



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 734**

51 Int. Cl.:
C07D 239/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04748126 .2**

96 Fecha de presentación : **30.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1650196**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54

Título: **Procedimiento de producción de 6,7-bis(metoxietoxi)-quinazolin-4-ona.**

30

Prioridad: **30.07.2003 JP 2003-282696**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.07.2011

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;
Oda, Hiroyuki y
Suzuki, Shinobu

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 734 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).

DESCRIPCION

Procedimiento de producción de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-ona

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona.

5 Antecedentes de la invención

La Patente de EE.UU. No. 5.747.498 divulga la 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona como un producto intermedio en la síntesis de hidrocloreto de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-(3-etinilfenil)aminoquinazolina, que puede usarse como un fármaco anti-cáncer.

10 La Publicación de Patente Provisional Japonesa No. 2002-293773 divulga un procedimiento que comprende una reacción de 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con formiato de amonio para preparar 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona. La publicación informa que el rendimiento de la reacción fue del 80,5%.

La Patente EP 1 477 481 A1 divulga un procedimiento para la producción de derivados de quinazolin-4-ona.

Divulgación de la invención**Problemas a resolver por la invención**

15 Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona con un alto rendimiento a partir de 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.

Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento industrialmente ventajoso para la preparación de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona con un alto rendimiento usando 3,4-dihidroxibenzoato de etilo como un compuesto de partida.

20 Medios para resolver el problema

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona, el cual comprende la etapas de hacer reaccionar el 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo con hidrógeno en la presencia de un catalizador metálico para preparar el 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo, y posteriormente hacer reaccionar el 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con un éster ortofórmico en la presencia de acetato de amonio.

25 De acuerdo con una segunda realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la segunda realización definida anteriormente, el cual comprende además una etapa de procedimiento para hacer reaccionar el 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con ácido nítrico en la presencia de ácido sulfúrico para preparar el 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo.

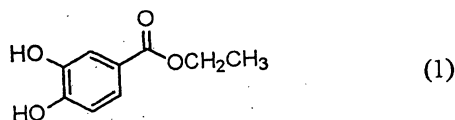
30 De acuerdo con una tercera realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la tercera realización definida anteriormente, el cual comprende además una etapa de procedimiento para hacer reaccionar el 3,4-dihidroxibenzoato de etilo con 2-cloroetil metil éter en un disolvente orgánico en la presencia de una base para preparar el 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.

35 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la segunda o tercera realización definidas anteriormente, en el que la reacción de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con ácido nítrico en la presencia de ácido sulfúrico se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de 45 a 75°C para preparar 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo (quinta realización).

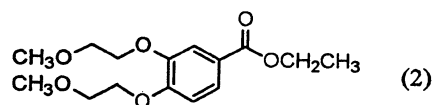
40 Finalmente, la presente invención se refiere a un procedimiento de acuerdo con la segunda o tercera realización definidas anteriormente, en el que el catalizador metálico comprende 1 a 2,9% en peso de platino soportado sobre un soporte de carbono (sexta realización).

Las fórmulas de los compuestos implicados en el procedimiento de partida a partir de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo y el rendimiento de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona se muestran a continuación.

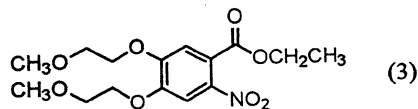
El 3,4-dihidroxibenzoato de etilo está representado por la fórmula (1):



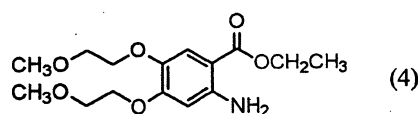
45 El 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo está representado por la fórmula (2):



El 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo está representado por la fórmula (3):

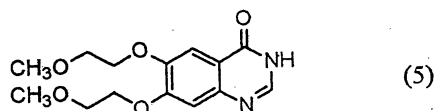


El 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo está representado por la fórmula (4):



5

La 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona está representada por la fórmula (5):



Mejor modo de llevar a cabo la invención

10 A continuación, se describe el procedimiento para la preparación de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona de acuerdo con la presente invención mediante referencia a las etapas en el orden de:

hacer reaccionar el 3,4-dihidroxibenzoato de etilo con 2-cloroetil metil éter en un disolvente orgánico en la presencia de una base para preparar 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo (primera etapa);

hacer reaccionar el 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con ácido nítrico en la presencia de ácido sulfúrico para preparar 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo (segunda etapa);

15 hacer reaccionar el 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo con hidrógeno en la presencia de un catalizador metálico para preparar 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo (tercera etapa); y

hacer reaccionar el 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con un éster ortofórmico en la presencia de acetato de amonio para preparar 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona (cuarta etapa).

(A) Primera etapa

20 En la primera etapa, el 3,4-dihidroxibenzoato de etilo reacciona con 2-cloroetil metil éter en un disolvente orgánico en la presencia de una base para preparar 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.

En la primera etapa, el 2-cloroetil metil éter se usa preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 20 moles, más preferiblemente en una cantidad de 1,1 a 10 moles, y lo más preferiblemente en una cantidad de 1,1 a 5,0 moles en base a un mol de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo.

25 Los ejemplos de las bases usadas en la primera etapa incluyen: hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato sódico y carbonato potásico; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; y alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido sódico y metóxido potásico. Los hidróxidos de metal alcalino y los carbonatos de metal alcalino son preferidos. Los carbonatos de metal alcalino son más preferidos. El más preferido es el carbonato potásico. La base puede usarse sola o en combinación.

30

La base se usa preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 20 moles, más preferiblemente en una cantidad de 1,1 a 10 moles, y lo más preferiblemente en una cantidad de 1,1 a 5,0 moles en base a un mol de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo.

No existen limitaciones específicas con respecto al disolvente orgánico usado en la primera etapa, salvo que el disolvente orgánico participe en la reacción. Los ejemplos de los disolventes orgánicos incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y t-butanol; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; amidas tales como N,N-dimetilamiformamida y N-metilpirrolidona; ureas tal como N,N'-dimetilimidazolidinona; sulfóxidos tal como dimetil sulfóxido; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano y dioxano; e hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno. Las cetonas, nitrilos y amidas son preferidos. El disolvente orgánico puede usarse solo o en combinación.

La cantidad del disolvente orgánico se ajusta considerando la homogeneidad de la solución de reacción y las condiciones de agitación. El disolvente orgánico se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 100 g, y más preferiblemente en una cantidad de 2 a 20 g en base a 1 g de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo.

La primera etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mezclando 3,4-dihidroxibenzoato de etilo, 2-cloroetil metil éter, una base y un disolvente orgánico bajo agitación en una atmósfera de un gas inerte. La temperatura de reacción está preferiblemente dentro del intervalo de 20 a 200°C, y más preferiblemente dentro del intervalo de 40 a 120°C. No existe ninguna limitación específica con respecto a la presión de reacción.

En la primera etapa se obtiene 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo. Una vez completada la reacción, puede aislarse o purificarse 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo para la segunda etapa. El aislamiento o purificación puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento convencional tal como filtración, concentración, destilación, recristalización, cristalización, o cromatografía de columna. Igualmente, puede usarse 3-4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo en la segunda etapa sin llevar a cabo el aislamiento o la purificación. En el caso que no se lleve a cabo el aislamiento o la purificación, el disolvente puede reemplazarse en la segunda etapa.

(B) Segunda etapa

En la segunda etapa, el 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo reacciona con ácido nítrico en la presencia de ácido sulfúrico para preparar 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo.

En la segunda etapa, el ácido nítrico se usa preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 50 moles, más preferiblemente en una cantidad de 2,0 a 10 moles en base a un mol de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo. El ácido nítrico tiene una concentración preferiblemente dentro del intervalo de 40 a 90% en peso, y más preferiblemente dentro del intervalo de 50 a 70% en peso.

La segunda etapa se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un disolvente. No existen limitaciones específicas con respecto al disolvente, salvo que el disolvente participe en la reacción. Los ejemplos de los disolventes incluyen ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico. El ácido acético es el preferido. El disolvente puede usarse solo o en combinación.

La cantidad del disolvente se ajusta considerando la homogeneidad de la solución de reacción y las condiciones de agitación. El disolvente se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 g, y más preferiblemente en una cantidad de 1,1 a 20 g en base a 1 g de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.

La segunda etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mezclando 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo, ácido nítrico, ácido sulfúrico y un disolvente bajo agitación en una atmósfera de un gas inerte. La temperatura de reacción está preferiblemente dentro del intervalo de 20 a 90°C, y más preferiblemente dentro del intervalo de 30 a 80°C, y lo más preferiblemente dentro del intervalo de 45 a 75°C. No existe ninguna limitación específica con respecto a la presión de reacción.

En la segunda etapa se obtiene 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo. Una vez completada la reacción, puede aislarse o purificarse 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo para la tercera etapa. El aislamiento o purificación puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento convencional tal como filtración, concentración, destilación, recristalización, cristalización, o cromatografía de columna. Igualmente, puede usarse 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo en la tercera etapa sin llevar a cabo el aislamiento o la purificación. En el caso que no se lleve a cabo el aislamiento o la purificación, el disolvente puede reemplazarse en la tercera etapa.

(C) Tercera etapa

En la tercera etapa, el 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo reacciona con hidrógeno en la presencia de un catalizador metálico para preparar 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato.

El catalizador usado en la tercera etapa puede contener al menos un átomo de metal seleccionado entre el grupo constituido por paladio, platino y níquel. Los ejemplos de los catalizadores metálicos incluyen 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. El paladio/carbono, platino/carbono, sulfuro de platino/carbono y níquel Raney son preferidos. El catalizador de platino/carbono es particularmente preferido. El catalizador metálico puede usarse solo o en combinación.

En la tercera etapa, el catalizador metálico se usa preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 1.000 mg en base a cantidad de átomo de metal, y más preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 500 mg en base a 1 g de 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo. Cuando el catalizador metálico comprende un metal soportado sobre un soporte, la cantidad del metal sobre el soporte preferiblemente está dentro del intervalo de 1 a 2,9% en peso en base a la cantidad del soporte.

En la tercera etapa, el hidrógeno se usa preferiblemente en una cantidad de 3 a 50 moles, y más preferiblemente en una cantidad de 3 a 10 moles en base a un mol de 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo.

La reacción en la tercera etapa se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un disolvente. No existen limitaciones específicas con respecto al disolvente, salvo que el disolvente participe en la reacción. Los ejemplos de los disolventes incluyen: agua; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, y t-butanol; ésteres 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 dietil éter, tetrahidrofurano, y dioxano. Los alcoholes y ésteres carboxílicos son preferidos, y metanol y etanol son más preferidos. El disolvente puede usarse solo o en combinación.

La cantidad del disolvente se ajusta considerando la homogeneidad de la solución de reacción y las condiciones de agitación. El disolvente se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 100 g, y más preferiblemente en una cantidad de 2 a 30 g en base a 1 g de 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo.

La reacción de la tercera etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mezclando 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo, un catalizador metálico y un disolvente bajo agitación en una atmósfera de gas hidrógeno (el cual puede estar diluido con un gas inerte). La temperatura de reacción está preferiblemente dentro del intervalo de 0 a 300°C, y más preferiblemente dentro del intervalo de 20 a 200°C. La presión de reacción está preferiblemente dentro del intervalo de 0,1 a 10 MPa, y más preferiblemente dentro del intervalo de 0,1 a 2 MPa.

Una vez completada la reacción, el producto final, es decir, 2-amino-4,5-bis(metoxietoxi)benzoato de etilo, puede aislarse o purificarse para la cuarta etapa. El aislamiento o purificación puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento convencional tal como filtración, concentración, destilación, recristalización, cristalización, o cromatografía de columna. Igualmente, puede usarse 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo en la cuarta etapa sin llevar a cabo el aislamiento o la purificación. En el caso que no se lleve a cabo el aislamiento o la purificación, el disolvente puede reemplazarse en la cuarta etapa.

(D) Cuarta etapa

En la cuarta etapa, el 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo reacciona con un éster ortofórmico en la presencia de acetato de amonio para preparar 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona

Los ejemplos del éster ortofórmico incluyen:

un éster de ácido ortofórmico con un alcohol inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ortoformiato de metilo y ortoformiato de etilo).

Los más preferidos son ortoformiato de metilo y ortoformiato de etilo.

En la cuarta etapa, el éster ortofórmico se usa preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 30 moles, y más preferiblemente en una cantidad de 1,1 a 10 moles en base a un mol de 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.

En la cuarta etapa, el acetato de amonio se usa preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 30 moles, y más preferiblemente en una cantidad de 1,1 a 10 moles en base a un mol de 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.

La reacción en la cuarta etapa se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un disolvente. Igualmente, la reacción puede llevarse a cabo sin un disolvente. No existen limitaciones específicas con respecto al disolvente, salvo que el disolvente participe en la reacción. Los ejemplos de los disolventes incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, y t-butanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; ureas tales como N,N'-dimetilimidazolidinona; sulfóxidos tal como dimetil sulfóxido; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, y mesitileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, y dicloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo, y propionitrilo; y éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, y dioxano. Los alcoholes, amidas y nitrilos son preferidos. Más preferidos son metanol, etanol, N,N'-dimetilimidazolidinona y acetonitrilo. El disolvente puede usarse solo o en combinación.

La cantidad del disolvente se ajusta considerando la homogeneidad de la solución de reacción y las condiciones de agitación. El disolvente se usa preferiblemente en una cantidad de 0 a 50 g, y más preferiblemente en una cantidad de 0 a 20 g, y lo más preferiblemente en una cantidad de 0 a 5 g en base a 1 g de 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.

La reacción en la cuarta etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, mezclando acetato de amonio, 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo, un éster ortofórmico y un disolvente bajo agitación en una atmósfera de un gas inerte.

La temperatura de reacción está preferiblemente dentro del intervalo de 40 a 200°C, y más preferiblemente dentro del intervalo de 50 a 150°C. No existe ninguna limitación específica con respecto a la presión de reacción.

Una vez completada la reacción, el producto final, es decir, 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona, puede aislarse o purificarse. El aislamiento o purificación puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento convencional tal como filtración, concentración, destilación, recristalización, cristalización, o cromatografía de columna.

La presente invención se describe además mediante referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplos

[Ejemplo de Síntesis 1]

(Síntesis de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo)

10 En un matraz de reacción de vidrio de 20 litros de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo, se introdujeron 1.300 g (7,14 moles) de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo, 2.324 g (21,4 moles) de 2-cloroetil metil éter, 2.958 g (21,4 moles) de carbonato potásico y 6.500 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se dejó reaccionar entre sí a 90 a 100°C durante 9 horas con agitación. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se filtró, y se lavó con 6.500 ml de acetona. El filtrado se concentró, y al concentrado se agregaron 3.900 ml de acetato de etilo y 3.900 ml de una solución de carbonato sódico acuosa saturada. La capa orgánica separada (capa de acetato de etilo) se lavó dos veces con 3.900 ml de una solución de cloruro sódico acuosa saturada para obtener una mezcla de solución que contenía 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo. La mezcla de solución se analizó (de acuerdo con un procedimiento cuantitativo absoluto) mediante una cromatografía líquida de alta eficacia. Se confirmó que se habían producido 2.023 g de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo (rendimiento de la reacción: 95%). Después de agregar 3.939 ml de ácido acético a la mezcla de solución, la mezcla se concentró bajo presión reducida para separar por destilación acetato de etilo. De esta forma, se obtuvo una solución en ácido acético de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.

[Ejemplo de Síntesis 2]

(Síntesis de 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo)

25 En un matraz de reacción de vidrio de 20 litros de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo, se introdujo la solución en ácido acético que contenía 2.023 g (6,78 moles) de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo preparado en el Ejemplo de Síntesis 1. A la solución se agregaron suavemente con agitación 318 g (3,18 moles) de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60 a 70°C. A la mezcla, se agregaron suavemente mientras se agitaba la mezcla 1.857 g (20,34 moles) de ácido nítrico al 69% en peso. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 2 horas mientras se mantenía la temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la solución de reacción se agregaron 5.200 ml de una solución de cloruro sódico acuosa al 20% en peso y 5.200 ml de tolueno. La capa orgánica separada (capa de tolueno) se lavó dos veces con 7.800 ml de una solución de hidróxido sódico acuosa de 1 mol por litro y, además, se lavó con dos veces con 7.800 ml de una solución de cloruro sódico acuosa al 20% en peso. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, obteniéndose 2.328 g de 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo en forma de un líquido de color naranja (rendimiento del aislamiento: 100%).

[Ejemplo de Síntesis 3]

(Síntesis de 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo)

40 En un matraz de reacción de vidrio de 20 litros de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo, se introdujeron 2.328 g (6,78 moles) del 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo preparado en el Ejemplo de Síntesis 2, platino al 2% en peso por 118 g de carbono (producto al 50% en peso, N.E. Chem-cat Corporation, 6,0 mmoles en base al átomo metálico de platino) y 9.440 ml de metanol. La mezcla se dejó reaccionar a 50 a 60°C durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno con agitación. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, obteniéndose 1.960 g de 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo en forma de un líquido de color naranja (rendimiento del aislamiento: 92%).

[Ejemplo de Síntesis 4]

(Síntesis de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona)

50 En un matraz de reacción de vidrio de 20 litros de volumen equipado con un agitador, un termómetro y un condensador de reflujo, se introdujeron 1.600 g (5,11 moles) del 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo preparado en el Ejemplo de Síntesis 3, 1.626 g (15,3 moles) de ortoformiato de metilo, 1.181 g (15,3 moles) de acetato amónico y 4.800 ml de metanol. La mezcla se dejó reaccionar bajo condiciones de reflujo (60 a 70°C) durante 7 horas con agitación. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a 60°C. A la solución de reacción se agregaron 4.800 ml de metanol. La mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura, se

enfrió a 0 a 5°C, y se agitó nuevamente durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró, obteniéndose 1.373 g de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona en forma de cristales de color blanco (rendimiento del aislamiento: 91%).

El rendimiento total en base al 3,4-dihidroxibenzoato de etilo fue del 80%.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un procedimiento para la preparación de 6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ona, el cual comprende las etapas de hacer reaccionar 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo con hidrógeno en la presencia de un catalizador metálico para preparar el 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo, y posteriormente hacer reaccionar el 2-amino-4,5-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con un éster ortofórmico en la presencia de acetato de amonio.
- 2.** Un procedimiento de la reivindicación 1, el cual comprende además una etapa de procedimiento que consiste en hacer reaccionar el 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con ácido nítrico en la presencia de ácido sulfúrico para preparar el 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo.
- 10 **3.** Un procedimiento de la reivindicación 2, el cual comprende además una etapa de procedimiento que consiste en hacer reaccionar el 3,4-dihidroxibenzoato de etilo con 2-cloroetil metil éter en un disolvente orgánico en la presencia de una base para preparar el 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo.
- 4.** El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el que la reacción de 3,4-bis(2-metoxietoxi)benzoato de etilo con ácido nítrico en la presencia de ácido sulfúrico se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de 45 a 75°C para preparar 4,5-bis(2-metoxietoxi)-2-nitrobenzoato de etilo.
- 15 **5.** El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el que el catalizador metálico comprende 1 a 2,9% en peso de platino soportado sobre un soporte de carbono.