98% p), y 30 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo agitación a 80-85°C durante 8 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción. Se añadió al concentrado n-heptano, para precipitar un producto
10 cristalino. El producto cristalino se recogió y se secó a presión reducida, para dar 13,7 g (rendimiento aislado: 95,8%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área por cromatografía líquida de alta resolución) de 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo como un producto cristalino blanco.

El 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo tenía las características siguientes:

15 p.f.: 46-48°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,27-2,33 (2H, m), 3,64-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,58 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 6,0 Hz)

20

Ejemplo de Referencia III-12

Preparación de 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo

25 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se pusieron 10,1 g (38,7 mmol) de 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo (pureza: 99% p) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-11, 0,27 g (3,87 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron gota a gota lentamente a la mezcla de reacción 16,2 g (154,8 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 11,3 g (rendimiento aislado: 95,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo
35 como un producto cristalino blanco.

El 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo tenía las características siguientes:

40 p.f.: 63-64°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,28-2,37 (2H, m), 3,64-3,75 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,11 (1H, s), 7,45 (1H, s)

45 Ejemplo III-11

Preparación de 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo

50 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y entrada de gas se pusieron 2,02 g (6,58 mmol) de 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoato de metilo (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-12, y 40 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C bajo agitación. Se añadieron a la mezcla 0,2 g de paladio/carbono al 5% p (que contenía 49% de agua) a la misma temperatura. La mezcla resultante se calentó a la misma temperatura durante 2 horas, mientras se introducía hidrógeno en la mezcla a la presión atmosférica a un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción
55 se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se secó a presión reducida, para dar 1,80 g (rendimiento aislado: 98,1%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo como un producto cristalino blanco.

60 El 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo tenía las características siguientes:

p.f.: 92-93°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,19-2,27 (2H, m), 2,73-2,76 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,59 (2H, brs), 6,13 (1H, s), 7,37 (1H, s)

65

ES 2 328 029 T3

Ejemplo de Referencia III-13

Preparación de ácido 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoico

5 En un matraz de vidrio de 300 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se pusieron 18,2 g (69,7 mmol) de 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoato de metilo, 69,7 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mol/l), y 69,7 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 4 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10°C, y se neutralizó con 69,7 ml de ácido clorhídrico (2 mol/l), para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió y se secó a presión reducida, para dar 7,2 g (rendimiento aislado: 95,8%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoico como un producto cristalino blanco.

15 El ácido 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoico tenía las características siguientes:

p.f.: 152-153°C

20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,14-2,23 (2H, m), 3,64-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,45 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 6,0 Hz), 12,5 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia III-14

Preparación de ácido 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoico

25 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se pusieron 9,57 g (38,7 mmol) de ácido 3-(3-cloropropoxi)-4-metoxibenzoico (pureza: 99% p) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-13, 0,27 g (3,87 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C con agitación. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla de reacción 16,2 g (154,8 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 10,4 g (rendimiento aislado: 92,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoico como un producto cristalino blanco.

35 El ácido 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoico tenía las características siguientes:

40 p.f.: 162-163°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1,98-2,25 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 5,0 Hz), 7,33 (1H, s), 8,31 (1H, s), 13,5 (1H, brs)

Ejemplo III-12

Preparación de ácido 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)antranílico

50 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y entrada de gas se pusieron 4,00 g (13,5 mmol) de ácido 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)-2-nitrobenzoico (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-14, y 40 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C con agitación. Se añadieron a la mezcla 0,4 g de paladio/carbono al 5% p (que contenía 49% de agua) a la misma temperatura. La mezcla resultante se calentó a la misma temperatura durante 4 horas, mientras se introducía hidrógeno en la mezcla a la presión atmosférica con un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se secó a presión reducida, para dar 3,52 g (rendimiento aislado: 98,1%, pureza: 98% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)antranílico como un producto cristalino blanco.

60 El ácido 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)antranílico era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

p.f.: 115-116°C

65 ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 2,05-2,13 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,74-3,90 (4H, m), 4,35 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,30 (1H, s), 7,43 (1H, s), 8,30 (2H, brs), 8,32 (1H, brs)

ES 2 328 029 T3

Ejemplo de Referencia III-15

Preparación de ácido 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoico

5 En un matraz de vidrio de 300 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se pusieron 17,40 g (69,7 mmol) de 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoato de metilo, 69,7 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mol/l), y 69,7 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 4 horas en una atmósfera de argón gaseoso. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10°C, y se neutralizó con 69,7 ml de ácido clorhídrico (2 mol/l). La mezcla de reacción se sometió luego a destilación del metanol, y se enfrió a 10°C, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió y se secó a presión reducida, para dar 15,5 g (rendimiento aislado: 95,2%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoico como un producto cristalino blanco.

El ácido 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoico tenía las características siguientes:

15 p.f.: 205-206°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 3,84 (3H, s), 3,93-4,01 (2H, m), 4,31-4,33 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,55 (1H, s), 12,73 (1H, brs)

20

Ejemplo de Referencia III-16

Preparación de ácido 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-2-nitrobenzoico

25 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y embudo de goteo se pusieron 9,0 g (38,7 mmol) de ácido 4-(2-cloroetoxi)-3-metoxibenzoico (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-15, 0,27 g (3,87 mmol) de nitrito de sodio, y 12,5 ml de ácido acético. La mezcla resultante se calentó a 40°C con agitación. Se añadieron gota a gota lentamente a la mezcla de reacción 16,2 g (154,8 mmol) de ácido nítrico (60% p), y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 10 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de agua, y la mezcla acuosa se enfrió a 20°C, precipitando un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de n-heptano, y se secó a presión reducida, para dar 9,91 g (rendimiento aislado: 92,0%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-2-nitrobenzoico como un producto cristalino blanco.

El ácido 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-2-nitrobenzoico tenía las características siguientes:

40 p.f.: 172-173°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 3,91 (3H, s), 3,93-4,01 (2H, m), 4,41-4,47 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,61 (1H, s), 13,6 (1H, brs)

Ejemplo III-13

Preparación de ácido 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)antranílico

50 En un matraz de vidrio de 50 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro, condensador de reflujo y entrada de gas se pusieron 3,76 g (13,5 mmol) de ácido 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)-2-nitrobenzoico (pureza: 99%) obtenido en el Ejemplo de Referencia III-16, 40 ml de metanol, y 0,4 g de paladio/carbono al 5% p (que contenía 49% de agua). La mezcla resultante se calentó a 40°C con agitación, y se calentó ulteriormente a la misma temperatura durante 4 horas, mientras se introducía hidrógeno en la mezcla a la presión atmosférica con un caudal de 50 ml/min. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se secó a presión reducida, para dar 3,27 g (rendimiento aislado: 98,1%, pureza: 99% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de ácido 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)antranílico como un producto cristalino blanco.

El ácido 5-metoxi-4-(2-cloroetoxi)antranílico tenía las características siguientes:

60 p.f.: 182-183°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 3,70 (3H, s), 3,93-3,97 (2H, m), 4,18-4,21 (2H, m), 6,31 (1H, s), 7,15 (1H, s), 8,31 (2H, brs), 8,35 (1H, brs)

65

ES 2 328 029 T3

Ejemplo IV-1

Preparación de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona

5 En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 1000 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y manómetro se pusieron 161,5 g (0,59 mol) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo, 156,5 g (1,48 mol) de ortoformiato de metilo, 113,7 g (1,48 mol) de acetato de amonio, y 300 ml de metanol. Se cerró el recipiente, y se llevó a cabo la reacción a 90-95°C durante 8 horas. La presión en el recipiente era 0,1-0,3 MPa (presión manométrica). Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 600 ml de agua. La mezcla de
10 reacción acuosa se agitó a 0-10°C durante una hora, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó con 600 ml de agua, y se secó a 60°C a presión reducida, para dar 152,8 g (rendimiento aislado: 94%) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona como un producto cristalino blanco.

La 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

15 p.f.: 259°C

CI-MS (m/e): 269 (M+1)

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 2,19-2,28 (2H, m), 3,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,88 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,16 (1H, s), 7,46 (1H, s), 11,0 (1H, brs)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 31,4, 41,8, 55,7, 65,2, 105,1, 108,7, 115,7, 143,8, 144,7, 148,5, 153,4, 160,0

25 Análisis elemental:

Encontrado: C 53,41%, H 4,90%, N 10,05%

Teórico para C₁₂H₁₃ClN₂O₃: C 53,64%, H 4,88%, N 10,43%

30 Ejemplo IV-2

Preparación de 7-metoxi-6-(3-cloro-propoxi)quinazolin-4-ona

35 En un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 1,0 g (3,7 mmol) de 4-metoxi-5-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo, 0,93 g (8,8 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,67 g (8,8 mmol) de acetato de amonio, y 5 ml de metanol. Se cerró el recipiente, y la reacción se llevó a cabo a 90-95°C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción
40 50 ml de agua. La mezcla de reacción acuosa se agitó a 25°C durante una hora, a fin de precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a 60°C a presión reducida, para dar 0,89 g (rendimiento aislado: 91%) de 7-metoxi-6-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona como un producto cristalino blanco.

La 7-metoxi-6-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

45 MS (m/e): 269 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 2,19-2,82 (2H, m), 3,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,91 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,15 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,99 (1H, s), 11,0 (1H, brs)

50 Ejemplo IV-3

Preparación de 6-metoxi-7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ona

55 En un recipiente inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 1,0 g (3,9 mmol) de 5-metoxi-4-(3-cloroetoxi)antranilato de metilo, 1,02 g (9,6 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,74 g (9,6 mmol) de acetato de amonio, y 5 ml de metanol. Se cerró el recipiente, y se llevó a cabo la reacción a 90-95°C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de agua. La
60 mezcla de reacción acuosa se agitó a 25°C durante una hora, a fin de precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a 60°C a presión reducida, para dar 0,87 g (rendimiento aislado: 89%) de 6-metoxi-7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ona como un producto cristalino gris.

La 6-metoxi-7-(2-cloroetoxi)quinazolin-4-ona era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

65 CI-MS (m/e): 255 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 3,89 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,41 (2H, t, J = 5,5 Hz), 7,16 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,99 (1H, s), 11,0 (1H, brs)

ES 2 328 029 T3

Ejemplo IV-4

Preparación de 6-metoxi-7-(4-clorobutoxi)quinazolin-4-ona

5 En un recipiente inoxidable resistente a la presión de 10 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 1,1 g (3,5 mmol) de 5-metoxi-4-(4-clorobutoxi)antranilato de metilo, 0,92 g (8,8 mmol) de ortoformiato de metilo, 0,67 g (8,8 mmol) de acetato de amonio, y 5 ml de metanol. Se cerró el recipiente, y la reacción se llevó a cabo a 90-95°C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción acuosa se agitó a 25°C durante una hora, a fin de precipitar un producto cristalino. El producto
10 cristalino se recogió por filtración y se secó a 60°C a presión reducida, para dar 0,94 g (rendimiento aislado: 86%) de 6-metoxi-7-(4-clorobutoxi)quinazolin-4-ona como un producto cristalino gris.

La 6-metoxi-7-(4-clorobutoxi)quinazolin-4-ona era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

15 CI-MS (m/e): 283 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1,88-1,92 (4H, m), 3,72- 3,76 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,13-4,15 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,98 (1H, s), 12,1 (1H, brs)

20

Ejemplo de Referencia V-1

Preparación de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)-quinazolin-4-ona

25 En un recipiente inoxidable resistente a la presión de 1000 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y manómetro se pusieron 161,5 g (0,59 mmol) de 5-metoxi-4-(3-cloropropoxi)antranilato de metilo, 156,5 g (1,48 mmol) de ortoformiato de metilo, 113,7 g (1,8 mmol) de acetato de amonio, y 300 ml de metanol. Se cerró el recipiente, y la reacción se llevó a cabo a 90-95°C durante 8 horas. La presión en el recipiente era 0,1-0,3 MPa (presión manométrica). Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 600 ml de agua. La mezcla de reacción acuosa se
30 agitó a 0-10°C durante una hora, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración, se lavó con 600 ml de agua, y se secó a 60°C a presión reducida, para dar 152,8 g (rendimiento aislado: 94%) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona como un producto cristalino blanco.

La 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

35

p.f.: 259°C

CI-MS (m/e): 269 (M+1)

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 2,19-2,28 (2H, m), 3,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,88 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,16 (1H, s), 7,46 (1H, s), 11,0 (1H, brs)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 31,4, 41,8, 55,7, 65,2, 105,1, 108,7, 115,7, 143,8, 144,7, 148,5, 153,4, 160,0

45

Análisis elemental:

Encontrado: C 53,41%, H 4,90%, N 10,05%

Teórico para C₁₂H¹³ClN₂O₃: C 53,64%, H 4,88%, N 10,43%

50

Ejemplo V-1

Preparación de 6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)quinazolin-4-ona

55 En un matraz de vidrio de 500 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se pusieron 95,0 g (0,354 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)-quinazolin-4-ona, 154,2 g (1,77 mol) de morfolina y 380 ml de alcohol sec-butílico. La mezcla resultante se calentó a 105°C bajo agitación durante 18 horas. Una vez completada la reacción se añadieron a la mezcla de reacción 380 ml de metanol. La mezcla resultante se agitó a
60 70°C durante 30 minutos, y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó luego durante 30 minutos a la temperatura ambiente. El producto cristalino precipitado se filtró, se introdujo en 190 ml de metanol y se agitó para lavado, se filtró nuevamente, y se secó a 60°C a presión reducida para dar 104 g (rendimiento aislado: 92%, pureza: 98,81% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona como un producto cristalino blanco.

65

La 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

CI-MS (m/e): 320 (M+1)

ES 2 328 029 T3

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 2,08-2,13 (2H, m), 2,48 (4H, t, J = 4,5 Hz), 2,56 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,73 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,00 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,18 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,02 (1H, s), 10,5 (1H, brs)

Análisis elemental:

5
Encontrado: C 59,71%, H 6,62%, N 13,10%
Teórico para C₁₆H₂₁N₃O₄: C 60,17%, H 6,63%, N 13,10%

10 Ejemplo V-2

Preparación de hidrocloreto de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona

15 En un recipiente de vidrio de 1000 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se pusieron 90 g (0,284 mol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 94 ml (1,13 mol) de ácido clorhídrico (12 mol/l), y 180 ml de metanol. La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 360 ml de acetona. La mezcla resultante se enfrió a 5°C y se agitó durante una hora. El producto cristalino precipitado se filtró para dar 113 g de hidrocloreto de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona como un producto cristalino bruto (pureza: 99,16% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución). Subsiguientemente, se mezclaron 105 g del producto cristalino bruto con 700 ml de metanol. La mezcla se agitó a 60°C durante una hora. Una vez completada la agitación, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 98 g de hidrocloreto de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona (pureza: 99,74% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución).

Ejemplo V-3

Preparación de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona

35 En un recipiente de vidrio de 25 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se pusieron 2,0 g (7,4 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, y 6,45 g (74 mmol) de morfina. La mezcla resultante se agitó a 105°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se produjeron 2,17 g (rendimiento de reacción: 92%) de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona.

40 Ejemplo V-4

Preparación de 6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)quinazolin-4-ona

45 En un recipiente de vidrio de 10 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 1,0 g (3,7 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 1,61 g (18,5 mmol) de morfina 4 ml de metanol. La mezcla resultante se agitó a 105°C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 1,10 g (rendimiento de reacción: 93%) de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona.

Ejemplo V-5

Preparación de 6-metoxi-7-(3-morfolino-propoxi)quinazolin-4-ona

55 En un recipiente de vidrio de 5 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 0,5 g (1,9 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 0,5 g (5,7 mmol) de morfina 1,0 ml (4,0 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio (4,0 mol/l). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 0,57 g (rendimiento de reacción: 94%) de 6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-ona.

ES 2 328 029 T3

Ejemplo V-6

Preparación de 6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)quinazolin-4-ona

5 En un recipiente de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 15,0 g (55,8 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 13,85 g (163 mmol) de piperidina, y 27,4 ml (113,6 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio (4,0 mol/l). La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se llevó a presión reducida para separar por destilación la piperidina
10 sin reaccionar. Se añadieron al residuo 18,9 ml (113,4 mmol) de ácido clorhídrico (6,0 mol/l), y la mezcla se enfrió a 0°C. El producto cristalino precipitado se recogió por filtración y se secó a 60°C a presión reducida, para dar 13,5 g (rendimiento aislado: 76,3%) de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona.

15 La 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona tenía las características siguientes:

CI-MS (m/e): 318 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1,45-1,47 (2H, m), 1,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,10-2,14 (2H, m), 2,42-2,48 (4H, m),
20 2,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,99 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,10 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,98 (1H, s), 10,5 (1H, brs)

Ejemplo V-7

Preparación de 6-metoxi-7-(3-piperidino-propoxi)quinazolin-4-ona

25 En un recipiente de vidrio de 5 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 0,5 g (1,9 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 0,81 g (9,5 mmol) de piperidina, 4,8 ml (19 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio (4,0 mol/l). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 0,51 g (rendimiento de reacción: 85%) de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona.
30

Ejemplo V-8

Preparación de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona

35 En un recipiente de vidrio de 5 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 1,0 g (3,7 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 0,48 g (5,6 mmol) de piperidina, 4,8 ml (19 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio (4,0 mol/l). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 1,05 g (rendimiento de reacción: 89%) de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona.
40

Ejemplo V-9

Preparación de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona

45 En un recipiente de vidrio de 5 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 1,0 g (3,7 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 1,62 g (19 mmol) de piperidina y 10 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 1,02 g (rendimiento de reacción: 87%) de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona.
50

Ejemplo V-10

Preparación de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona

55 En un recipiente de vidrio de 5 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 1,0 g (3,7 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 1,62 g (19 mmol) de piperidina, y 10 ml de alcohol sec-butílico. La mezcla resultante se agitó a 105°C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (análisis cuantitativo absoluto). Se obtuvieron 1,06 g (rendimiento de reacción: 90%) de 6-metoxi-7-(3-piperidinopropoxi)quinazolin-4-ona.
60

ES 2 328 029 T3

Ejemplo V-11

Preparación de 6-metoxi-7-(3-tiomorfolinopropoxi)quinazolin-4-ona

5 En un recipiente de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador y termómetro se pusieron 4,0 g (14,9 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 5,0 g (48,5 mmol) de tiomorfolina, y 16 ml de alcohol sec-butílico. La mezcla resultante se agitó a 105°C durante 7,5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 16 ml de metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió a la temperatura ambiente. El producto cristalino así precipitado se recogió por filtración y se secó a 60°C a presión reducida, para dar 4,38 g (rendimiento aislado: 81%) de 6-metoxi-7-(3-tiomorfolinopropoxi)quinazolin-4-ona.

15 La 6-metoxi-7-(3-tiomorfolinopropoxi)quinazolin-4-ona era un compuesto nuevo y tenía las características siguientes:

CI-MS (m/e): 336 (M+1)

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 1,87-1,96 (2H, m), 2,44- 2,52 (2H, m), 2,59-2,66 (8H, m), 3,87 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,12 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,98 (1H, s), 12,0 (1H, brs)

Ejemplo V-12

Preparación de 6-metoxi-7-[3-(2-metilpiperidinopropoxi)quinazolin-4-ona

25 En un recipiente de vidrio de 100 ml de capacidad equipado con agitador, termómetro y condensador de reflujo se pusieron 19,6 g (73 mmol) de 6-metoxi-7-(3-cloropropoxi)quinazolin-4-ona preparada por procedimientos similares a los del Ejemplo de Referencia V-1, 36,17 g (365 mmol) de 2-metil-piperidina, 9,8 ml (101,6 mmol) de 1-metil-2-pirrolidinona, y 79 ml de alcohol sec-butílico. La mezcla resultante se agitó a 50-100°C durante 14 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 80 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó luego a 60-70°C durante 30 minutos y se agitó ulteriormente a 0-10°C durante 30 minutos. El producto cristalino así precipitado se recogió por filtración, se lavó con 60 ml de acetona, se disolvió en 118 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (1 mol/l), y se agitó a 47°C durante 3 horas. La mezcla se filtró nuevamente. Se añadieron sucesivamente al filtrado 36 ml de agua, 60 ml de 1-metil-2-pirrolidina, y 18,7 ml de ácido clorhídrico (60 mol/l). La mezcla resultante se agitó a 0-10°C durante 30 minutos. El producto cristalino así precipitado se recogió por filtración y se puso en una mezcla de 118 ml de acetona y 118 ml de agua. La mezcla acuosa se agitó a 50-60°C durante una hora, y luego a 20-30°C durante 30 minutos, y se filtró. El producto recogido por filtración se secó a presión reducida, para dar 17,0 g (rendimiento aislado: 69%, pureza: 98,7% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 6-metoxi-7-[3-(2-metilpiperidinopropoxi)quinazolin-4-ona.

40 La 6-metoxi-7-[3-(2-metilpiperidinopropoxi)-quinazol-in-4-ona tenía las características siguientes.

CI-MS (m/e): 332 (M+1)

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,02-1,30 (2H, m), 1,36-1,59 (4H, m), 1,72-1,91 (2H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,24-2,39 (2H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,11 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,97 (1H, s), 12,0 (1H, brs)

Ejemplo V-13

Preparación de 6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperidinopropoxi)quinazolin-4-ona

55 Se repitieron los procedimientos del Ejemplo V-12 excepto que se reemplazó 2-metilpiperidina con 4-metilpiperidina. Se obtuvieron 21,3 g (rendimiento aislado: 87%, pureza: 99,5% en términos de porcentaje de área determinado por cromatografía líquida de alta resolución) de 6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperidinopropoxi)quinazolin-4-ona.

La 6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperidinopropoxi)quinazol-in-4-ona tenía las características siguientes.

60 CI-MS (m/e): 332 (M+1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)): 0,88 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,04-1,19 (2H, m), 1,27-1,34 (1H, m), 1,54-1,58 (2H, m), 1,81-1,95 (4H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 2,80-2,84 (2H, m), 3,87(3H, s), 4,11-4,15 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,97 (1H, s), 12,0 (1H, brs)

65

Utilización en la industria

De acuerdo con la invención, los compuestos de quinazolin-4-ona que son valiosos como compuestos intermedios para la preparación de productos farmacéuticos y productos químicos para la agricultura pueden prepararse a partir de compuestos de ácido antranílico con rendimientos elevados en condiciones moderadas y por procedimientos simples. De acuerdo con ello, los procesos descritos pueden emplearse favorablemente en la industria. Adicionalmente, diversos compuestos que se pueden emplear en la industria como compuestos intermedios para preparar productos farmacéuticos y productos químicos para la agricultura pueden prepararse por la presente invención.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

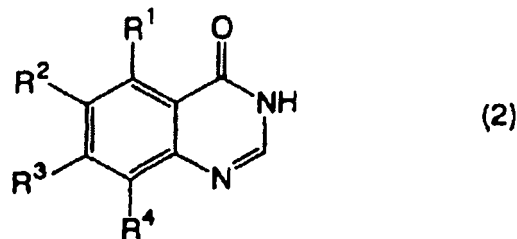
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de quinazolin-4-ona que tiene la fórmula (2):

5

10

15

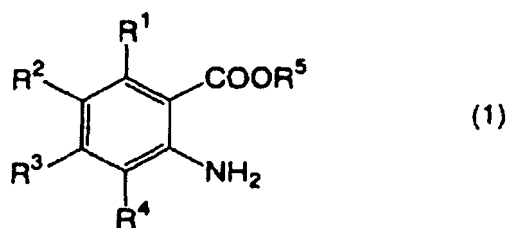


20

en la cual cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ representa independientemente un grupo que no participa en la reacción mencionada a continuación, que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido antranílico que tiene la fórmula (1):

25

30



35

en la cual R¹, R², R³ y R⁴ tienen el mismo significado que anteriormente, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, con un derivado de ácido fórmico seleccionado del grupo constituido por ésteres de ácido fórmico y ésteres de ácido ortofórmico en presencia de un carboxilato alifático de amonio o un carboxilato aromático de amonio.

40

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el derivado de ácido fórmico es un éster de ácido ortofórmico.

45

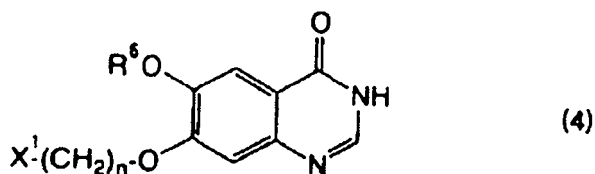
3. El proceso de la reivindicación 1, en donde cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo arilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, nitro, ciano, amino, o carboxilo, con la salvedad de que R¹ no representa amino y R⁴ no representa carboxilo.

50

4. Un proceso de la reivindicación 1 para preparar un compuesto de 6-alcoxi-7-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona que tiene la fórmula (4):

55

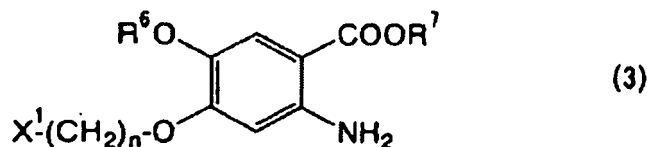
60



65

ES 2 328 029 T3

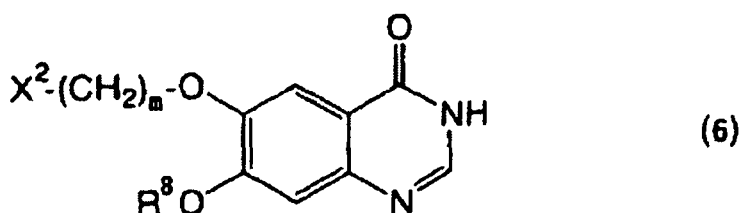
en donde R^6 representa un grupo alquilo, X^1 representa un átomo de halógeno, y n es un número entero de 2 a 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido 5-alcoxi-4-halogenoalcoxi-antranílico que tiene la fórmula (3):



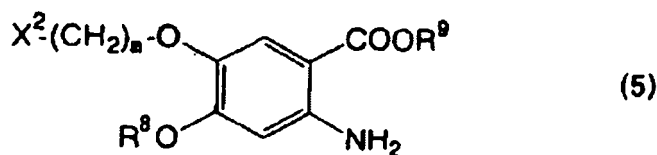
15 en donde cada uno de R^6 , X^1 , y n tienen el mismo significado que anteriormente, y R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, con un derivado de ácido fórmico seleccionado del grupo constituido por ésteres de ácido fórmico y ésteres de ácido ortofórmico en presencia de un carboxilato alifático de amonio o un carboxilato aromático de amonio.

20 5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el derivado de ácido fórmico es un éster de ácido ortofórmico.

25 6. Un proceso de la reivindicación 1 para preparar un compuesto de 7-alcoxi-6-halogenoalcoxiquinazolin-4-ona que tiene la fórmula (6):



40 en donde R^8 representa un grupo alquilo, X^2 representa un átomo de halógeno, y m es un número entero de 2 a 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de ácido 4-alcoxi-5-halogenoalcoxi-antranílico que tiene la fórmula (5):



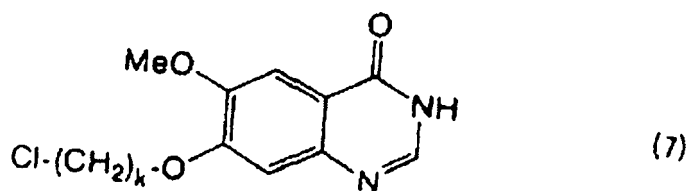
55 en donde cada uno de R^8 , X^2 , y m tiene el mismo significado que anteriormente, y R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, con un derivado de ácido fórmico seleccionado del grupo constituido por ésteres de ácido fórmico y ésteres de ácido ortofórmico en presencia de un carboxilato alifático de amonio o un carboxilato aromático de amonio.

60 7. El proceso de la reivindicación 6, en donde el derivado de ácido fórmico es un éster de ácido ortofórmico.

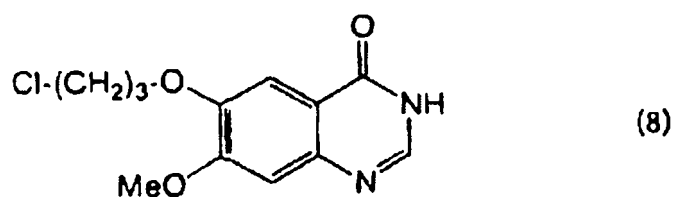
ES 2 328 029 T3

8. 6-metoxi-7-(cloroalcoxi)quinazolin-4-ona que tiene la fórmula (7) o 7-metoxi-6-(3-cloropropoxi)quinazol-in-4-ona que tiene la fórmula (8):

5



15



25

en donde Me es metilo y k es un número entero de 2 a 4.

9. El proceso de la reivindicación 1, en donde cada uno de R¹, R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno, y R² es un átomo de yodo.

30

10. El proceso de la reivindicación 1, en donde cada uno de R¹ y R⁴ es un átomo de hidrógeno, y cada uno de R² y R³ es 2-metoxietoxi.

35

40

45

50

55

60

65