(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 548 419**

(51) Int. Cl.:

***C07D 239/96*** (2006.01)
***C07C 233/87*** (2006.01)
***C07C 275/42*** (2006.01)
***C07C 229/54*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2004** **E 04713193 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015** **EP 1595870**

(54) Título: **Procedimiento para producir un derivado de fenilalanina que tiene esqueleto de quinazolindiona e intermedio para el mismo**

(30) Prioridad:

**20.02.2003 JP 2003042560**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**16.10.2015**

(73) Titular/es:

**AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)**
**15-1 KYOBASHI 1-CHOME, CHUO-KU**
**TOKYO 104-0031, JP**

(72) Inventor/es:

**KATAOKA, NORIYASU;**
**TATARA, AKINORI;**
**YATAGAI, MASANOBU y**
**YAMANAKA, JUNKO**

(74) Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 548 419 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un derivado de fenilalanina que tiene esqueleto de quinazolindiona e intermedio para el mismo

Sin embargo, aunque el procedimiento de síntesis de fase sólida tiene excelentes ventajas para la síntesis de un amplio abanico de derivados, no es por lo general un procedimiento adecuado para su aplicación industrial ya que hay muy pocos derivados a los que se puede dar soporte sobre una resina en fase sólida y, como resultado, la cantidad de la sustancia deseada que se puede preparar de una vez es muy pequeña. Además, en la síntesis en fase sólida, uno o varios reactantes de la reacción se pueden usar en exceso, lo que resulta inadecuado desde el punto de vista de su aplicación industrial.

Además, al sustituir el procedimiento de síntesis en fase sólida por un procedimiento en fase líquida basado en el procedimiento de síntesis en fase sólida, por ejemplo, de acuerdo con los ejemplos bien conocidos de resultados (S. M. Gadekar et al., *J. Am. Chem. Soc*. 4666-4667, 1964 y L. Gouillex et al., *Tetrahedron lett*. 37(39), 7031, 1996), se puede construir un esqueleto de quinazolindiona mediante un procedimiento de síntesis que comprende las etapas de hacer reaccionar la amina con el ácido carboxílico del ácido antranílico para formar un amida y hacer reaccionar un grupo amino del ácido antranílico con cloroformiato de etilo, 1,1'-carbonildiimidazol, o similar, para convertirlo en una forma de carbamato o de carbonilimidazolilo, y luego formar un anillo de quinazolindiona con una o varias bases. Sin embargo, cuando se sintetiza el compuesto, se tiene el problema de que el número de etapas de la reacción es grande y, por lo tanto, el rendimiento es bajo.

Por otra parte, como el procedimiento forma intermedios de urea, se ha sabido de tal forma que la amina se hace reaccionar con el isocianato para formar una urea y se forma un anillo de quinazolindiona con una base (por ejemplo, solicitud de patente internacional WO 2002-16329 y B. Taub, *J. Org. Chem*. 26, 5238-5239, 1961).

Sin embargo, el isocianato es típicamente un líquido con un olor acre y muy tóxico, y se sabe que el isocianato a veces induce la autopolimerización para producir isocianurato o reacciona con el agua del aire para desintegrarse. Así pues, el isocianato es típicamente poco estable desde el punto de vista químico y es tóxico.

A partir de lo mencionado más arriba, se necesita encontrar procedimientos para producir derivados de fenilalanina que tienen un esqueleto de quinazolindiona adecuado para su aplicación industrial.

**Descripción de la invención**

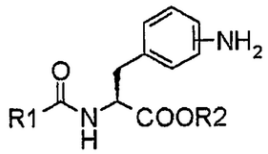
El objeto de la presente invención es dar a conocer procedimientos aplicables en la industria para producir derivados de fenilalanina que tienen un esqueleto de quinazolindiona, que son compuestos muy útiles como productos farmacológicos que tienen actividad inhibidora de la α4-integrina.

La presente invención también pretende dar a conocer intermedios para la producción de derivados de fenilalanina que tienen un esqueleto de quinazolindiona.

Los inventores estudiaron cómo solucionar los problemas presentados más arriba y encontraron procedimientos de producción aplicables en la industria en los que los derivados de fenilalanina que tienen un esqueleto de quinazolindiona se sintetizan con alto rendimiento mediante un procedimiento de síntesis con uno o varios reactantes que introducen grupos carbonilo a través de intermedios de urea, lo cual es una operación breve a una temperatura de reacción suave sin extracción ni concentración de solventes complicada. La presente invención se ha completado sobre la base de este hallazgo.

[1] A saber, la presente invención da a conocer procedimientos para producir derivados de fenilalanina que tienen un anillo de quinazolindiona de la siguiente fórmula (5), que comprende las etapas de:

hacer reaccionar (i) uno o varios derivados de acilfenilalanina de fórmula (1):

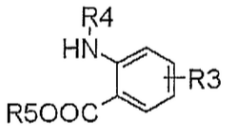



(1)

,

o una sal de tal derivado y un ácido, en donde R1 representa un grupo fenilo que puede tener uno o varios sustituyentes o un grupo piridilo que puede tener uno o varios sustituyentes, R2 representa un grupo alquilo que puede tener uno o varios sustituyentes,

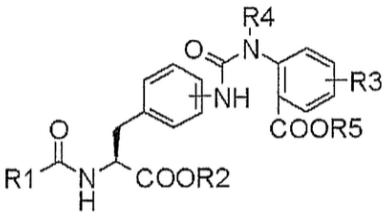
con (ii) un reactante introductor de grupos carbonilo seleccionado de: cloroformiatos; 1,1'-carbonildiimidazol y 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol); carbonato de *N,N*-disuccinimidilo; y fosgeno y trifosgeno; y (iii) un derivado del ácido antranílico de fórmula (2):




(2)

,

en donde R3 representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo prefluoroalquilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquenilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquiltio o un grupo ariltío; R4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo bencilo que puede tener uno o varios sustituyentes; y R5 representa un grupo alquilo o un grupo alquilcarbonilo, para formar uno o varios intermedios de urea asimétricos de fórmula (3):

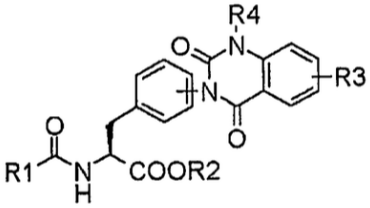



(3)

,

en donde de R1 a R5 son como se define más arriba;

lo que convierte el uno o varios intermedios de urea asimétricos en compuestos de quinazolindiona de fórmula (4) en presencia de una o varias bases:

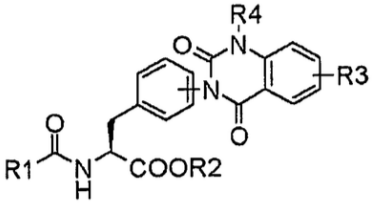



(4)

;

en donde de R1 a R4 son tal y como se definen más arriba; y

cuando R4 representa un átomo de hidrógeno en el uno o varios compuestos de quinazolindiona obtenidos de la fórmula (4), la *N*-alquilación de una amida del anillo de quinazolindiona del uno o varios compuestos de quinazolindiona con uno o varios agentes de *N*-alquilación para formar el uno o varios derivados de fenilalanina que tienen un esqueleto de quinazolindiona de fórmula (5):




(5)

,

en donde de R1 a R3 son tal y como se define más arriba, R4 representa un grupo alquilo o un grupo bencilo que puede tener uno o varios sustituyentes.

La presente invención también da a conocer los siguientes compuestos de (1) y (2), que son intermedios para la producción del uno o varios derivados de fenilalanina que tienen un anillo de quinazolindiona de fórmula (5).

(1) 5-Dimetilamino-2-aminobenzoato de metilo, en donde, en la fórmula (2), R3 representa un grupo dimetilamino, R4 representa un átomo de hidrógeno y R5 representa un grupo metilo, y las sales del mismo con ácidos químicamente aceptables.

(2) 2-(3-{4-[2-(2,6-Diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo, en donde, en la fórmula (3), R1 representa un grupo 2,6-diclorofenilo, R2 representa un grupo metilo, R3 representa un

grupo dimetilamino, R4 representa un átomo de hidrógeno y R5 representa un grupo metilo, y las sales del mismo con ácidos químicamente aceptables.

**Mejor modo de realizar la invención**

Las siguientes realizaciones son las preferidas en la presente invención.

[2] El procedimiento de producción de acuerdo con lo anterior [1], en donde, en las fórmulas (2) a (5), R3 representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino o un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo.

[3] El procedimiento de producción de acuerdo con lo anterior [1], en donde, en las fórmulas (2) a (5), R3 representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo perfluoroalquilo, un grupo alcoxi o un grupo nitro.

[4] El procedimiento de producción de acuerdo con lo anterior [1], en donde, en las fórmulas (2) a (5), R3 representa un grupo dialquilamino.

[5] El procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [4], en donde el uno o varios reactantes introductores de grupos carbonilo son 1,1'-carbonildiimidazol o cloroformiato.

[6] El procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [5], en donde la base es carbonato de potasio o metóxido de sodio.

[7] El procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [6], en donde el agente de *N*-alquilación es *p*-toluenosulfonato de metilo.

[8] El procedimiento de producción de acuerdo con lo anterior [1], que comprende las etapas de hacer reaccionar un reactante introductor de grupos carbonilo seleccionado del grupo que consiste en 1,1'-carbonildiimidazol y cloroformiato, y el compuesto de la fórmula (2), en donde R3 representa un grupo dimetilamino, R4 representa un átomo de hidrógeno y R5 representa un grupo de metilo con el compuesto de la fórmula (1), en donde R1 representa un grupo 2,6-diclorofenilo y R2 representa un grupo metilo para obtener un 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo; convertirlo en presencia de carbonato de potasio o de metóxido de sodio en el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina de la fórmula (4); y a continuación *N*-alquilar lo resultante con el *p*-toluenosulfonato de metilo para obtener el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(1-metil-6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina.

[9] El procedimiento de producción de acuerdo con lo anterior [1], que comprende las etapas de hacer reaccionar un reactante introductor de grupos carbonilo seleccionado del grupo que consiste en 1,1'-carbonildiimidazol y cloroformiato, y el compuesto de la fórmula (2), en donde R3 representa un grupo dimetilamino, R4 representa un grupo metilo y R5 representa un grupo metilo con el compuesto de la fórmula (1), en donde R1 representa un grupo 2,6-diclorofenilo y R2 representa un grupo metilo para obtener el compuesto de la fórmula (3); convertirlo en presencia de carbonato de potasio o de metóxido de sodio en el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(1-metil-6-dimetilamino-2,4-[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina.

A continuación, los compuestos de la presente invención se describen como sigue.

R1 representa un grupo fenilo que puede tener uno o varios sustituyentes o un grupo piridilo que puede tener uno o varios sustituyentes. En este sentido, los ejemplos de los sustituyentes son un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo que incluye un grupo perfluoroalquilo, un grupo alcoxi, un grupo halogenoalcoxi que incluye un grupo perfluoroalcoxi, un grupo alquiltío, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilamino, y un grupo tetrazolilo. Aquí, un grupo alquilo como componente tiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono y de forma particularmente preferible de 1 a 3 átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes entre sí. R1 es preferiblemente un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno y/o un grupo alquilo y, por ejemplo, son preferiblemente grupo 2,6-diclorofenilo, grupo 2,6-dimetilfenilo, grupo 2-cloro-6-metilfenilo, grupo 2-clorofenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 2,4,6-triclorofenilo, grupo 2,4,6-trimetilfenilo y grupo 2,6-dicloro-4-metilfenilo.

R2 es un grupo alquilo que puede tener uno o varios sustituyentes. En este sentido, un grupo alquilo tiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono y, de forma particularmente preferible, de 1 a 3 átomos de carbono.

Cuando R2 tiene uno o varios sustituyentes, tales uno o varios sustituyentes incluyen un grupo alquilcarboniloxi inferior sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxicarboniloxi inferior sustituido o sin sustituir, un grupo amino sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxi inferior, un átomo de halógeno, un grupo arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir, y un grupo carbamoílo sustituido o sin sustituir.

Aquí, cuando el uno o varios sustituyentes de R2 son un grupo alquilcarboniloxi inferior, un grupo alcoxicarboniloxi inferior o un grupo alcoxi inferior, los alquilo y alcoxi de los mismos tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono e incluyen los de cadena cíclica, lineal y ramificada.

Además, cuando el uno o varios sustituyentes de R2 es un grupo arilo, representa un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, incluye un grupo fenilo y un grupo naftilo. Cuando el uno o varios sustituyentes de R2 es un grupo heteroarilo, representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 8 átomos que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno a modo de átomo del ciclo. Por ejemplo, incluyen un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo indolilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo quinolilo y un grupo isoquinolilo. Aquí, uno o varios sustituyentes del grupo arilo y el grupo heteroarilo es, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo hidroxi, un grupo halogenoalquilo y un grupo halogenoalcoxi. Entre ellos, se prefieren un grupo piridilo, un grupo furilo y un grupo tienilo.

Mientras tanto, cuando el uno o varios sustituyentes de R2 es un grupo alquilcarboniloxi inferior o un grupo alcoxicarboniloxi inferior, el uno o varios sustituyentes del mismo incluyen un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo hidroxi, un grupo amino y un grupo amino sustituido con un grupo alquilo inferior que incluye la monosustitución o la disustitución del mismo. Entre estos, se prefieren un grupo metilo y un grupo etilo.

Cuando el uno o varios sustituyentes de R2 es un grupo amino, el uno o varios sustituyentes del mismo incluyen un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior y un grupo alquilsulfonilo inferior. Entre estos, se prefieren un grupo metilo y un grupo etilo. Aquí, dos sustituyentes se pueden unir entre sí para formar un anillo y, al formar un anillo, también pueden dejar entre ellos un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre. Por ejemplo, un grupo amino sustituido incluye un grupo amino cíclico, tal como un grupo 1-piperidinilo y un grupo 4-morfonilo, un grupo amida cíclico, tal como un grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo y un grupo de urea cíclico, tal como un grupo 2-oxoimidazolin-1-ilo y 2-oxoimidazolidin-1-ilo.

Además, cuando el uno o varios sustituyentes de R2 es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, el uno o varios sustituyentes del mismo incluyen un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo hidroxi, un grupo halogenoalquilo y un grupo halogenoalcoxi.

Cuando el uno o varios sustituyentes de R2 es un grupo carbamoílo, el uno o varios sustituyentes del mismo incluyen un grupo alquilo inferior y un grupo fenilo, y también se incluyen mono- y disustituciones de los mismos.

Cuando R2 tiene un o varios sustituyentes, el uno o varios sustituyentes del mismo es preferiblemente un grupo alquilcarboniloxi inferior, un átomo de cloro, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo y un grupo dialquilcarbamoílo inferior.

En la fórmula (1), un grupo amino está preferiblemente en la posición *para* entre las posiciones *orto*, *meta* y *para* de un anillo de benceno.

R3 representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo perfluoroalquilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquenilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquiltío o un grupo ariltío, y R4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo bencilo que puede tener uno o varios sustituyentes. Mientras que R5, que puede ser cualquier OR5, se retira de COOR5 mediante una base, son preferibles un grupo alquilo y un grupo alquilcarbonilo. En R3 a R5, un grupo alquilo como componente tiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono y de forma particularmente preferible de 1 a 3 átomos de carbono.

R3 son preferiblemente un grupo dialquilamino, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo alquiltío. Grupos particularmente preferidos son un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo alquiltío.

Un grupo dialquilamino representa un grupo amino disustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, entre ellos uno cíclico. Preferiblemente es un grupo amino disustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo amino de un ciclo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, incluye un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metiletilamino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo dipropilamino, un grupo metilpropilamino y un grupo etilpropilamino.

Un grupo monoalquilamino representa un grupo amino monosustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, entre ellos un grupo alquilamino con uno o varios grupos alquilo cíclicos. Preferiblemente es un grupo amino monosustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino y un grupo ciclopropilmetilamino.

Un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con el mismo uno o varios sustituyentes que lleva el grupo dialquilamino. Preferiblemente es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, que está sustituido con el mismo uno o varios sustituyentes como los del grupo dialquilamino. Por ejemplo, incluye cualquiera de un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo sustituido con un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metiletilamino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo dipropilamino, un grupo metilpropilamino o un grupo etilpropilamino. Los grupos particularmente preferibles son un grupo dimetilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo metiletilaminoetilo y similares.

Un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con el mismo uno o varios sustituyentes como los del grupo monoalquilamino. Preferiblemente, es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, que está sustituido con el mismo uno o varios sustituyentes que los del grupo monalquilamino. Por ejemplo, incluye cualquiera de un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo sustituido con un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino o un grupo ciclopropilmetilamino. Los particularmente preferibles son un grupo metilaminometilo, un grupo etilaminometilo, un grupo metilaminoetilo, un grupo etilaminoetilo y similares.

Un grupo alquilo sustituido con un grupo amino es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo amino y preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo amino. Por ejemplo, incluye un grupo aminometilo, un grupo aminoetilo, un grupo aminopropilo y similares.

Un grupo alquilo sustituido con un grupo alquenilo es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo alquenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, incluye $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH=CH_2$ y similares.

Un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, incluye $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2C\equiv CH$ y similares.

Un grupo alcoxicarbonilo representa un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono y preferiblemente tiene de 2 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo y un grupo propiloxicarbonilo.

Un grupo alquiltío representa un grupo tío sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente un grupo tío sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como un grupo metiltío, un grupo etiltío y un grupo propiltío.

Un grupo ariltío representa un grupo feniltío y un grupo naftiltío.

En particular, R3 es preferiblemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metiletilamino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo ciclopropilmetilamino, un grupo dimetilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo dietilaminoetilo, un grupo metilaminometilo, un grupo etilaminometilo, un grupo propilaminometilo, un grupo metilaminoetilo, un grupo etilaminoetilo, un grupo propilaminoetilo, grupo $HC \equiv CCH_2$, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metiltío o un grupo etiltío.

R4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo. En las fórmulas (2), (3) y (4), un átomo de hidrógeno es más preferible y, en la fórmula (5), un grupo alquilo es más preferible. Mientras que uno o varios sustituyentes de un grupo bencilo incluyen un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno y similares, es preferible un grupo bencilo sin sustituir.

R5 es de forma particularmente preferible un grupo alquilo.

En la fórmula (2), es preferible que R3 esté en la posición *para* respecto a un grupo amino.

Los intermedios de síntesis de la fórmula (1) se sintetizan como sigue.

Una fenilalanina que tiene un grupo nitro en un anillo aromático y el ácido clorhídrico se condensan en las condiciones del procedimiento bien conocido, reacción de Schotten-Baumann (tal como N. O. V. Sonntag, *Chem. Rev*. 52, 272, 1953) para producir derivados de acilfenilalanina. A continuación, dicho ácido carboxílico se esterifica con el procedimiento bien conocido (tal como R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (2.ª edición), págs. 1932-1941, Wiley-VCH, Nueva York) para sintetizar el éster de alquilo de la acilfenilalanina. El procedimiento convencional, reducción catalítica con uno o varios catalizadores de metales de transición (tal como R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (2.ª edición), págs. 821-828, Wiley-VCH, Nueva York) se aplica a la sustancia sintetizada en presencia de hidrógeno gaseoso para obtener los correspondientes compuestos de fórmula (1).

Por ejemplo, como el procedimiento para producir el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina que es un nuevo intermedio de síntesis, en donde, en la fórmula (1), R1 representa un grupo 2,6-diclorofenilo y R2 representa un grupo metilo, dicho compuesto se puede sintetizar mediante los siguientes procedimientos: condensar una 4-nitro-L-fenilalanina conocida públicamente y disponible en el mercado, y un cloruro de 2,6-diclorobenzoílo de igual forma conocido públicamente y disponible en el mercado; someter lo resultante a esterificación de metilo; y reducir un grupo nitro.

En concreto, la 4-nitro-L-fenilalanina y el cloruro de 2,6-diclorobenzoílo se condensan en un solvente mixto de una solución acuosa de hidróxido de sodio y acetona, manteniendo la temperatura de la reacción entre 5 y 15 °C y, a continuación, se realiza la cristalización para obtener la correspondiente sustancia condensada, la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-nitro-L-fenilalanina, de forma casi cuantitativa.

Posteriormente, la sustancia condensada se suspende en metanol y la esterificación del metilo se realiza mediante calentamiento con adición de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se realiza la cristalización para obtener la correspondiente sustancia esterificada con metilo, el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-nitro-L-fenilalanina, de forma casi cuantitativa.

A continuación se realiza la reacción de reducción catalítica de la sustancia esterificada con metilo mediante uno o varios metales de transición catalíticos de un grupo nitro que es un procedimiento bien conocido (tal como F. S. Dovell et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2767, 1965) y preferiblemente mediante el uso de un catalizador de carbono y platino envenenado con azufre, e hidrógeno gaseoso. A partir de entonces se realiza la cristalización para obtener el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina con un alto rendimiento, en donde, en la fórmula (1), R1 representa un grupo 2,6-diclorofenilo y R2 representa un grupo metilo.

El rendimiento, en el caso de proceder a través de las tres etapas desde la 4-nitro-L-fenilalanina, es de aproximadamente el 90%.

El procedimiento de síntesis mencionado más arriba es solo un ejemplo de un procedimiento para producir el compuesto de la fórmula (1). El rendimiento mencionado indica un valor medio del mismo.

Por otra parte, al igual que el procedimiento para producir el compuesto de la fórmula (2), dicho compuesto se puede obtener mediante los procedimientos bien conocidos de derivados de benceno trisustituidos disponibles en el mercado.

Por ejemplo, como el procedimiento para producir el 5-dimetilamino-2-aminobenzoato de metilo, que es un nuevo intermedio de síntesis en el que, en la fórmula (2), R3 representa un grupo dimetilamino, R4 representa un átomo de hidrógeno y R5 representa un grupo metilo, dicho compuesto se puede sintetizar mediante los procedimientos siguientes: aminación de dimetilo, esterificación con metilo y reducción de un grupo nitro a partir del ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico conocido públicamente y disponible en el mercado.

En concreto, el ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico se disuelve en una solución acuosa de dimetilamina y se calienta para producir el ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico. Se le añade ácido clorhídrico a la solución de la reacción para precipitar el producto como un material sólido. El material sólido se separa para obtener el ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico de forma casi cuantitativa.

A continuación, el ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico se disuelve en ácido sulfúrico concentrado/metanol y se calienta para realizar la esterificación del metilo para producir el 5-dimetilamino-2-nitrobenzoato de metilo, que es un procedimiento bien conocido. A la solución de la reacción se le añaden tolueno y agua, y el producto obtenido se extrae en una capa orgánica, se concentra y se cristaliza para obtener el ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico con un alto rendimiento.

A continuación se realiza la reducción catalítica a un grupo nitro del 5-dimetilamino-2-nitrobenzoato de metilo en condiciones ácidas mediante ácido clorhídrico, mediante el uso de metales de transición catalíticos, tales como carbono y paladio, e hidrógeno gaseoso en un solvente de metanol. La cristalización se realiza para obtener un dihidrocloruro de 5-dimetilamino-2-aminobenzoato de metilo con un alto rendimiento.

El rendimiento a través de los tres procesos a partir del ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico es de aproximadamente el 80%.

Además, el 5-dimetilamino-2-aminobenzoato de metilo así obtenido de la fórmula (2) se puede obtener de forma estable como sales con sustancias ácidas, p. ej., hidrocloruro.

Sin embargo, el procedimiento de síntesis mencionado más arriba no es el único procedimiento para producir el compuesto de la fórmula (2), y no limita el procedimiento de producción de la presente invención. De igual forma, el rendimiento indica un valor medio del mismo y no limita el valor.

La etapa 1 del procedimiento de producción de la presente invención se explica a continuación.

El procedimiento para producir derivados de fenilalanina que tienen un anillo de quinazolindiona de la fórmula (5) en

la presente invención es como se describe a continuación. El compuesto de la fórmula (1) que es el intermedio importante y el compuesto de la fórmula (2) se convierten en intermedios de urea asimétricos con el uso de uno o varios reactantes introductores de grupos carbonilo, preferiblemente 1,1'-carbonildiimidazol o cloroformiato y, a continuación, el compuesto de la fórmula (3) se convierte en el compuesto de la fórmula (4) en condiciones básicas suaves.

En el caso del compuesto en donde el R4 de la fórmula (4) representa un átomo de hidrógeno, el compuesto se puede preparar sin aislar el compuesto de la fórmula (4), mediante la realización sucesiva de la reacción de *N*-alquilación con los agentes de *N*-alquilación en condiciones básicas. También se podría aislar el compuesto de la fórmula (4) y a continuación realizar la reacción de *N*-alquilación.

Por ejemplo, un grupo amino del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina de la fórmula (1) se convierte en el carbonilimidazolilo mediante el 1,1'-carbonildiimidazol con uno o varios solventes orgánicos que tienen la solubilidad adecuada, tal como, de forma particularmente preferible, el acetonitrilo. Sin aislar los intermedios del mismo, el 5-dimetilamino-2-aminobenzoato de metilo de la fórmula (2) se pone en el solvente de reacción para ser capaces de obtener el 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo de la fórmula (3), que es intermedio asimétrico de urea, con alto rendimiento.

El «uno o varios reactantes introductores de grupos carbonilo» que se emplea en el procedimiento de la invención son aquellos en donde solo un grupo carbonilo de los grupos atómicos de un anillo de quinazolindiona procede del presente reactante. Por ejemplo, incluyen 1,1'-carbonildiimidazol (*Organic syntheses collective volume V*, págs. 201-204, Wiley, Nueva York, 1973, como un ejemplo de síntesis del mismo), y cloroformiato. Se conocen públicamente y están disponibles en el mercado.

Además, también es posible utilizar reactantes en donde un grupo imidazolilo del 1,1'-carbonildiimidazol está sustituido con otro u otros grupos heteroarílicos de retirada, tal como 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (un grupo imidazolilo de este reactante está sustituido con un grupo triazoílo y el reactante está disponible en el mercado).

Además es posible utilizar el carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (DSC) (la *N*-hidroxisuccinimida de este reactante es un grupo saliente y el reactante está disponible en el mercado).

El cloroformiato incluye reactantes que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, tales como cloroformiato de fenilo, cloroformiato de nitrofenilo, cloroformiato de metoxifenilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de octilo y cloroformiato de bencilo, aunque no se limitan a estos ejemplos.

De igual forma, también es posible utilizar fosgeno y trifosgeno como reactantes introductores de grupos carbonilo. Estos están en forma de gas o líquidos y son muy tóxicos (referencia: RTECS SY 5600000) en comparación con los reactantes anteriores y, por lo tanto, es difícil trabajar con ellos. Además, ya que normalmente se requiere un tipo muy concreto de instalaciones y la distribución de los mismos es escasa, estos reactantes no son muy favorables en los reactantes introductores de grupos carbonilo.

El 1,1'-carbonildiimidazol se prefiere particularmente como reactante introductor de grupos carbonilo. Cuando se utiliza el 1,1'-carbonildiimidazol, es mejor porque la cantidad de subproductos producidos es pequeña y los intermedios de urea asimétricos que se buscan se obtienen con un alto rendimiento.

Un reactante introductor de grupos carbonilo se utiliza preferiblemente en un peso equivalente a 0,8 a 1,2 mol por 1 mol del compuesto de la fórmula (1).

El compuesto de la fórmula (2) se utiliza preferiblemente en un peso equivalente a 0,8 a 1,2 mol por 1 mol del compuesto de la fórmula (1).

Los solventes de la presente reacción incluyen solventes orgánicos que tienen la solubilidad adecuada para los compuestos de la fórmula (1), tal como el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina. Por ejemplo, se puede utilizar acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), hidruro de carbono halogenado, tal como cloruro de metileno, piridina, pirrolidona, *N*-metilpirrolidona o solventes con mezcla de los mismos.

Por encima de todo, cuando se utiliza el acetonitrilo, los productos se pueden separar con facilidad por filtración del solvente de la reacción. Por lo tanto, se pueden aislar intermedios de urea asimétricos muy puros de la fórmula (3) mediante tan solo una simple separación por filtración. Ya que no requiere ninguna operación engorrosa, tal como la extracción y la concentración de los solventes, resulta útil como procedimiento para aplicación industrial. De igual forma, también se pueden obtener cristales del compuesto deseado mediante las etapas de la reacción con *N,N*-dimetilformamida (DMF); adición de solventes malos, tales como alcoholes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono o agua, para precipitar los intermedios de urea asimétricos como una sustancia sólida; y a continuación la separación por filtración de los mismos. Como resultado, el acetonitrilo y la *N,N*-dimetilformamida son particularmente preferibles como solventes de la presente reacción.

La concentración de la reacción anterior es preferiblemente la aplicable como procedimiento industrializado. Por

ejemplo, cuando se utiliza acetonitrilo como solvente de la reacción, se debe realizar la reacción en de 1 a 0,1 M y de forma particularmente preferible alrededor de 0,2 M, desde el punto de fluidez al agitar la solución de la reacción o la solución de cristalización.

Cuando el compuesto de la fórmula (1) se convierte en carbonilimidazolilo mediante los reactantes introductores de grupos carbonilo, tales como el 1,1'-carbonildiimidazol, la temperatura de reacción del mismo se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C a no por encima del punto de ebullición del solvente de la reacción. Lo más preferible industrialmente es llevar a cabo la reacción de aproximadamente 0 °C a no por encima de 10 °C, porque es útil para inhibir las reacciones secundarias y para mejorar el rendimiento. El tiempo de reacción es preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 horas.

En la reacción de condensación del compuesto de la fórmula (1) convertido en carbonilimidazolilo con 5-dimetilamino-2-aminobenzoato de metilo de la fórmula (2), la temperatura de reacción del mismo está preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C a no por encima del punto de ebullición del solvente aplicado. En particular, la reacción se lleva a cabo más preferiblemente a la temperatura de reacción de aproximadamente 50 °C, ya que la reacción de formación del enlace de urea se completa en aproximadamente de 2 a 3 horas y los intermedios de urea asimétricos de la fórmula (3) se pueden obtener con un alto rendimiento.

Sin embargo, la temperatura y el tiempo de reacción no están limitados a los anteriores y el tiempo de reacción se determina en concordancia con la temperatura de reacción. Desde el punto de vista industrial, es deseable que la solución de la reacción esté controlada por procedimientos analíticos, tales como la HPLC.

En la reacción anterior, el orden de entrada de los materiales brutos y de los reactantes no está particularmente restringido. No obstante, el procedimiento en donde el compuesto de la fórmula (1) se hace reaccionar primero con uno o varios reactantes introductores de grupos carbonilo para convertirlo en carbonilimidazolilo y, a continuación, hacerlo reaccionar con el compuesto de la fórmula (2) es más preferible desde el punto de vista del alto rendimiento y las reacciones secundarias en comparación con el procedimiento en donde el compuesto de fórmula (2) se convierte primero en carbonilimidazolilo. Durante el procedimiento de producción de la presente invención, el compuesto de fórmula (2) se convierte primero en carbonilimidazolilo y se pueden hacer reaccionar simultáneamente el compuesto de la fórmula (1), uno o varios reactantes introductores de grupos carbonilo y el compuesto de la fórmula (2).

A continuación se describe en la presente memoria la etapa 2.

Los intermedios de urea asimétricos de la fórmula (3) forman un anillo de quinazolindiona en presencia de una base en un solvente de reacción adecuado para dar los compuestos de quinazolindiona de la fórmula (4).

La «base» en la presente memoria incluye una base inorgánica y una base orgánica. Las bases inorgánicas incluyen sales con metales alcalinos, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares; y sales con metales alcalinotérreos, tales como carbonato de calcio y carbonato de magnesio. Las bases orgánicas incluyen trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina, diciclohexilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (DIPEA). Las bases inorgánicas son preferibles y en particular se prefieren el carbonato de potasio y el metóxido de sodio.

La base se utiliza preferiblemente a un peso equivalente de 0,1 a 2,0 mol por 1 mol del compuesto de la fórmula (3), y es más preferible que se utilice un peso equivalente de 1 mol o menos de un catalizador. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 6 horas.

Por ejemplo, cuando el carbonato de potasio se utiliza como una base, es preferible un peso equivalente de 0,1 a 2 mol del mismo y es más preferible un peso equivalente de 0,2 a 0,4 mol. Cuando el metóxido de sodio se utiliza como una base, es preferible un peso equivalente de 0,1 a 1,0 mol del mismo y es más preferible un peso equivalente de 0,2 a 0,4 mol. Son suficientes en este momento de 1 a 2 horas de tiempo de reacción.

Los solventes en las reacciones anteriores pueden ser aquéllos en los que se disuelve el compuesto de la fórmula (3) y la reacción transcurre sin problemas. Por ejemplo, incluyen dimetilformamida (DMF) y un solvente mixto con alcoholes que contiene dimetilformamida como ingrediente principal, aunque los solventes no se limitan a estos.

Mientras tanto, cuando se utiliza el carbonato de potasio como base, se prefiere utilizar un solvente mixto de DMF y metanol para acortar el tiempo de reacción. En cuanto a las proporciones relativas del solvente mixto de DMF y metanol, es adecuado alrededor de 10 a 1, aunque las proporciones no se limitan a estas.

En cuando a la concentración de la reacción de las reacciones anteriores, es preferible que la reacción se realice en la concentración que se usaría en un procedimiento industrializado de entre 0,01 a 2 M y, por ejemplo, alrededor de 0,25 M en el caso del solvente mixto de DMF y metanol, aunque la concentración de las mismas no se limitan a estas.

En cuanto a la temperatura de reacción, es adecuado de 0 °C a no por encima del punto de ebullición del solvente, y preferiblemente alrededor de 25 °C.

Los compuestos de quinazolindiona de la fórmula (4) producidos por las reacciones anteriores se pueden precipitar como sustancia sólida mediante la adición, gota a gota, de agua o de una solución acuosa de ácido clorhídrico a la solución de la reacción, o mediante la adición de la solución de la reacción al agua o a una solución acuosa de ácido clorhídrico y, a continuación, se puede aislar la sustancia precipitada mediante los procedimientos de separación típicos.

Cuando el carbonato de potasio se utiliza como base, la reacción de formación del anillo de quinazolindiona se lleva a cabo hasta los intermedios de urea asimétricos de la fórmula (3) y, a continuación, la reacción de la *N*-metilación se puede conectar enseguida después de eso, sin aislar el compuesto de la fórmula (4) y, por lo tanto, se puede saltar un proceso en los procesos de la reacción. Al tener en cuenta la mejora en la eficacia de la producción desde el punto de vista de la industrialización, este procedimiento resulta particularmente útil para usarlo de proceso a nivel industrial, ya que se puede simplificar el procedimiento de aislamiento del compuesto de la fórmula (4).

Finalmente, se describe en la presente memoria la etapa 3.

En la fórmula (4), cuando R4 es un átomo de hidrógeno, el compuesto puede convertirse en compuestos de quinazolindiona de la fórmula (5) con los agentes de *N*-alquilación en presencia de una base.

Mientras tanto, también es posible aislar los compuestos de quinazolindiona de la fórmula (4), que se producen en la etapa 2 y, a continuación, *N*-alquilarlos. Sin embargo, es preferible desde el punto de vista de la aplicación industrial que la *N*-alquilación sea sin aislamiento.

En la presente especificación, los «agentes de *N*-alquilación» hacen referncia a reactantes capaces de introducir un grupo alquilo en un átomo de nitrógeno, y quedan incluidos, por ejemplo, haloalcano, sulfonato de alquilo y haluro de bencilo, que pueden estar sustituidos.

Aquí, el haloalcano y el sulfonato de alquilo son preferiblemente los que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono son más preferibles y los que tienen de 1 a 3 átomos de carbono son particularmente preferibles. Haloalcano incluye, por ejemplo, yoduro de metilo y yoduro de etilo, y el sulfonato de alquilo incluye, por ejemplo, metanosulfonato de metilo, metanosulfonato de etilo, etanosulfonato de metilo, etanosulfonato de etilo, p-toluenosulfonato de metilo y p-toluenosulfonato de etilo. Haluro de bencilo incluye cloruro de bencilo, bromuro de bencilo y similares, y los sustituyentes de los mismos son un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno y similares.

Por ejemplo, en la producción del compuesto en donde el R4 de la fórmula (5) es un grupo metilo, resulta adecuado el *p*-toluenosulfonato de metilo desde el punto de vista del uso industrial. A saber, el *p*-toluenosulfonato de metilo tiene el punto de ebullición más alto que el yoduro de metilo y es fácil de manejar a temperatura ambiente. Además, el *p*-toluenosulfonato de metilo tiene la fluidez favorable de la solución de reacción y es adecuado para el procedimiento industrializado con el envío de la solución.

En cuanto a la cantidad de uso de los agentes de la *N*-alquilación, para el compuesto de la fórmula (3) o (4) es adecuado el intervalo de peso equivalente de 1 a 10 mol de los mismos y preferiblemente el peso equivalente de aproximadamente 1,2 a 2,0 mol. Se puede incrementar o disminuir la cantidad de los reactantes en función del progreso de la reacción.

Una base incluye bases inorgánicas y bases orgánicas. Aquí, los ejemplos de bases inorgánicas son sales con metales alcalinos, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares; y sales con metales alcalinotérreos, tales como carbonato de calcio y carbonato de magnesio. Las bases orgánicas incluyen trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina, diciclohexilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (DIPEA). Las bases inorgánicas son preferibles y es preferible en particular el carbonato de potasio.

La base se utiliza preferiblemente a un peso equivalente de 1,5 a 2 mol para el compuesto de la fórmula (3) o (4), y más preferiblemente a un peso equivalente de aproximadamente 1,8 mol, aunque la cantidad no se limita a estas y se puede incrementar o disminuir de acuerdo con el progreso de la reacción.

Los solventes de la reacción pueden ser aquéllos en los que se disuelve el compuesto de la fórmula (3) o (4), y la reacción prosigue sin problemas. Por ejemplo, incluyen dimetilformamida (DMF) y un solvente mixto con alcoholes que contiene dimetilformamida como ingrediente principal, aunque los solventes no se limitan a estos. Mientras tanto, cuando se utiliza el carbonato de potasio como base, es preferible utilizar un solvente mixto de DMF y metanol desde el punto de vista del acortamiento del tiempo de reacción. En cuanto a las proporciones relativas del solvente mixto de DMF y metanol, es adecuado aproximadamente de 10 a 1, aunque las proporciones no se limitan a estas. En cuanto a la concentración de la reacción de las reacciones anteriores, es preferible que la reacción se realice a la concentración que se aplicaría en un procedimiento industrial de entre 0,01 y 2 M y, por ejemplo, aproximadamente a 0,25 M en el caso del solvente mixto de DMF y metanol, aunque la concentración de estos no se limita a estas.

En cuanto a la temperatura de reacción, es adecuado de 0 °C a no por encima del punto de ebullición del solvente de reacción, y preferiblemente aproximadamente 40 °C, aunque la temperatura de la misma no se limita a estas. El

tiempo de reacción puede ser de 3 a 18 horas y es deseable desde el punto de vista industrial que la solución de la reacción se siga mediante procedimientos analíticos, tales como HPLC.

Por ejemplo, un intermedio de urea asimétrico en donde, en la fórmula (4), R1 es el grupo 2,6-diclorofenilo, R2 es un grupo metilo y R3 es un grupo dimetilamino, se disuelve a 25 °C en un solvente mixto de DMF y metanol. La reacción de formación del anillo de quinazolindiona se realiza por agitación durante 2 horas con un peso equivalente a 0,2 mol de carbonato de potasio para el compuesto de la fórmula (4). A continuación se le añaden un peso equivalente a 1,5 mol de *p*-toluenosulfonato de metilo y un peso equivalente a 1,8 mol de carbonato de potasio para llevar a cabo la reacción de *N*-metilación. Se realizan dos procedimientos a partir de la fórmula (4) para poder obtener el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(1-metil-6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina de la fórmula (5) con un rendimiento del 80 al 90%.

El compuesto de la fórmula (5) se puede precipitar como sustancia sólida mediante la adición de agua al solvente de reacción y se puede aislar por los procedimientos de separación típicos, tales como la filtración, aunque el procedimiento no se limita a esto.

Los procedimientos de producción anteriores describen el caso que utiliza el compuesto en donde, en la fórmula (2), R4 es un átomo de hidrógeno. Al igual que para los compuestos en los que, en la fórmula (2), R4 es un grupo alquilo o un grupo bencilo que puede tener uno o varios sustituyentes, como no se necesita el procedimiento de reacción con los agentes de *N*-alquilación, el compuesto de la fórmula (1) y el compuesto de la fórmula (2) se convierten en intermedios de urea asimétricos de la fórmula (3) mediante el uso de uno o varios reactantes introductores de grupos carbonilo y, preferiblemente, el 1,1'-carbonildiimidazol; el compuesto de la fórmula (3) se convierte en el compuesto de la fórmula (4) en condiciones básicas suaves; y, a continuación, se aísla el compuesto de la fórmula (4) para obtener el compuesto deseado de la fórmula (5) (ya que la fórmula (4) y la fórmula (5) son idénticas en este caso).

A partir de los procedimientos de producción anteriores, en la presente memoria se da a conocer el procedimiento aplicable en la industria para producir derivados de fenilalanina que tienen un anillo de quinazolindiona de la fórmula (5) mediante el intermedio (3) crucial a partir de los intermedios cruciales de las fórmulas (1) y (2).

Mientras tanto, cuando R3 es un grupo monoalquilamino, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino o un grupo alquilo sustituido con un grupo amino, uno o varios átomos de hidrógeno directamente unidos a un átomo de nitrógeno que constituye el grupo amino se puede proteger por adelantado mediante uno o varios grupos protectores adecuados y, a continuación, la protección del mismo se puede retirar mediante los procedimientos adecuados de retirada de la protección. Los procedimientos para la protección y la retirada de la protección se describen en, por ejemplo, «Protecting group in organic synthesis» de Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, segunda edición, John Wiley & Sons Inc., Nueva York, 1991, 309-385.

Por ejemplo, uno o varios átomos de hidrógeno que están directamente unidos a un átomo de nitrógeno que constituye el grupo amino se pueden sustituir con el uso de agentes de acilación en los procedimientos de acilación habituales, por un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloílo, un grupo trfluoroacetilo y similares; un grupo arilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo benzoílo; un grupo arilalquilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo bencilcarbonilo; un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono que pueden tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo trifluorometoxicarbonilo y similares; un grupo ariloxicarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo fenoxicarbonilo; y un grupo arilalquiloxicarbonilo, que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo benciloxicarbonilo.

En este caso, después de completar la reacción de la primera, segunda o tercera etapa en la presente invención, en particular después de completar la reacción de *N*-alquilación de la tercera etapa de la presente invención, se puede retirar uno o varios grupos protectores en condiciones ácidas o condiciones básicas y similares en caso de un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo arilalquilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes; en condiciones básicas y similares en el caso de un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes y un grupo ariloxicarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes; en condiciones ácidas y similares en el caso de un grupo *tert*-butoxicarbonilo; y en condiciones de reducción catalítica (reacción de hidrogenación) y similares.

Además, por ejemplo, uno o varios átomos de hidrógeno que directamente se unen a un átomo de nitrógeno que constituye el grupo amino se pueden sustituir, mediante reactantes de bencilación en los procedimientos de bencilación habituales, por un grupo arilalquilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo metilbencilo, un grupo metoxibencilo y un grupo halobencilo, y similares. En este caso, después de completar la reacción de la primera, segunda o tercera etapa en la presente invención, en particular después de completar la reacción de *N*-alquilación de la tercera etapa de la presente invención, se puede retirar uno o varios grupos protectores en condiciones de reducción catalítica (reacción de hidrogenación) y similares.

Mientras tanto, los sustituyentes en el caso de los grupos protectores anteriores «que pueden tener uno o varios sustituyentes» incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo hidroxi, un grupo halogenoalquilo y un grupo halogenoalcoxi.

El «átomo de halógeno» en la presente especificación indica un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El «halógeno-», como el componente en un sustituyente, indica fluoro-, cloro-, bromo- y yodo-.

Los «ácidos químicamente aceptables» en la fórmula (1) o (2) incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido bromhídrico; ácido carboxílico orgánico tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, ácido tánico, ácido butírico, ácido hibéncico, ácido pamoico, ácido enántico, ácido decanoico, ácido teóclico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido mandélico y ácido málico; y ácido sulfónico orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico. Las formas libres son particularmente preferibles en el compuesto de la fórmula (1) y el hidrocloruro es particularmente preferible en el compuesto de la fórmula (2). Pueden ser hidratos o solvatos de los mismos.

En la presente invención, cuando el R3 de la fórmula (5) es un grupo dialquilamino, el compuesto resultante es terapéuticamente mejor y, por lo tanto, el R3 de las fórmulas (2) y (3) es preferiblemente grupo dialquilamino. Entre los grupos dialquilamino, son preferibles un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metiletilamino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo. En particular, es preferible que R3 sea un grupo dimetilamino.

De igual forma, también es preferible que el R3 de las fórmulas (2) y (3) sea un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo alquiltío. Los particularmente preferidos son un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo ciclopropilmetilamino, un grupo dimetilaminometilo, un grupo dietilaminometilo, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo dietilaminoetilo, un grupo metilaminometilo, un grupo etilaminometilo, un grupo propilaminometilo, un grupo metilaminoetilo, un grupo etilaminoetilo, un grupo propilaminoetilo, un grupo $HC{\equiv}CCH_2$, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metiltío y un grupo etiltío.

Entre estos, cuando el R3 de las fórmulas (2) y (3) es un grupo monoalquilamino o un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino, uno o varios átomos de hidrógeno directamente unidos a un átomo de nitrógeno que constituye el grupo amino pueden ser sustituidos por un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono que pueden tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloílo, un grupo trifluoroacetilo y similares; un grupo arilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo benzoílo; un grupo arilalquilcarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo bencilcarbonilo; un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propiloxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo trifluorometoxicarbonilo y similares; un grupo ariloxicarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo fenoxicarbonilo; y un grupo arilalquiloxicarbonilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo benciloxicarbonilo. Uno o varios átomos de hidrógeno directamente unidos a un átomo de nitrógeno que constituyen el grupo amino pueden ser sustituidos por un grupo arilalquilo que puede tener uno o varios sustituyentes, tal como un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo metilbencilo, un grupo metoxibencilo y un grupo halobencilo, y similares. Los sustituyentes en el caso de los grupos protectores anteriores «que pueden tener uno o varios sustituyentes» incluyen un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo hidroxi, un grupo halogenoalquilo y un grupo halogenoalcoxi.

**Ejemplos**

A continuación, los ejemplos ilustrarán adicionalmente la presente invención con detalle. Los siguientes ejemplos sólo explican la presente invención y no limitan de ninguna manera la invención.

<Condiciones del análisis>

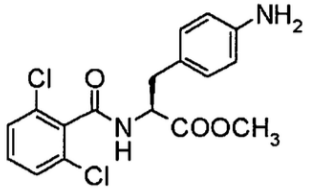
Se utilizó TMS como material de referencia interno en las RMN $^{1}H$ y $^{13}C$, y la medición se realizó con RMN AVANCE 400 mHz de Bruker BioSpin GmbH. Como DMSO-$d_6$ se utilizó el producto (que contiene TMS al 0,03%) de Eurisotop CEA Group. Como aparato de HPLC se utilizó el LC10 series (Bomba: LC-10AT; controlador: SCL-10A, y detector: SPD-10Avp) de Shimadzu Corporation. Como inyector automático se utilizó el KMT-100K de Kyowaseimitsu Corporation (el volumen de inyección es 10 µl mientras no se diga otra cosa). Como horno de columna, se utilizó el U-620 de Sugai Chemical Industry Co., LTD. Como procesador de los datos cromatográficos se utilizó el C-R7A de Shimadzu Corporation. Como material brutos y reactantes en los presentes ejemplos se utilizan productos comerciales de los mismos sin purificación.

<Condiciones del análisis por HPLC>

| | | |
|---|---|---|
| Composiciones de los solventes de elución: | Solución A | Solución acuosa de TFA al 0,1% |
| | Solución B | Acetonitrilo que contiene TFA al 0,1% |
| Volumen del flujo: | 1,0 ml/min | |
| Detector: | UV, 254 nm | |
| Columna utilizada | Columna de gel de sílice ODS en fase inversa | |
| | (ODS-2 de GL Sciences, Inc.) | |
| Tamaño de la columna: | Diámetro interno de Ø 4,6 mm y longitud de 150 mm | |
| Temperatura de la columna: | 40 °C | |
| Condición del análisis en gradiente: | (Solución A / Solución B) = comienzo (90/10) - 25 minutos después (10/90) – 30 minutos después (10/90) | |
| Volumen de inyección de la muestra: | 10 µl | |

<Ejemplo de referencia de síntesis del intermedio de síntesis (1)>

Ejemplo de síntesis del compuesto de fórmula (6)




(6)

Síntesis del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina

Se mezclaron 200 ml de agua y 91 ml de acetona y se le añadieron 72,4 g (344 mmol) de 4-nitro-L-fenilalanina, y se enfrió a 10 °C o menos. Se le añadieron, gota a gota, 68 ml de la solución acuosa de hidróxido de sodio a 6 M a la solución para que la temperatura del mismo no superara los 15 °C. Mientras se mantenía el pH en torno a 14, se le añadieron lentamente, gota a gota, 73,58 g (344 mmol) de cloruro de 2,6-diclorobenzoílo. Para mantener el pH en torno a 14, se le añadió gota a gota, si era necesario, una solución acuosa de hidróxido de sodio. Al cabo de 2 horas de añadir la última gota, se le añadieron 86 ml de ácido clorhídrico a 6 M mientras se mantenía la temperatura de la solución de reacción a 15 °C o menos para precipitar cristales blancos. Después de madurar a 10 °C o menos, se separaron los cristales, se secaron a poca presión a 60 °C para obtener 128,5 g de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-nitro-L-fenilalanina (rendimiento del 97%).

RMN $^{1}$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): 9,12 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 8,16 (d, 2H, J = 8,78 Hz), 7,59 (d, J = 8,77 Hz), 7,42 (m, 3H), 3,29 (m), 3,07 (dd, 1H, J = 3,64 y 10,42 Hz).

RMN $^{13}$C (100 MHz, DMSO-$d_6$): 172,25, 163,74, 146,68, 146,18, 131,51, 131,37, 131,05, 128,37, 123,55, 53,17, 36,74.

MS (FAB): m/z 383,1 $(M + H)^{+}$

HR MS (FAB): m/z 383,0219 $(M + H)^{+}$

A continuación, se le añadieron 117,3 g (306 mmol) de $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-nitro-L-fenilalanina a 592 ml de metanol y se disolvieron. Se le añadieron, gota a gota, 31,6 g de ácido sulfúrico concentrado al 95%, prestando atención para evitar el calentamiento. Después de la última gota, la reacción se mantuvo durante 3 horas a la temperatura de reacción de 40 °C. Después de confirmar la compleción de la reacción por HPLC, la solución de la reacción se enfrió a 30 °C o menos. Se enfriaron 395 ml de agua a aproximadamente 10 °C antes de añadirla gota a gota durante 1 hora para que la temperatura de la solución de reacción no superara los 30 °C. Después de la retirada por cristalización, la solución de la reacción se maduró durante 5 horas mientras se mantenía una solución de cristalización a 10 °C o menos. Los cristales se separaron por filtración y a continuación se secaron a baja presión a 60 °C para obtener 117,8 g del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-nitro-L-fenilalanina (rendimiento del 97%).

RMN $^{1}$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): 9,23 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,18 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,38-7,46

(m, 3H), 4,88 (ddd, 1H, J = 6,4, 8,2 y 11 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,31 (dd, 1H, J = 6,4 y 14 Hz), 3,10 (dd, 1H, J = 11 y 14 Hz).

RMN $^{13}C$ (100 MHz, DMSO-$d_6$): 171,27, 163,83, 146,74, 145, 80, 136,15, 131,49, 131,05, 128,42, 123,58, 53,07, 52,40, 36,39.

MS (FAB): m/z 397,2 $(M + H)^+$

HR MS (FAB): m/z 397,0345 $(M + H)^+$

Adicionalmente, se suspendieron en 825 ml de metanol 115,94 g (290 mmol) del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-nitro-L-fenilalanina y 28,37 g (0,5 mol% por sustrato) de polvo de carboplatino al 3% (húmedo). Los grupos nitro de la solución suspendida se redujeron en una atmósfera de hidrógeno gaseoso a 30 °C durante 5 horas. Después de confirmar la compleción de la reacción por HPLC, el catalizador de platino se retiró por filtración y se ajustó la concentración de la solución de la reacción. Se le añadieron gota a gota 539 ml de agua a la temperatura del líquido de aproximadamente 30 °C y la cristalización por enfriamiento se llevó a cabo a 10 °C o menos. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron a baja presión a 60 °C para obtener 84,61 g del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina (rendimiento del 80%).

RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): 9,23 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38-7,47 (m, 3H), 6,90 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 6,47 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 4,57 (ddd, 1H, J = 5,8, 7,8 y 9,1 Hz), 3,62 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H, J = 5,8 y 14 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 9,1 y 14 Hz).

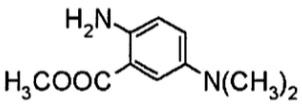
RMN $^{13}C$ (100 MHz, DMSO-$d_6$): 171,87, 163,88, 147,52, 136,43, 131,65, 131,34, 129,90, 128,34, 124,01, 114,14, 54,57, 52,07, 36,40.

MS (FAB): m/z 367,2 $(M + H)^+$

HR MS (FAB): m/z 367,0585 $(M + H)^+$

<Ejemplo de referencia de síntesis del intermedio de síntesis (2)>

Ejemplo de síntesis del compuesto de fórmula (7)



(7)

Síntesis del dihidrocloruro de 2-amino-5-(dimetilamino)benzoato de metilo

Se disolvieron 30,0 g (148 mmol) del ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico por agitación en 78 ml (744 mmol) de una disolución acuosa de dimetilamina al 50% con enfriamiento en el baño de hielo. Después de que la solución se colocase en un contenedor resistente a la presión y se sellase, la solución se agitó con calentamiento en el baño de aceite durante 23 horas a 60 °C. La solución de la reacción se enfrió lo suficiente y se liberó la presión interna del mismo. Después de confirmar la compleción de la reacción mediante análisis por HPLC, la solución de la reacción se colocó en otro contenedor (con 50 ml de agua), y se le añadieron 49,6 ml de ácido clorhídrico concentrado y a continuación 200 ml de agua. Los cristales amarillos se precipitaron mediante la adición de ácido clorhídrico. La solución de cristalización se maduró a 10 °C durante una noche, se separó por filtración y se secó a baja presión para obtener 30,95 g del ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico (rendimiento del 99%).

RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): 8,88 (bs, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 9,4 Hz, acoplamiento del arilo = 1,76 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 9,4 Hz, acoplamiento del arilo = 2,84 y 1,92 Hz), 6,71 (s, 1H, acoplamiento del arilo = 2,88 y 1,60 Hz), 3,08 (s, 6H).

RMN $^{13}C$ (100 MHz, DMSO-$d_6$): 168,58, 153,86, 133,94, 132,85, 127,03, 111,44, 109,69, 40,24.

MS (ESI): m/z 211,17 $(M + H)^+$, 209,27 $(M – H)^–$.

A continuación, se suspendieron 40,0 g (190,30 mmol) del ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico en 160 ml de metanol a 25 °C. Esta suspensión se enfrío en el baño de hielo y se le añadieron 53,6 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de añadir el ácido sulfúrico concentrado, la temperatura de la solución alcanzó los aproximadamente 30 °C. La solución se sumergió directamente en el baño de 60 °C y se agitó con calentamiento durante 20 horas. El progreso de la reacción se confirmó por HPLC y después de confirmar la desaparición de un material bruto, se le añadieron 400 ml de tolueno para diluirla. A continuación, se le añadieron 200 ml de agua y una solución acuosa de hidróxido de sodio (en donde 38,06 g de hidróxido de sodio estaban disueltos en 200 ml de agua). La capa acuosa se extrajo con 200 ml de tolueno y uno varios solventes de tolueno se mezclaron juntos. La capa de tolueno se lavó con 300 ml de agua saturada con bicarbonato de sodio. La capa de tolueno se concentró adicionalmente a baja presión (temperatura del baño: 50 °C) y se ajustó para que la sustancia deseada llegara a ser

aproximadamente el 20 % en peso. Después de la destilación a baja presión, se precipitaron los cristales de la sustancia deseada. Después de madurarlos a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora, se le añadieron 220 ml de n-heptano y se agitó adicionalmente a 5 °C durante una noche. Los cristales se separaron por filtración con succión y se lavaron con 100 ml de n-heptano. Estos cristales húmedos se secaron a baja presión durante 3 horas a 65 °C para obtener 34,82 g del 5-dimetilamino-2-nitrobenzoato de metilo como un polvo cristalizado amarillo (rendimiento del 82%).

RMN $^{1}H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): 8,02 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 9,36 Hz, acoplamiento de arilo = 2,56 Hz), 6,78 (s, 1H, acoplamiento de arilo = 2,4 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,10 (s, 6H).

RMN $^{13}C$ (100 MHz, DMSO-$d_6$): 167,70, 153,92, 132,71, 132,34, 127,24, 111,87, 110,07, 53,21, 40,28.

MS (FAB): m/z 224,24 $(M)^+$

HR MS (FAB): m/z 224,0830 $(M)^+$

Adicionalmente, se añadieron 10,06 g (44,9 mmol) del 5-dimetilamino-2-nitrobenzoato de metilo a 50 ml de metanol y se suspendieron. Se les añadieron 9,0 ml de ácido clorhídrico a 10 M y 1,96 g (húmedo, % de 1 mol por sustrato) de carbopaladio al 5%. El contenedor de la reacción se sustituyó por hidrógeno gaseoso y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El catalizador de paladio se retiró por filtración con Celite® y el filtrado se concentró a baja presión hasta obtener aproximadamente la mitad de la cantidad del mismo. A continuación se le añadieron 80 ml de acetona a la solución y se concentró a baja presión tres veces para precipitar el compuesto de la fórmula (12). El compuesto se maduró adicionalmente a 10 °C o menos y se secó a baja presión para dar 11,16 g del dihidrocloruro de 2-amino-5-(dimetilamino)benzoato de metilo (rendimiento del 93%).

RMN $^{1}H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): 8,09 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,96 (d, 1H, 9,08 Hz), 5,50 (bs), 3,83 (s, 3H), 3,04 (s, 6H).

RMN $^{13}C$ (100 MHz, DMSO-$d_6$): 167,12, 131,64, 126,66, 123,29, 118,7, 108,88, 52,18, 45,84.

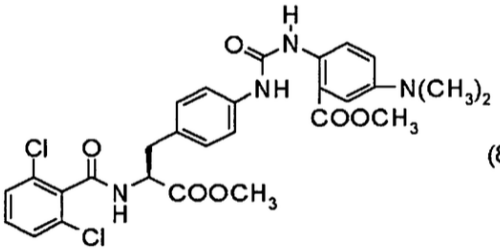
MS (FAB): m/z 195,3 $(M + H)^+$

HR MS (FAB): m/z 195,1122 $(M + H)^+$

<Ejemplo 1>

<Proceso 1>

Ejemplo de síntesis del compuesto de fórmula (8)




(8)

Síntesis del 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo

Procedimiento 1: En el caso de utilizar 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) como reactante introductor de grupos carbonilo.

Se le añadieron 9,73 g (59,41 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol a 310 ml de acetonitrilo y se disolvieron. Se enfrió la solución a 10 °C o menos y se le añadieron 20,78 g (56,58 mmol) del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina de la fórmula (6) y se agitó. Dos horas después se le añadieron 15,06 g (54,50 mmol) del dihidrocloruro de 2-amino-5-(dimetilamino)benzoato de metilo de la fórmula (7), se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Después de dar por completada la reacción, se le añadieron 62 ml de metanol a la solución de la reacción y la solución se enfrió a 10 °C o menos. Después de la maduración durante 10 horas o más, se separaron los cristales por filtración y se secaron a baja presión para obtener 30,03 g del buscado 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo de la fórmula (8) (rendimiento del 88%).

RMN $^{1}H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 9,56 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 9,24 Hz), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,19 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H, J = 14,1 y 5,3 Hz), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,88 (s, 6H).

RMN $^{13}C$ (100 MHz, DMSO-$d_6$): δ 171,72, 168,20, 163,88, 152,87, 145,63, 138,89, 136,38, 131,80, 131,64, 131,37,

130,46, 129,78, 128,36, 122,83, 119,31, 118,54, 117,18, 112,99, 54,09, 52,59, 52,18, 40,80, 36,34.

MS (FAB): m/z 586,3 $(M)^+$

HR MS (FAB): 586,1407 $(M)^+$

Procedimiento 2: En el caso de utilizar cloroformiato de fenilo como un reactante introductor de grupos carbonilo.

A 30 ml de acetonitrilo se le añadieron 2,08 g (5,45 mmol) del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina de la fórmula (6), se agitó a temperatura ambiente y se disolvieron. Después del enfriamiento en el baño de hielo, se le añadieron 0,83 ml de trietilamina y 0,72 ml (5,72 mmol) de cloroformiato de fenilo. Después de calentar la solución de la reacción a temperatura ambiente y agitar durante 1,5 horas, se le añadieron 1,46 g (5,45 mmol) del dihidrocloruro de 2-amino-5-dimetilaminobenzoato de metilo y 1,51 ml de trietilamina, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron a baja presión para obtener 2,55 g de una sustancia sólida cristalina que contiene el deseado 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo de fórmula (8) (contenido del 61,3 % en peso, rendimiento del 49%).

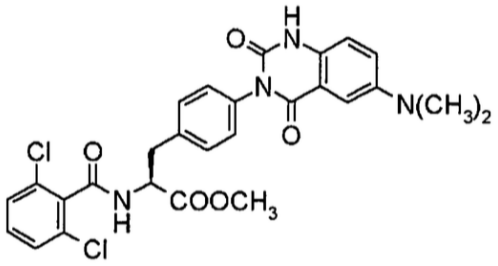
Mientras tanto, los datos analíticos del compuesto se conformaron con los del procedimiento 1 mencionado más arriba.

Procedimiento 3: En el caso de utilizar carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (DSC) como un reactante introductor de grupos carbonilo.

A 15 ml de acetonitrilo se le añadieron 1,32 g (3,60 mmol) del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-amino-L-fenilalanina de la fórmula (6), se agitó a temperatura ambiente, y se disolvió. Se le añadió a la solución 1,0 g (3,90 mmol) de carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (DSC) y se agitó a temperatura ambiente. Se le añadieron a la solución de la reacción 0,98 g (3,68 mmol) del dihidrocloruro de 2-amino-5-dimetilaminobenzoato de metilo y 1,92 g de *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (DIPEA) y se agitó a 50 °C durante 2,5 horas. La sustancia deseada se precipitó como un material sólido a medida que transcurría la reacción, y la suspensión se enfrió a 10 °C o menos. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron a baja presión para obtener 1,16 g del deseado 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido-5-dimetilaminobenzoato de metilo de fórmula (8) (rendimiento del 55%). Mientras tanto, los datos analíticos del compuesto se conformaron con los del procedimiento 1 mencionado más arriba.

<Proceso 2>

Ejemplo de síntesis del compuesto de fórmula (9)




(9)

Síntesis del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina

A 200 ml de *N,N*-dimetilformamida se le añadieron 40,0 g (68,14 mmol) del 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo de la fórmula (8), se agitó, y disolvió a 25 °C. Se le añadieron 5,4 ml de la solución de metóxido de sodio al 28%/metanol y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de completar la reacción, la solución de la reacción se añadió gota a gota a 210 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico para precipitar el compuesto de la fórmula (14). El compuesto se separó y se secó a baja presión para obtener 36,74 g del compuesto del título (rendimiento del 97,2%).

RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 11,20 (bs, 1H), 9,29 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,18 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,12 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H, J = 14,1 y 4,8 Hz), 3,02 (dd, 1H, J = 14,0 y 3,8 Hz), 2,91 (s, 6H).

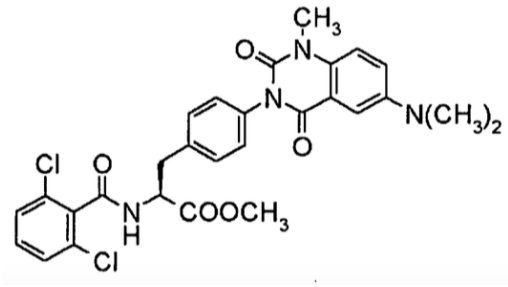
RMN $^{13}$C (100 MHz, DMSO-$d_6$): δ 171,70, 163,99, 162,75, 150,18, 146,80, 137,15, 136,34, 134,80, 131,78, 131,36, 131,15, 129,84, 129,18, 128,32, 122,05, 116,48, 115,03, 108,50, 53,70, 52,29, 40,93, 36,36.

MS (FAB): m/z 555,2 $(M + H)^+$

HR MS (FAB): m/z 555,1172 $(M + H)^+$

<Proceso 3>

Ejemplo de síntesis del compuesto de fórmula (10)



(10)

(Procedimiento 1) Síntesis del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(1-metil-6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina mediante la *N*-metilación de la fórmula (9)

[Un procedimiento de producción en el caso de aislar el compuesto de la fórmula (9)].

A una solución que contiene 180 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF) y 20 ml de metanol se le añadieron 30,0 g (54,0 mmol) de éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina de la fórmula (9), y se agitó y se disolvió a 25 °C. Se le añadió una solución de DMF (20 ml como DMF) que contiene 15,3 g (81,1 mmol) de *p*-toluenosulfonato de metilo y 15,0 g (108,1 mmol) de carbonato de potasio. Después de la adición de los mismos, la solución de la reacción se agitó a la temperatura de reacción de 40 °C durante 6 horas. A continuación, la solución se añadió gota a gota, procurando evitar el calentamiento exotérmico, a una solución acuosa de ácido clorhídrico (1,8 ml de ácido clorhídrico a 6 M y 250 ml de agua) que se enfrió con anterioridad a 10 °C o menos. La sustancia precipitada se filtró y se secó a 60 °C a baja presión para obtener 25,3 g del compuesto del título de la fórmula (10) (rendimiento del 82%).

(Procedimiento 2) Síntesis del éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(1-metil-6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina

[Un procedimiento de producción en el caso de no aislar el compuesto de la fórmula (9)].

Se agitaron 20 g (34,07 mmol) del 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo de la fórmula (8) y se disolvieron en 110 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 20 °C. Se le añadieron 11 ml de metanol y 0,94 g (6,81 mmol) de carbonato de potasio y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después de confirmar por HPLC la compleción de la reacción de formación del anillo de quinazolindiona, sin aislar el compuesto de la fórmula (9), se le añadieron a la solución de la reacción una solución de DMF (14 ml de DMF) que contenía 7,74 ml (51,11 mmol) de *p*-toluenosulfonato de metilo y 8,46 g (61,33 mmol) de carbonato de potasio. La reacción de *N*-metilación se realizó en la solución a 40 °C. Después de completar la reacción, la solución de la reacción se añadió al agua para precipitar el compuesto del título de la fórmula (10) como una sustancia sólida. La sustancia precipitada se retiró por filtración y secó a baja presión para obtener 16,71 g de la misma (rendimiento del 86,2%).

RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 9,29 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,47-7,36 (m, 6H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 2,84 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,28 Hz), 4,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H, J = 14,1 y 4,6 Hz), 3,02 (dd, 1H, J = 13,9 y 3,5 Hz), 2,94 (s, 6H).

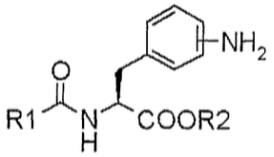
RMN $^{13}$C (100 MHz, DMSO-$d_6$): δ 171,73, 163,99, 161,88, 150,37, 146,73, 137,20, 136,34, 135,34, 132,06, 131,78, 131,36, 129,89, 128,99, 128,32, 121,34, 116,21, 116,00, 109,15, 53,65, 52,29, 40,75, 36,35, 30,88.

MS (ESI): m/z 569,33 $(M + H)^+$

Calculado analíticamente para $C_{28}H_{26}N_4O_5Cl_2$: C, 59,06; H, 4,60; N, 9,84; Cl, 12,45. Encontrado: C, 59,08; H, 4,64; N, 9,82; Cl, 12,43.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para producir un derivado de fenilalanina que tiene un anillo de quinazolindiona de la siguiente fórmula (5), que comprende las etapas de hacer reaccionar un derivado de acilfenilalanina de fórmula (1)

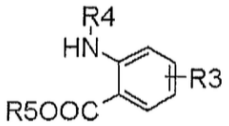



(1)

o una sal de tal derivado con un ácido,

en donde R1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo piridilo opcionalmente sustituido, y R2 representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido,

con un reactante introductor de grupos carbonilo seleccionado de: cloroformiatos, 1,1'-carbonildiimidazol y 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol); carbonato de *N,N*-disuccinimidilo; y fosgeno y trifosgeno; y un derivado de ácido antranílico de fórmula (2):

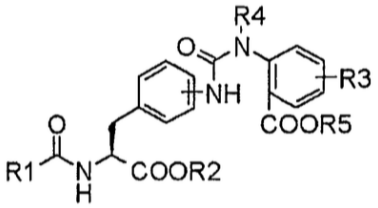



(2)

o una sal de tal derivado y un ácido,

en donde R3 representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo perfluoroalquilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquenilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquiltío o un grupo ariltío; R4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo bencilo opcionalmente sustituido; y R5 representa un grupo alquilo o un grupo alquilcarbonilo;

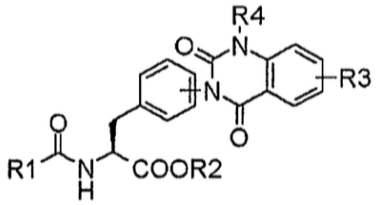
para formar un intermedio de urea asimétrico de fórmula (3):




(3)

en donde de R1 a R5 son tal y como se define más arriba;

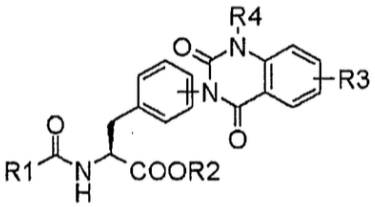
lo que convierte el intermedio de urea asimétrico en un compuesto de quinazolindiona de fórmula (4) en presencia de una base:




(4)

en donde de R1 a R4 son tal y como se define más arriba; y

cuando R4 representa un átomo de hidrógeno en el compuesto de quinazolindiona obtenido de la fórmula (4), la *N*-alquilación de una amida del anillo de quinazolindiona del compuesto de quinazolindiona con un agente de *N*-alquilación para formar el derivado de fenilalanina que tiene un esqueleto de quinazolindiona de fórmula (5):



(5)

en donde de R1 a R3 son tal y como se define más arriba, y R4 representa un grupo alquilo o un grupo bencilo opcionalmente sustituido.

2. Procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en las fórmulas (2) a (5), R3 representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo monoalquilamino o un grupo alquilo sustituido con un grupo alquinilo.

3. Procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en las fórmulas (2) a (5), R3 representa un grupo dialquilamino, un grupo monoalquilamino, un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo perfluoroalquilo, un grupo alcoxi o un grupo nitro.

4. Procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en las fórmulas (2) a (5), R3 representa un grupo dialquilamino.

5. Procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el reactante introductor de grupos carbonilo se selecciona de 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol), cloroformiato de fenilo, cloroformiato de nitrofenilo, cloroformiato de metoxifenilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de octilo y cloroformiato de bencilo.

6. Procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el reactante introductor de grupos carbonilo es 1,1'-carbonildiimidazol o un cloroformiato.

7. Procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la base es carbonato de potasio o metóxido de sodio.

8. Procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente de *N*-alquilación es *p*-toluenosulfonato de metilo.

9. Procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de hacer reaccionar un reactante introductor de grupos carbonilo seleccionado del grupo que consiste en 1,1'-carbonildiimidazol y cloroformiato, y el compuesto de la fórmula (2), en donde R3 representa un grupo dimetilamino, R4 representa un átomo de hidrógeno y R5 representa un grupo metilo con el compuesto de la fórmula (1), en donde R1 representa un grupo 2,6-diclorofenilo y R2 representa un grupo metilo, para obtener el 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo; convertirlo en presencia de carbonato de potasio o metóxido de sodio en el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina de la fórmula (4); y a continuación *N*-alquilarlo con el *p*-toluenosulfonato de metilo para obtener el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(1-metil-6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina.

10. Procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de hacer reaccionar un reactante introductor de grupos carbonilo seleccionado del grupo que consiste en 1,1'-carbonildiimidazol y cloroformiato, y el compuesto de la fórmula (2), en donde R3 representa un grupo dimetilamino, R4 representa un grupo metilo y R5 representa un grupo metilo con el compuesto de la fórmula (1), en donde R1 representa un grupo 2,6-diclorofenilo y R2 representa un grupo metilo, para obtener el compuesto de la fórmula (3); convertirlo en presencia de carbonato de potasio o metóxido de sodio en el éster metílico de la $N^{\alpha}$-(2,6-diclorobenzoíl)-4-(1-metil-6-dimetilamino-2,4[1*H*,3*H*]-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina.

11. 5-Dimetilamino-2-aminobenzoato de metilo o una sal de ácido del mismo.

12. 2-(3-{4-[2-(2,6-diclorobenzoilamino)-2-metoxicarboniletil]fenil}ureido)-5-dimetilaminobenzoato de metilo, que es el compuesto de la fórmula (3) tal y como se presenta en la reivindicación 1 cuando R1 representa un grupo 2,6-diclorofenilo, R2 representa un grupo metilo, R3 representa un grupo dimetilamino, R4 representa un átomo de hidrógeno y R5 representa un grupo metilo.