

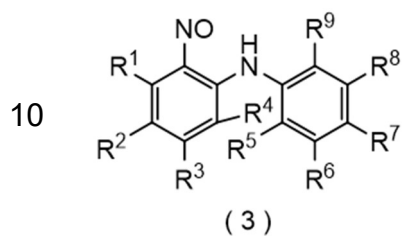
MÉTODOS DE PRODUCCIÓN PARA COMPUESTO NITROSO Y
COMPUESTO DE QUINOXALINA

CAMPO TÉCNICO

5

La presente invención se refiere a un método para producir un compuesto de la siguiente fórmula (3), que es un compuesto nitroso.

[Fórmula 1]

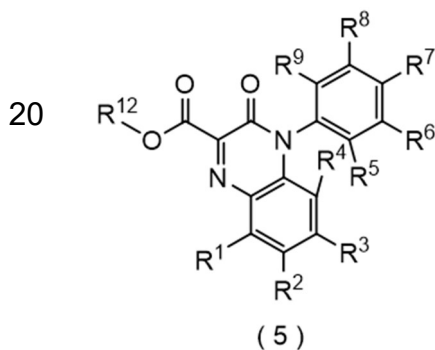


en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se describen más adelante.

15

La presente invención también se refiere a un método para producir un compuesto de la siguiente fórmula (5), que es un compuesto de quinoxalina.

[Fórmula 2]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{12} son como se describe más adelante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

El compuesto nitroso de la fórmula (3) (de aquí en adelante simplemente denominado compuesto de la fórmula (3)) y el compuesto de quinoxalina de la fórmula (5) (de aquí en adelante simplemente denominado compuesto de la fórmula (5)) son útiles como productos intermedios para la producción de compuestos orgánicos fisiológicamente activos, tales como agroquímicos y medicinas, y similares. En el documento WO2009/016841 (Literatura de patentes 1), se describen herbicidas útiles. Entre ellos, el compuesto No. II-62 y el compuesto No. II-194 son excelentes herbicidas. Particularmente, el compuesto No. II-194, es decir, Fenquinoatriona, se conoce como un herbicida que tiene un efecto de deshierbe extremadamente excelente y alta seguridad para el arroz con cáscara.

10

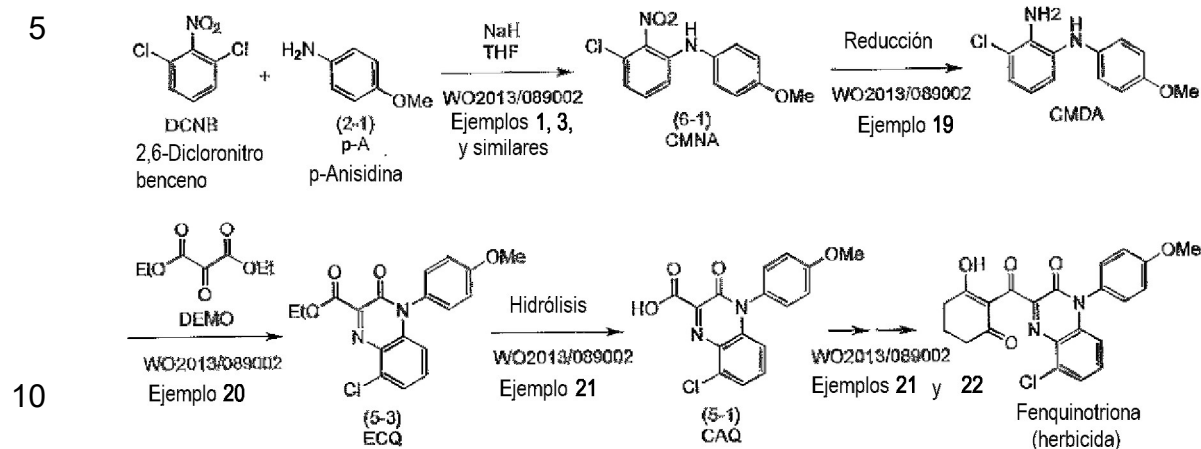
15

Además, el documento WO2009/016841 (Literatura de patentes 1) también describe que el compuesto de la fórmula (5) es útil como intermedio para la producción de herbicidas (véase específicamente, por ejemplo, el Ejemplo 6).

20

El documento WO2013/089002 (Literatura de patentes 2) describe el método de producción que se muestra en el diagrama siguiente (véanse los Ejemplos 1, 3, 19, 20 a 23 y similares).

[Fórmula 3]



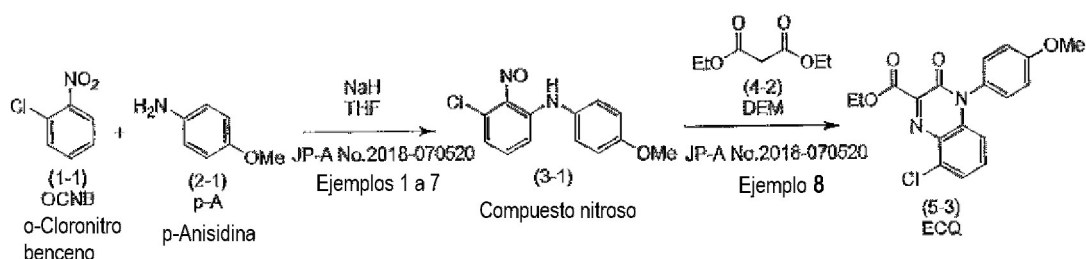
Como se ve en el diagrama anterior, el método descrito en WO2013/089002 (Literatura de patentes 2) requiere tres pasos para producir el compuesto de la fórmula (5), específicamente el compuesto de la fórmula (5-3), a partir de 2,6-dicloronitrobenzono. Por lo tanto, se ha deseado un método de producción que tenga un número menor de pasos. Además, el 2,6-dicloronitrobenzono y el diéster del ácido cetomalónico (por ejemplo, DEMO en el diagrama anterior) están disponibles con menos facilidad y se han deseado materias primas disponibles más fácilmente.

20 Por otro lado, la patente japonesa abierta al público No. 2018-70520 (Literatura de patentes 3) describe que la 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (3-1) se puede producir haciendo reaccionar 2-

cloronitrobenceno (1-1) con p-anisidina (2-1). Además, en esta literatura, se informa que el compuesto de la fórmula (5-3) se puede producir a partir de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (3-1). Este método se muestra en el diagrama siguiente.

[Fórmula 4]

5



10

En comparación con el método de WO2013/089002 (Literatura de patentes 2), el compuesto de la fórmula (5-3) se puede producir usando materias primas más fácilmente disponibles en el método de la patente japonesa abierta al público No. 2018-70520 (Literatura de patentes 3). Pero el método descrito en la patente japonesa abierta al público No. 2018-70520 (Literatura de patentes 3) requiere de 2 equivalentes a 3 equivalentes de p-anisidina (2-1) basada en 2-cloronitrobenceno (1-1) y, por lo tanto, se ha deseado reducir la cantidad de p-anisidina usada. Además, las condiciones de los Ejemplos de este método incluyen una temperatura baja de -70°C a 0°C.

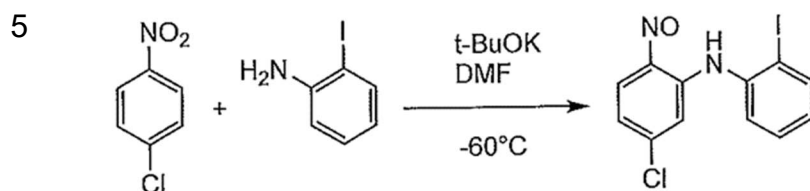
15

20

Synlett (2015), 1352-1356 (Literatura no de patentes 1) describe que el compuesto de la fórmula (3) se puede producir con un alto

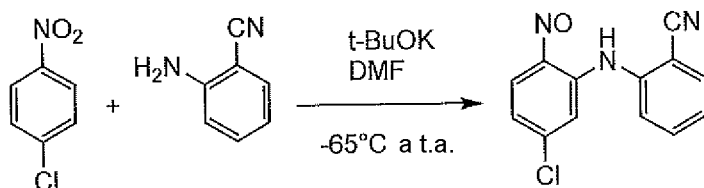
rendimiento. Pero este método requiere una temperatura baja de -70°C a -30°C . En el diagrama siguiente se muestra un ejemplo específico.

[Fórmula 5]



Además, Tetrahedron (2016), 8252-8260 (Literatura no de
patentes 2) describe que el compuesto de la fórmula (3) se puede producir
10 con un rendimiento moderado. En esta literatura, se informa sobre un
método que implica iniciar la reacción a -65°C y luego aumentar la
temperatura a temperatura ambiente. Pero este método también requiere
temperaturas extremadamente bajas. En el diagrama siguiente se muestra
15 un ejemplo específico.

[Fórmula 6]



20 Como se describió anteriormente, las condiciones de reacción
de la técnica relacionada incluyen temperaturas extremadamente bajas.
Por lo tanto, se requieren instalaciones de producción especiales y, por lo

tanto, estos métodos no son los preferidos industrialmente. Por consiguiente, se ha deseado un método de producción que no requiera temperaturas extremadamente bajas.

5 **Lista de citas**

Literatura de patentes

Literatura de patentes 1 WO2009/016841

Literatura de patentes 2 WO2013/089002

10 Literatura de patentes 3 Patente japonesa abierta al público
No. 2018-70520

Literatura que no es de patentes

Literatura que no es de patentes 1 Synlett (2015), 1352-
1356

15 Literatura que no es de patentes 2 Tetrahedron (2016),
8252-8260

Literatura que no es de patentes 3 Chemistry of Hterocyclic
Compounds 2018, 54 (9), 875-886

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar métodos para producir un compuesto nitroso de la fórmula (3) y un compuesto de quinoxalina de la fórmula (5), siendo el método preferido industrialmente, económico y también ecológico.

5 Un objeto específico de la presente invención es proporcionar métodos industrialmente preferidos para producir un compuesto de la fórmula (3) y un compuesto de la fórmula (5) que puedan resolver una o más desventajas o problemas en la técnica convencional descrita anteriormente.

10

Solución al problema

En vista de las circunstancias descritas anteriormente, los presentes inventores han estudiado diligentemente métodos para producir un compuesto de la fórmula (3) y un compuesto de la fórmula (5). Como resultado, se ha descubierto inesperadamente que el problema se puede resolver proporcionando los siguientes métodos para producir un compuesto de la fórmula (3) y un compuesto de la fórmula (5). Con base en este hallazgo, los presentes inventores han completado la presente invención.

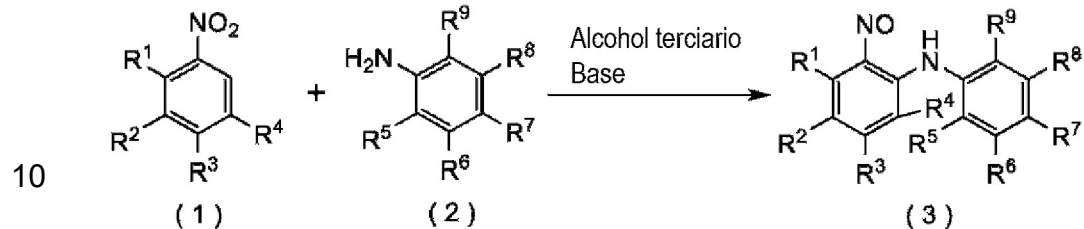
20

Específicamente, la presente invención es la siguiente.

[I-1] Un método para producir un compuesto de la fórmula (3), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2) usando un alcohol terciario y una base:

[Fórmula 7]

5



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4).

15

[I-2] El método de acuerdo con [I-1], en el que la reacción del compuesto de la fórmula (1) con el compuesto de la fórmula (2) se lleva a cabo después de añadir el alcohol terciario y la base.

20

[I-3] El método de acuerdo con [I-1] o [I-2], en el que una cantidad de la base usada es mayor que la cantidad de alcohol terciario usado, en términos de equivalentes.

[I-4] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base es un compuesto seleccionado de hidruros de metales

alcalinos y amidas de metales alcalinos, o una pluralidad de compuestos que comprenden un compuesto que contiene litio base como primer compuesto, y otro compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquilo, metales
5 alcalinos y bases orgánicas.

[I-5] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base es un compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos y amidas de metales alcalinos, o una pluralidad de compuestos que comprenden un compuesto que contiene litio base como primer
10 compuesto, y otro compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos y alcóxidos.

[I-6] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base es hidruro de sodio, amida de litio, dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida
15 de litio y terc-butóxido de sodio.

[I-7] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-6], en el que la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-8] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-6], en el que la cantidad de base usada es de 2.5 equivalentes a 3.5 equivalentes
20 por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-9] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-6], en el que la cantidad de base usada es de 2.8 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

5 [I-10] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-9], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-11] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-9], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 2.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

10 [I-12] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-9], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 1.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-13] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-12], en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -5°C a 80°C (preferiblemente de -5°C a 50°C).

15

[I-14] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-12], en el que la reacción se lleva a cabo entre -5°C y 50°C.

[I-15] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-12], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 50°C.

20 [I-16] El método de acuerdo con cualquiera de [I-4] a [I-12], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 40°C.

[I-17] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base es un hidruro de metal alcalino.

[I-18] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base es hidruro de sodio.

5 [I-19] El método de acuerdo con [I-17] o [I-18], en el que la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-20] El método de acuerdo con [I-17] o [I-18], en el que la cantidad de base usada es de 2.5 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1
10 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-21] El método de acuerdo con [I-17] o [I-18], en el que la cantidad de base usada es de 2.8 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-22] El método de acuerdo con cualquiera de [I-17] a [I-21],
15 en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-23] El método de acuerdo con cualquiera de [I-17] a [I-21], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 2.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

20 [I-24] El método de acuerdo con cualquiera de [I-17] a [I-21], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 1.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-25] El método de acuerdo con cualquiera de [I-17] a [I-21], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.9 equivalentes a 2.1 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

5 [I-26] El método de acuerdo con cualquiera de [I-17] a [I-25], en el que la reacción se lleva a cabo entre -5°C y 80°C (preferiblemente -5°C a 50°C).

[I-27] El método de acuerdo con cualquiera de [I-17] a [I-25], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 50°C.

10 [I-28] El método de acuerdo con cualquiera de [I-17] a [I-25], en el que la reacción se lleva a cabo entre 20°C y 70°C.

[I-29] El método de acuerdo con cualquiera de [I-17] a [I-25], en el que la reacción se lleva a cabo entre 20°C y 40°C.

[I-30] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base es una amida de metal alcalino.

15 [I-31] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base es amida de litio.

[I-32] El método de acuerdo con [I-30] o [I-31], en el que la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

20 [I-33] El método de acuerdo con [I-30] o [I-31], en el que la cantidad de base usada es de 2.5 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-34] El método de acuerdo con [I-30] o [I-31], en el que la cantidad de base usada es de 2.8 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

5 [I-35] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-34], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-36] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-34], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

10 [I-37] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-34], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 2.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-38] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-34], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 1.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

15 [I-39] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-34], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.4 equivalentes a 1.1 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-40] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-39], en el que la reacción se lleva a cabo de -5°C a 80°C (preferiblemente de -5°C a 50°C, más preferiblemente de -5°C a 15°C).

[I-41] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-39], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 50°C.

[I-42] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-39], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 30°C.

5 [I-43] El método de acuerdo con cualquiera de [I-30] a [I-39], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 15°C.

[I-44] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base comprende una pluralidad de compuestos.

10 [I-45] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base comprende dos o tres compuestos.

[I-46] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-3], en el que la base consta de dos compuestos.

15 [I-47] El método de acuerdo con [I-44], en el que la pluralidad de compuestos comprende una base que contiene litio (preferiblemente amida de litio) como primer compuesto, y otro compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.

20 [I-48] El método de acuerdo con [I-45], en el que los dos o tres compuestos comprenden una base que contiene litio (preferiblemente amida de litio) como primer compuesto, y uno o dos compuestos más seleccionados de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales

alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.

5 [I-49] El método de acuerdo con [I-46], en el que los dos compuestos son una base que contiene litio (preferiblemente amida de litio) como primer compuesto, y otro compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.

10 [I-50] El método de acuerdo con [I-44], en el que la pluralidad de compuestos comprende una base que contiene litio como primer compuesto y otro compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos y alcóxidos.

15 [I-51] El método de acuerdo con [I-45], en el que los dos o tres compuestos comprenden una base que contiene litio como primer compuesto, y uno o dos compuestos más seleccionados de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos y alcóxidos.

[I-52] El método de acuerdo con [I-46], en el que los dos compuestos son una base que contiene litio como primer compuesto y otro compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos y alcóxidos.

20 [I-53] El método de acuerdo con [I-44], en el que la pluralidad de compuestos comprende amida de litio como primer compuesto y otro

compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos y alcóxidos.

[I-54] El método de acuerdo con [I-45], en el que los dos o tres compuestos comprenden amida de litio como primer compuesto y uno
5 o dos compuestos más seleccionados de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos y alcóxidos.

[I-55] El método de acuerdo con [I-46], en el que los dos compuestos son amida de litio como primer compuesto y otro compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos
10 y alcóxidos.

[I-56] El método de acuerdo con [I-44], en el que la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.

[I-57] El método de acuerdo con [I-45], en el que los dos o tres compuestos comprenden dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.
15

[I-58] El método de acuerdo con [I-46], en el que los dos compuestos son dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.
20

[I-59] El método de acuerdo con [I-44], en el que la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio.

[I-60] El método de acuerdo con [I-45], en el que los dos o tres compuestos comprenden dos de amida de litio e hidruro de sodio.

5 [I-61] El método de acuerdo con [I-46], en el que los dos compuestos son amida de litio e hidruro de sodio.

[I-62] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-61], en el que la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

10 [I-63] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-61], en el que la cantidad de base usada es de 2.5 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-64] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-61], en el que la cantidad de base usada es de 2.8 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

15 [I-65] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-64], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-66] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-64], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

20

[I-67] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-64], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

5 [I-68] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-64], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 2.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[I-69] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-64], en el que la cantidad de alcohol terciario usado es de 0.5 equivalentes a 1.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

10 [I-70] El método de acuerdo con cualquiera de [I-47] a [I-69], en el que la relación de otro compuesto es más de 0 equivalentes y 2.0 equivalentes o menos por 1 equivalente del primer compuesto.

[I-71] El método de acuerdo con cualquiera de [I-47] a [I-69], en el que la proporción de otro compuesto es más de 0 (cero) equivalentes y 0.5 equivalentes o menos por 1 equivalente del primer compuesto.

15 [I-72] El método de acuerdo con cualquiera de [I-47] a [I-69], en el que la relación de otro compuesto es de 0.2 equivalentes a 0.5 equivalentes por 1 equivalente del primer compuesto.

[I-73] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-72], en el que la reacción se lleva a cabo de -5°C a 80°C (preferiblemente de -5°C a 50°C).

20

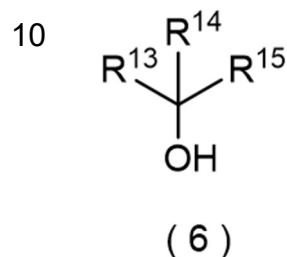
[I-74] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-72], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 60°C.

[I-75] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-72], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 50°C.

5 [I-76] El método de acuerdo con cualquiera de [I-44] a [I-72], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 30°C.

[I-77] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-76], en el que el alcohol terciario es un compuesto de la fórmula (6):

[Fórmula 8]



15 en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un alquilo (C1-C6), un cicloalquilo (C3-C6), un alquenilo (C2-C6), un alquinilo (C2-C6), un arilo (C6-C10), o un arilo (C6-C10) alquilo (C1-C4), y dos seleccionados de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden unirse entre sí para formar un anillo.

20 [I-78] El método de acuerdo con [I-77], en el que R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y se selecciona de metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, bencilo y fenilo.

[I-79] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-76], en el que el alcohol terciario se selecciona de terc-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-metil-3-buten -2-ol y 2-metil-1-fenil-2-propanol.

5 [I-80] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-76], en el que el alcohol terciario es terc-butanol.

[I-81] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-80], en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente.

10 [I-82] El método de acuerdo con [I-81], en el que la reacción del compuesto de la fórmula (1) con el compuesto de la fórmula (2) se lleva a cabo después de que el alcohol terciario y la base se añaden cada uno al solvente.

[I-83] El método de acuerdo con [I-81] o [I-82], en el que el solvente es tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno o una mezcla de los mismos.

15 [I-84] El método de acuerdo con [I-81] o [I-82], en el que el solvente es tolueno, xileno o una mezcla de los mismos.

[I-85] El método de acuerdo con [I-81] o [I-82], en el que el solvente es tolueno.

20 [I-86] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-85], en el que

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro; y

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4).

[I-87] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-85], en el que

5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; y

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alcoxi (C1-C4).

10 [I-88] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-85], en el que

R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno;

R^5 , R^6 , R^8 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno; y

R^7 es un átomo de hidrógeno o metoxi.

15 [I-89] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-85], en el que

R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno;

R^5 , R^6 , R^8 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno; y

20 R^7 es metoxi.

[I-90] El método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-85], en el que

R^1 es un átomo de cloro;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno;

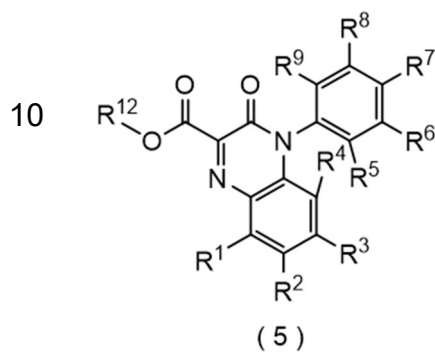
R^5 , R^6 , R^8 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno; y

R^7 es metoxi.

5 [II-1] Un método para producir un compuesto de la fórmula
(5),

fórmula (5):

[Fórmula 9]



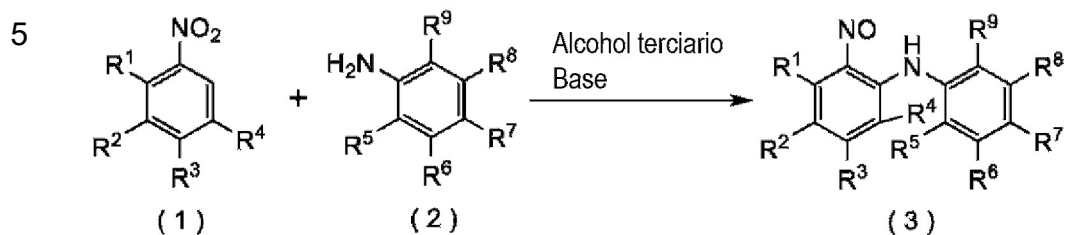
15 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno
independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4); y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o
un alquilo (C1-C4),

20 el método comprende los siguientes pasos;

paso (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2) usando un alcohol terciario y una base, para obtener un compuesto de la fórmula (3):

[Fórmula 10]

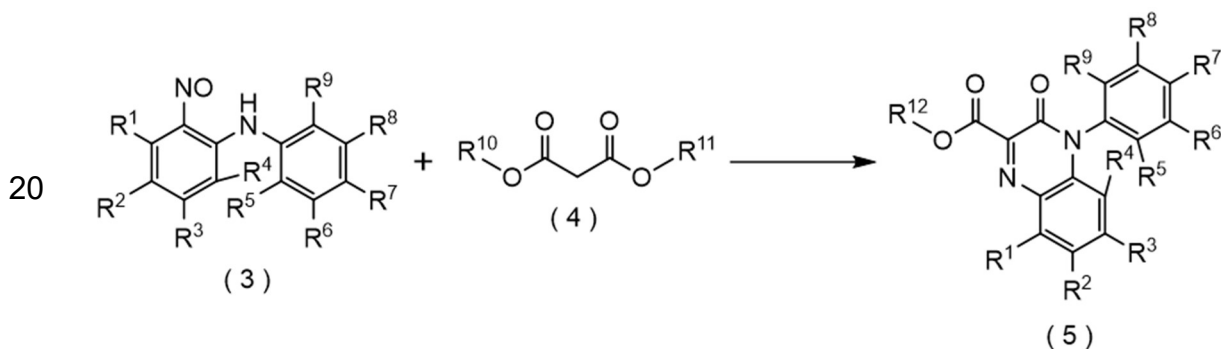


10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente,

y en el que el paso (i) se lleva a cabo mediante el método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-90],

15 paso (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (4) para obtener el compuesto de la fórmula (5):

[Fórmula 11]



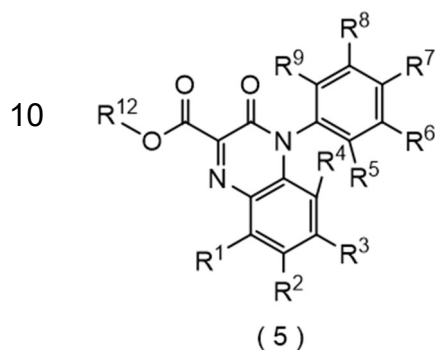
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un alquilo (C1-C4); y

5 R^{12} es como se definió anteriormente.

[II-2] Un método para producir un compuesto de la fórmula (5):

[Fórmula 12]



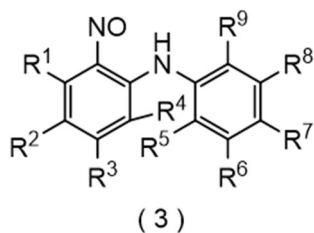
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4); y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o un alquilo (C1-C4),

el método comprende usar un compuesto de la fórmula (3):

[Fórmula 13]

20

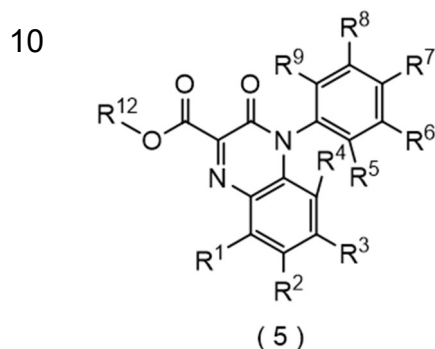


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente,

5 en el que el compuesto de la fórmula (3) se produce mediante el método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-90].

[II-3] Un método para producir un compuesto de la fórmula (5):

[Fórmula 14]

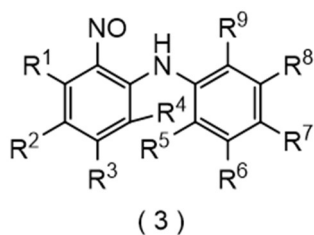


15 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4); y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o un alquilo (C1-C4),

20 el método comprende usar un compuesto de la fórmula (3):

[Fórmula 15]



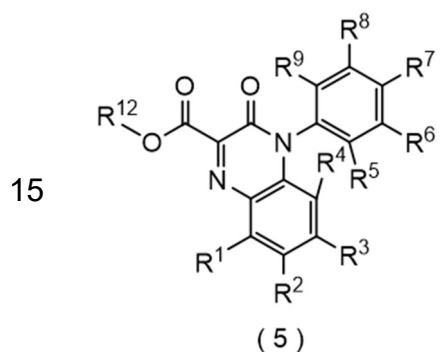
5 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente,

en donde, como compuesto de la fórmula (3), se usa el compuesto de la fórmula (3) producido por el método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-90].

10 [II-4] Un método para producir un compuesto de la fórmula (5),

fórmula (5):

[Fórmula 16]



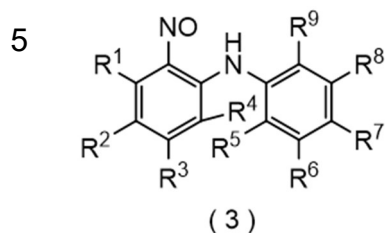
20 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4); y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o un alquilo (C1-C4),

el método comprende los siguientes pasos;

paso (i) obtener un compuesto de la fórmula (3) por el método de acuerdo con cualquiera de [I-1] a [I-90]:

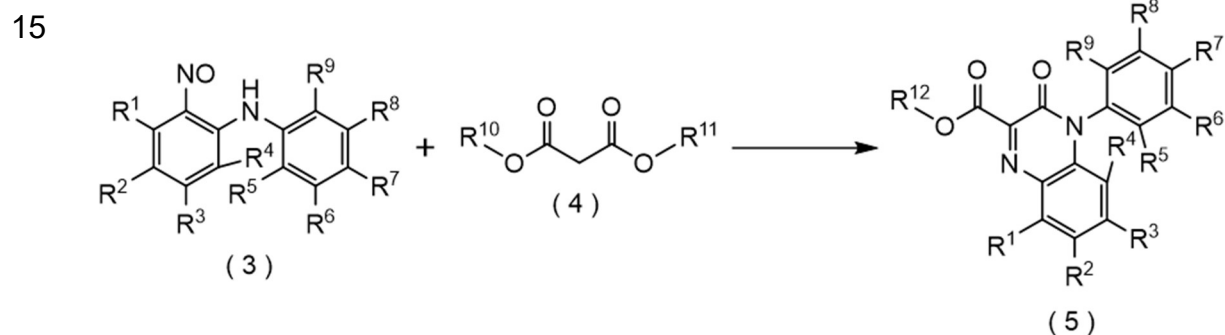
[Fórmula 17]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente,

paso (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (4) para obtener el compuesto de la fórmula (5):

[Fórmula 18]



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definieron anteriormente.

[II-5] El método de acuerdo con [II-1] o [II-4], en el que el compuesto de la fórmula (4) es malonato de dimetilo o malonato de dietilo.

[II-6] El método de acuerdo con [II-1] o [II-4], en el que la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a pH 8 o más.

5 [II-7] El método de acuerdo con [II-1] o [II-4], en el que la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a un pH de 8 a 14.

[II-8] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1], [II-4] a [II-7], en el que la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en ausencia de un catalizador de transferencia de fase.

10 [II-9] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1], [II-4] a [II-7], en el que la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

[II-10] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1], [II-4] a [II-9], en el que la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de
15 agua.

[II-11] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-10], en el que

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro; y

20 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4).

[II-12] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-10], en el que

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro; y

5 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alcoxi (C1-C4).

[II-13] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-10], en el que

10 R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;
 R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno;
 R^5 , R^6 , R^8 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno; y
 R^7 es un átomo de hidrógeno o metoxi.

[II-14] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-10], en el que

15 R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;
 R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno;
 R^5 , R^6 , R^8 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno; y
 R^7 es metoxi.

20 [II-15] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-10], en el que

R^1 es un átomo de cloro;
 R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno;

R^5 , R^6 , R^8 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno; y

R^7 es metoxi.

[II-16] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-15], en el que

5 R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio, metilo o etilo.

[II-17] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-15], en el que

10 R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de litio, un átomo de sodio, metilo o etilo.

[II-18] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-15], en el que

15 R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de litio o un átomo de sodio.

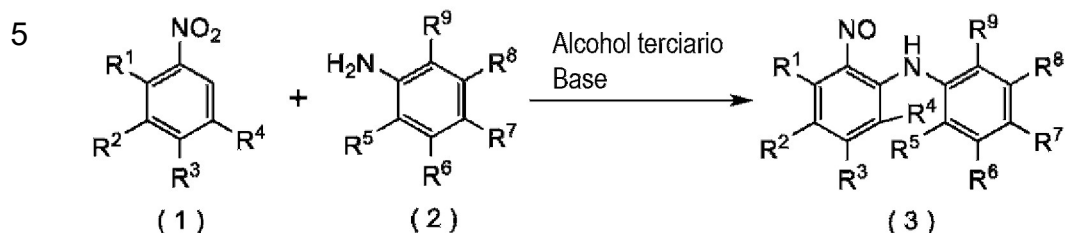
[II-19] El método de acuerdo con cualquiera de [II-1] a [II-15], en el que

20 R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y

R^{12} es un átomo de hidrógeno.

[III-1] Un método para producir un compuesto de la fórmula (3), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2) usando un alcohol terciario y una base:

[Fórmula 19]



10 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4).

[III-2] El método de acuerdo con [III-1], en el que la reacción del compuesto de la fórmula (1) con el compuesto de la fórmula (2) se lleva a cabo después de añadir el alcohol terciario y la base.

15 [III-3] El método de acuerdo con [III-1] o [III-2], en el que una cantidad de la base usada es mayor que la cantidad de alcohol terciario usado, en términos de equivalentes.

[III-4] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-3], en el que la base es un compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos y amidas de metales alcalinos, o una pluralidad de compuestos que comprenden un compuesto que contiene litio base como primer compuesto, y un segundo compuesto seleccionado de hidruros de metales

20

alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.

5 [III-5] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-3], en el que la base es hidruro de sodio, amida de litio, dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.

10 [III-6] El método de acuerdo con [III-4] o [III-5], en el que la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad del alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[III-7] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-3], en el que la base es un hidruro de metal alcalino.

15 [III-8] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-3], en el que la base es hidruro de sodio.

[III-9] El método de acuerdo con [III-7] o [III-8], en el que la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad del alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

20

[III-10] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-3], en el que la base es una amida de metal alcalino.

[III-11] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-3], en el que la base es amida de litio.

5 [III-12] El método de acuerdo con [III-10] o [III-11], en el que la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad del alcohol terciario usado es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[III-13] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-3], en el que la base comprende una pluralidad de compuestos.

10 [III-14] El método de acuerdo con [III-13], en el que la pluralidad de compuestos comprende una base que contiene litio como primer compuesto, y un segundo compuesto seleccionado de hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílico, metales alcalinos y bases orgánicas.

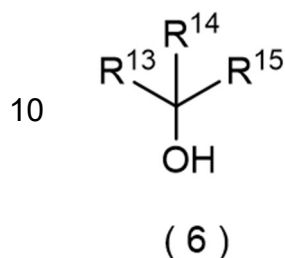
15 [III-15] El método de acuerdo con [III-13], en el que la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio.

20 [III-16] El método de acuerdo con [III-13], en el que la pluralidad de compuestos comprende dos de amida de litio e hidruro de sodio.

[III-17] El método de acuerdo con cualquiera de [III-13] a [III-16], en el que la cantidad de base usada es de 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2), y la cantidad de alcohol terciario usada es de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2).

[III-18] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-17], en el que el alcohol terciario es un compuesto de la fórmula (6):

[Fórmula 20]



en donde R^{13} , R^{14} y R^{15} pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un alquilo (C1-C6), un cicloalquilo (C3-C6), un alquenilo (C2-C6), un alquinilo (C2-C6), un arilo (C6-C10), o un arilo (C6-C10) alquilo (C1-C4), y dos seleccionados de R^{13} , R^{14} y R^{15} pueden unirse entre sí para formar un anillo.

[III-19] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-17], en el que el alcohol terciario se selecciona de terc-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-metil-3-buten -2-ol y 2-metil-1-fenil-2-propanol.

[III-20] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-19], en el que la reacción se lleva a cabo entre -5°C y 80°C .

[III-21] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-19], en el que la reacción se lleva a cabo entre 0°C y 50°C.

[III-22] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-21], en el que

- 5 R¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;
 R², R³ y R⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno;
 R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno; y
 R⁷ es un átomo de hidrógeno o metoxi.

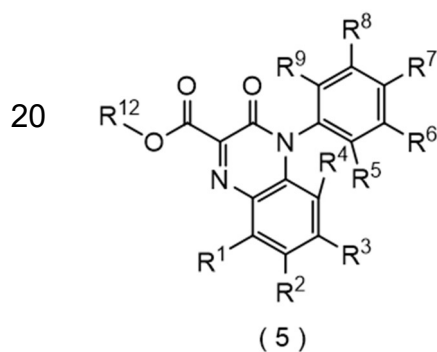
10 [III-23] El método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-21], en el que

- R¹ es un átomo de cloro;
 R², R³ y R⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno;
 R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno; y
 R⁷ es metoxi.

15 [III-24] Un método para producir un compuesto de la fórmula (5),

fórmula (5):

[Fórmula 21]



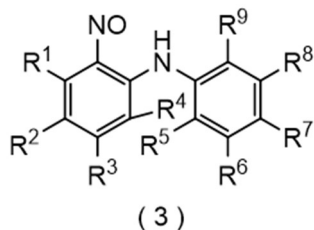
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo (C1-C4) o un alcoxi (C1-C4); y

5 R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o un alquilo (C1-C4),

el método comprende los siguientes pasos;

paso (i) obtener un compuesto de la fórmula (3) por el método de acuerdo con cualquiera de [III-1] a [III-23]:

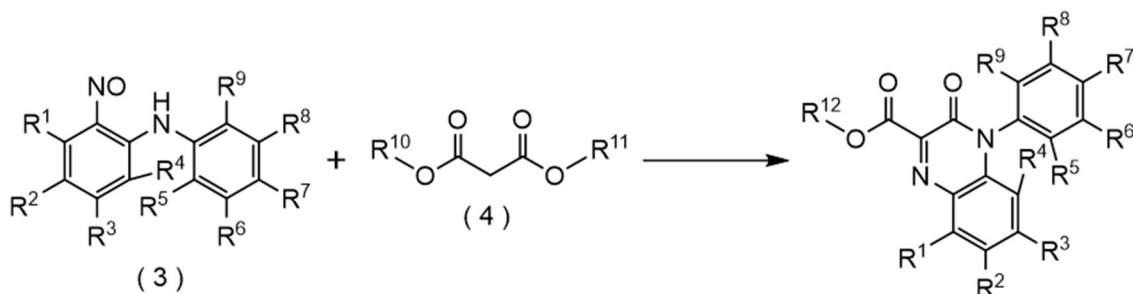
10 [Fórmula 22]



15 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente,

paso (ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (4) para obtener el compuesto de la fórmula (5):

20 [Fórmula 23]



5 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son
como se definieron anteriormente.

[III-25] El método de acuerdo con [III-24], en el que la
reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a pH 8 o más.

[III-26] El método de acuerdo con [III-24], en el que la
reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a un pH de 8 a 14.

10 [III-27] El método de acuerdo con cualquiera de [III-24] a [III-
26], en el que la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en ausencia de un
catalizador de transferencia de fase.

15 [III-28] El método de acuerdo con cualquiera de [III-24] a [III-
26], en el que la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de un
catalizador de transferencia de fase.

[III-29] El método de acuerdo con cualquiera de [III-24] a [III-
28], en el que la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo en presencia de
agua.

20 [III-30] El método de acuerdo con cualquiera de [III-24] a [III-
29], en el que

R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y

R^{12} es un átomo de hidrógeno, un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio, metilo o etilo.

[III-31] El método de acuerdo con cualquiera de [III-24] a [III-29], en el que

5 R^{10} y R^{11} son cada uno metilo o etilo; y
 R^{12} es un átomo de hidrógeno.

Efectos adecuados de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan
10 métodos novedosos para producir un compuesto de la fórmula (3) y un
compuesto de la fórmula (5), siendo los métodos preferidos
industrialmente, económicos y también ecológicos. De acuerdo con la
presente invención, se proporcionan métodos para producir un compuesto
de la fórmula (3) y un compuesto de la fórmula (5) que pueden resolver
15 una o más desventajas o problemas en la técnica convencional descrita
anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención se describirá en detalle a continuación.

Aquí, se pueden usar las siguientes abreviaturas y prefijos, y
sus significados son los siguientes:

- Me: metilo
- Et: etilo
- Pr, n-Pr y Pr-n: propilo (es decir, propilo normal)
- i-Pr y Pr-i: isopropilo
- 5 Bu, n-Bu y Bu-n: butilo (es decir, butilo normal)
- s-Bu y Bu-s: sec-butilo (es decir, butilo secundario)
- i-Bu y Bu-i: isobutilo
- t-Bu y Bu-t: terc-butilo (es decir, butilo terciario)
- Ph: fenilo
- 10 n-: normal
- s- y sec-: secundario
- i- e iso-: iso
- t- y terc-: terciario
- neo-: neo
- 15 c- y cic-: ciclo
- o-: orto
- m-: meta
- p-: para
- t-BuOH: terc-butanol
- 20 Los ejemplos de un átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Como se usa en este documento, los términos generales tales como "alquilo" se interpretan para incluir tanto cadenas lineales como cadenas ramificadas tales como butilo y terc-butilo. Por otro lado, por ejemplo, el término específico "butilo" significa "butilo normal" de cadena lineal y no significa "terc-butilo" de cadena ramificada. Los isómeros de cadena ramificada tales como "terc-butilo" se mencionan específicamente cuando se pretende.

(Ca-Cb) significa que el número de átomos de carbono es de a a b. Por ejemplo, el "(C1-C4)" de un "alquilo (C1-C4)" significa que el número de átomos de carbono del alquilo es de 1 a 4.

Un alquilo (C1-C6) significa un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo (C1-C6) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

Un alquilo (C1-C4) significa un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo (C1-C4) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo.

Un cicloalquilo (C3-C6) significa un cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del cicloalquilo (C3-C6) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un alquenilo (C2-C6) significa un alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del alquenilo (C2-C6) incluyen, entre otros, vinilo (es decir, etenilo), 1-propenilo, isopropenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo.

Un alquinilo (C2-C6) significa un alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilo (C2-C6) incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

Ejemplos de un arilo (C6-C10) son fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

Un arilo (C6-C10) alquilo (C1-C4) significa un (alquilo C1 a C4) sustituido por un arilo (C6 a C10) (aquí, el resto arilo C6 a C10 y el resto alquilo C1 a C4 tienen los mismos significados como las definiciones anteriores). Ejemplos de arilo (C6-C10) alquilo (C1-C4) incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, naftalen-1-ilmetilo y un grupo naftalen-2-ilmetilo.

Un alcoxi (C1-C4) significa alquilo (C1-C4)-O- (aquí, el resto alquilo (C1-C4) tiene el mismo significado que la definición anterior). Los

ejemplos del alcoxi (C1-C4) incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

Los ejemplos del "anillo" en la expresión "dos pueden unirse entre sí para formar un anillo" incluyen, pero no se limitan a, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno y ciclohexeno. El "anillo" puede condensarse con otro "anillo".

Como se usa en este documento, los términos no limitantes "comprende (n)/que comprende" pueden ser cada uno opcionalmente reemplazados por las expresiones limitantes "consiste (n) en/que consiste en".

Como se usa en el presente documento, la expresión "después de ... se agregan cada uno" se puede reemplazar por la expresión "después de ... se agregan por separado".

Como se ve en los Ejemplos descritos más adelante, la expresión "el alcohol terciario y la base se agregan cada uno" puede entenderse que significa, por ejemplo, que "el alcohol terciario y la base se agregan cada uno al sistema de reacción", pero esto no es interpretado como una limitación. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "después de que se agreguen el alcohol terciario y la base" puede reemplazarse por la expresión, por ejemplo, "después de que se agreguen el alcohol terciario y la base al sistema de reacción".

Como se usa en este documento, la expresión "segundo compuesto" se puede reemplazar por la expresión "otro compuesto".

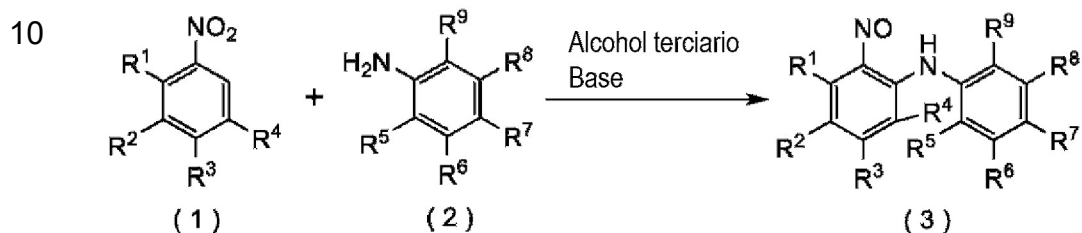
Se describirá el método de la presente invención.

(Paso (i))

5 Se describirá el paso (i).

El paso (i) es el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2) usando un alcohol terciario y una base, para producir un compuesto de la fórmula (3).

[Fórmula 24]



15 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente.

(Materia prima: compuesto de la fórmula (1), que es compuesto nitro)

20 Como materia prima en el paso (i), se usa el compuesto de la fórmula (1), que es un compuesto nitro. El compuesto de la fórmula (1) es un compuesto conocido o se puede producir a partir de un compuesto conocido de acuerdo con un método conocido.

Los ejemplos específicos del compuesto de la fórmula (1) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes;

nitrobenceno, 2-cloronitrobenceno, 3-cloronitrobenceno, 4-cloronitrobenceno, 2-fluoronitrobenceno, 3-fluoronitrobenceno y 4-fluoronitrobenceno.

En vista del rendimiento, la disponibilidad, el precio, la utilidad del producto y similares, los ejemplos específicos preferidos del compuesto de la fórmula (1) incluyen nitrobenceno y 2-cloronitrobenceno, más preferiblemente 2-cloronitrobenceno.

La cantidad del compuesto de la fórmula (1) usada puede ser una cantidad arbitraria siempre que prosiga la reacción. Sin embargo, en un aspecto, la cantidad del compuesto de la fórmula (1) (compuesto nitro) usado es, por ejemplo, 0.7 equivalentes a 2.0 equivalentes, preferiblemente 0.9 equivalentes a 1.8 equivalentes, más preferiblemente 0.9 equivalentes a 1.6 equivalentes, más preferiblemente 0.9 equivalentes a 1.5 equivalentes, y de forma particularmente preferible 1.0 a 1.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina), en vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares. Desde el mismo punto de vista que el anterior, en otro aspecto, la cantidad del compuesto de la fórmula (1) (compuesto nitro) usado es, por ejemplo, 1.0 equivalente a 2.0 equivalentes, preferiblemente 1.0 equivalente a 1.8 equivalentes, más preferiblemente 1.0 equivalente. a 1.6

equivalentes, y con especial preferencia 1.0 equivalente a 1.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina).

5 Como se usa en este documento, la definición de "el equivalente del compuesto de la fórmula (1) (compuesto nitro)" es como sigue, o el término "equivalente" se interpreta de acuerdo con los siguientes ejemplos. Por ejemplo, "1 equivalente del compuesto de la fórmula (1) (compuesto nitro) por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" significa "1 mol del compuesto de la fórmula (1) (nitrocompuesto) por 1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)". Por ejemplo, "0.5 equivalentes del compuesto de la fórmula (1) (compuesto nitro) por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" significa "0.5 moles del compuesto de la fórmula (1) (nitrocompuesto) por 1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)".

15 (Materia prima: compuesto de la fórmula general (2), que es compuesto de anilina)

Como materia prima en el paso (i), se usa el compuesto de la fórmula (2), que es un compuesto de anilina. El compuesto de la fórmula (2) es un compuesto conocido o se puede producir a partir de un compuesto conocido de acuerdo con un método conocido.

20 Los ejemplos específicos del compuesto de la fórmula (2) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes;

anilina, 4-metoxianilina (es decir, p-anisidina), 4-etoxianilina, 4-n-propoxianilina, 4-n-butoxianilina, 4-metilanilina, 4-etilanilina, 4-n-propilanilina, 4-n-butilanilina, y 4-t-butilanilina.

5 En vista del rendimiento, la utilidad del producto y/o similares, los ejemplos específicos preferidos del compuesto de la fórmula (2) incluyen anilina o 4-metoxianilina. En vista de la utilidad del producto y similares, un ejemplo específico más preferido del compuesto de la fórmula (2) es 4-metoxianilina.

10 En vista de la mejora de la economía, la reducción de la carga ambiental y similares, es aceptable el uso de una cantidad excesiva de 2-cloronitrobenceno o nitrobenceno. Por otro lado, preferiblemente se evita el uso de una cantidad excesiva de p-anisidina, pero esto no se interpreta como una limitación. Por ejemplo, estaba claro que la p-anisidina es mucho más cara en comparación con el 2-cloronitrobenceno y el
15 nitrobenceno. En el método de la patente japonesa abierta al público No. 2018-70520 (Literatura de patentes 3), se requieren 2 equivalentes o más de p-anisidina como materia prima usada en exceso. De hecho, en los ejemplos de patente japonesa abierta al público No. 2018-70520 (Literatura de patentes 3), se usan tanto como 2 equivalentes a 3 equivalentes de p-
20 anisidina. Por otra parte, en el método de la presente invención, 2 equivalentes o menos de 2-cloronitrobenceno o cloronitrobenceno son suficientes como materia prima usada en exceso. Como se muestra en los

Ejemplos descritos más adelante, incluso 1 equivalente a 1.5 equivalentes de 2-cloronitrobenceno o cloronitrobenceno proporciona un rendimiento satisfactorio.

(Base en el paso (i))

5 Los ejemplos de la base en el paso (i) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes;

hidruros de metales alcalinos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, preferiblemente hidruro de sodio e hidruro de potasio, y más preferiblemente hidruro de sodio),

10 hidruros de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidruro de calcio),

alcóxidos (por ejemplo, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, isopropóxido de litio, isopropóxido de sodio e isopropóxido de potasio, 15 preferiblemente litio terc-butóxido, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio, y más preferiblemente terc-butóxido de sodio),

metales alquílicos (por ejemplo, butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio),

20 amidas de metales alcalinos (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, diisopropilamida de litio y hexametildisilazida de potasio, preferiblemente amida de litio, amida de

sodio y amida de potasio, más preferiblemente amida de litio y amida de sodio, y más preferiblemente amida de litio), álcali metales (por ejemplo, litio metálico, sodio metálico y potasio metálico),

5 bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, N,N-dimetil-4-aminopiridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina) y

10 cualquier combinación de los mismos en una proporción arbitraria.

En vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, los ejemplos preferidos de la base en el paso (i) incluyen hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos y cualquier combinación de los mismos en una proporción arbitraria. Los ejemplos específicos preferidos de la base en el paso (i) incluyen hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, amida de litio, amida de sodio y cualquier combinación de los mismos en una proporción arbitraria, más preferiblemente hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y amida de litio. y más preferiblemente hidruro de sodio y amida de litio.

20 La base en el paso (i) puede incluir una pluralidad de compuestos. El primer compuesto es preferiblemente una base que

contiene litio. El segundo compuesto (también denominado otro compuesto) se puede seleccionar entre hidruros de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos, metales alquílicos, metales alcalinos y bases orgánicas.

5 Los ejemplos de la base que contiene litio incluyen, pero no se limitan a, hidruro de litio, amida de litio, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de litio, butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, litio metálico, hidróxido de litio, carbonato de litio y carbonato ácido de litio. Los ejemplos preferidos de la base que contiene litio son hidruro de litio, amida
10 de litio, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de litio, butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio y litio metálico, más preferiblemente hidruro de litio y amida de litio, y particularmente preferiblemente amida de litio.

El primer compuesto y el segundo compuesto se pueden usar en una proporción arbitraria. Se selecciona una proporción adecuada de
15 acuerdo con los tipos de compuestos usados. En un aspecto, por ejemplo, la relación del segundo compuesto al primer compuesto es más de 0 (cero) equivalentes y 3.0 equivalentes o menos, o más de 0 (cero) equivalentes y 2.0 equivalentes o menos, preferiblemente más de 0 (cero) equivalentes y 1.5 equivalentes o menos, muy preferiblemente más de 0 (cero)
20 equivalentes y 1.0 equivalente o menos, y más preferiblemente más de 0 (cero) equivalentes y 0.5 equivalentes o menos. En otro aspecto, por ejemplo, la relación del segundo compuesto al primer compuesto es

preferiblemente de 0.05 equivalentes a 1.5 equivalentes, muy preferiblemente de 0.1 equivalentes a 1.0 equivalente y más preferiblemente de 0.2 equivalentes a 0.5 equivalentes por 1 equivalente del primer compuesto.

5 Un ejemplo específico preferido de la combinación de la pluralidad de compuestos es dos de amida de litio e hidruro de sodio, dos de amida de litio y amida de sodio, o dos de amida de litio y terc-butóxido de sodio, en un aspecto. Aquí, "pluralidad de" significa, por ejemplo, "dos o más" y es preferiblemente "dos o tres" o "dos", más preferiblemente "dos". En otro aspecto, un ejemplo específico preferido de la combinación
10 de la pluralidad de compuestos es dos de amida de litio como primer compuesto e hidruro de sodio como segundo compuesto, dos de amida de litio como primer compuesto y amida de sodio como segundo compuesto, o dos de amida de litio como primer compuesto y terc-butóxido de sodio como segundo compuesto.
15

La forma de la base en el paso (i) puede ser cualquier forma siempre que prosiga la reacción. La forma de la base en el paso (i) puede ser seleccionada adecuadamente por los expertos en la técnica.

La cantidad de base usada en el paso (i) puede ser una cantidad
20 arbitraria siempre que prosiga la reacción. Sin embargo, en vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, cuando la base es un hidruro de metal alcalino (preferiblemente hidruro de

sodio), la cantidad de base usada en el paso (i) es, por ejemplo, usualmente 2.0 equivalentes o más, preferiblemente 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes, muy preferiblemente 2.5 equivalentes a 3.5 equivalentes, y más preferiblemente 2.5 equivalentes a 3.1 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina), en un aspecto, y, por ejemplo, preferiblemente de 2.8 equivalentes a 3.5 equivalentes, en otro aspecto.

Desde el mismo punto de vista que el anterior, cuando la base es una amida de metal alcalino (preferiblemente amida de litio), la cantidad de la base usada en el paso (i) es, por ejemplo, usualmente 2.0 equivalentes o más, preferiblemente 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes. y más preferiblemente de 2.5 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina), en un aspecto, y, por ejemplo, preferiblemente de 2.8 equivalentes a 3.5 equivalentes, en otro aspecto.

Cuando la base comprende una pluralidad de compuestos, la cantidad de la base usada (la cantidad total de los compuestos usados) en el paso (i) es, por ejemplo, usualmente 2.0 equivalentes o más, preferiblemente 2.0 equivalentes a 4.0 equivalentes, y más preferiblemente 2.5 equivalentes a 3.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina), en un aspecto, y, por ejemplo, más preferiblemente 2.8 equivalentes a 3.5 equivalentes, en otro aspecto.

Como se describió anteriormente, la definición de "el equivalente de la base" como se usa en este documento es como sigue, o el término "equivalente" se interpreta de acuerdo con los siguientes ejemplos. Por ejemplo, cuando la base es una base monovalente como hidruro de sodio (NaH) y amida de litio (LiNH_2), "1 equivalente de la base por 1
5 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" significa "1 mol de base por 1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" y "0.5 equivalentes de base por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" significa "0.5 mol de
10 la base por 1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)". Como otro ejemplo, cuando la base es una base divalente como hidruro de calcio (CaH_2), "1 equivalente de la base por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" significa "0.5 mol de la base por
1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" y "0.5
15 equivalentes de la base por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" significa "0.25 mol de la base por 1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)".

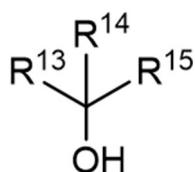
Puede añadirse inmediatamente a la reacción una cantidad predeterminada de la base usada. Como alternativa, la base puede añadirse
20 en una pluralidad de porciones o goteando.

(Alcohol terciario en el paso (i))

El alcohol terciario en el paso (i) incluye un compuesto de la fórmula (6).

[Fórmula 25]

5



10 (6)

en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un alquilo (C1-C6), un cicloalquilo (C3-C6), un alquenilo (C2-C6), un alquinilo (C2-C6), un arilo (C6-C10), o un arilo (C6-C10) alquilo (C1-C4), y dos seleccionados de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ pueden unirse entre sí para formar un anillo.

15

Los ejemplos del alcohol terciario en el paso (i) incluyen, pero no se limitan a, terc-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-metil-2-pentanol, 3-metil-3-pentanol, 3-etil- 3-pentanol, 2-metil-3-buten-2-ol, 2-metil-3-butin-2-ol, 1-metilciclopentanol, 1-etilciclopentanol, 1-propilciclopentanol, 1-metilciclohexanol, 1-etilciclohexanol, 1-propilciclopentanol, 2-metiladamantanol, 3-fenil-3-pentanol, 2-fenil-2-butanol, 2-metil-1-fenil-2-propanol, 2-metil-1-fenil-2-butanol, 3-bencil-3-

20

hexanol, 2- α -naftil-2-propanol y 2-metil-1- β -naftil-2-propanol, preferiblemente terc-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-metil-2-pentanol, 3-metil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-3-buten-2-ol y 2-metil-1-fenil-2-propanol, y más preferiblemente terc-butanol, 2-metil-2-butanol, 2-metil-3-buten-2-ol y 2-metil-1-fenil-2-propanol. Estos alcoholes terciarios se pueden usar solos o en combinación de dos o más en una proporción arbitraria. "terc-butanol" también se denomina "alcohol terc-butílico".

La cantidad de alcohol terciario usada en el paso (i) puede ser una cantidad arbitraria siempre que prosiga la reacción. Sin embargo, en vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, cuando la base es un hidruro de metal alcalino (preferiblemente hidruro de sodio), la cantidad de alcohol terciario usada en el paso (i) es, por ejemplo, 0.3 equivalentes o más, preferentemente 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes, más preferentemente 0.4 equivalentes a 2.1 equivalentes, más preferentemente 0.5 equivalentes a 2.0 equivalentes y más preferentemente 0.5 equivalentes a 1.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (anilina compuesto), en un aspecto, y preferiblemente 0.4 equivalentes a 3.2 equivalentes, más preferiblemente 0.9 equivalentes a 2.1 equivalentes, y más preferiblemente 1.0 equivalente a 2.0 equivalentes en otro aspecto.

Desde el mismo punto de vista que el anterior, cuando la base es una amida de metal alcalino (preferiblemente amida de litio), la cantidad de alcohol terciario usada en el paso (i) es, por ejemplo, 0.3 equivalentes o más, preferiblemente 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes, más preferiblemente de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes, más preferiblemente de 0.5 equivalentes a 2.0 equivalentes, y más preferiblemente de 0.5 equivalentes a 1.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina), en un aspecto, y preferiblemente 0.4 equivalentes a 1.1 equivalentes en otro aspecto.

Cuando la base comprende una pluralidad de compuestos, la cantidad de alcohol terciario usada en el paso (i) es, por ejemplo, 0.3 equivalentes o más, preferiblemente de 0.3 equivalentes a 4.0 equivalentes y más preferiblemente de 0.3 equivalentes a 2.5 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina), en un aspecto, y, por ejemplo, 0.5 equivalentes a 2.5 equivalentes, preferiblemente 0.5 equivalentes a 2.0 equivalentes, y más preferiblemente 0.5 equivalentes a 1.5 equivalentes, en otro aspecto.

Como se describió anteriormente, la definición de "el equivalente del alcohol terciario" como se usa en este documento es como sigue, o el término "equivalente" se interpreta de acuerdo con los siguientes ejemplos. Por ejemplo, "1 equivalente de terc-butanol por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)"

significa "1 mol de terc-butanol por 1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)". Por ejemplo, "0.5 equivalentes de terc-butanol por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)" significa "0.5 moles de terc-butanol por 1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina)".

Puede añadirse inmediatamente a la reacción una cantidad predeterminada del alcohol terciario usado. Como alternativa, el alcohol terciario puede añadirse en una pluralidad de porciones o goteando.

(Solvente en el paso (i))

En vista del suave progreso de la reacción y similares, la reacción en el paso (i) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un solvente. Los ejemplos del solvente en el paso (i) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes; derivados de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y diclorobenceno), hidrocarburos alifáticos halogenados (por ejemplo, diclorometano y 1,2-dicloroetano), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ciclopentil metílico (CPME), tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, monoglimala y diglimala), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP)), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO)) y cualquier combinación de los mismos en una proporción arbitraria.

El solvente del paso (i) puede ser cualquier solvente siempre que prosiga la reacción del paso (i). Sin embargo, en vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, los ejemplos preferidos del solvente en el paso (i) incluyen tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF) y cualquier combinación de los mismos en una proporción arbitraria, más preferiblemente tolueno, xileno, clorobenceno y diclorobenceno, más preferiblemente tolueno y xileno, y más preferiblemente tolueno.

La cantidad de solvente usada en el paso (i) puede ser una cantidad arbitraria siempre que el sistema de reacción pueda agitarse suficientemente. En vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, un intervalo ejemplar es 10 L (litros) o menos, preferiblemente de 0.1 a 10 L, más preferiblemente de 0.1 a 5 L, y más preferiblemente de 0.5 a 5 L por 1 mol del compuesto de la fórmula (2) (compuesto de anilina).

(Temperatura de reacción en el paso (i))

En vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, cuando la base es un hidruro de metal alcalino (preferiblemente hidruro de sodio), la temperatura de reacción en el paso (i) es, por ejemplo, -5°C (menos 5°C) a 80°C, preferiblemente -5°C a 50°C, muy preferiblemente 0°C a 50°C, y más preferiblemente 0°C

a 40°C, en un aspecto, y, por ejemplo, 0°C a 50°C °C a 80°C, preferiblemente 10°C a 80°C, muy preferiblemente 20°C a 70°C, más preferiblemente 20°C a 40°C, y lo más preferiblemente 25°C a 35°C, en otro aspecto.

5 Desde el mismo punto de vista que el anterior, cuando la base es una amida de metal alcalino (preferiblemente amida de litio), la temperatura de reacción en el paso (i) es, por ejemplo, -5°C (menos 5°C) a 80°C, preferiblemente de -5°C a 50°C, muy preferiblemente de 0°C a 50°C, y más preferiblemente de 0°C a 40°C, en un aspecto y, por ejemplo,
10 -20°C (menos 20°C) a 60°C, preferiblemente de -10°C a 40°C, muy preferiblemente de 0°C a 30°C, y más preferiblemente de 0°C a 15°C, en otro aspecto.

Cuando la base comprende una pluralidad de compuestos, la temperatura de reacción en el paso (i) es, por ejemplo, -5°C (menos 5°C) a 80°C, preferiblemente -5°C a 50°C, muy preferiblemente 0°C °C a 50°C,
15 y más preferiblemente 0°C a 40°C en un aspecto, y es, por ejemplo, 0°C a 80°C, más preferiblemente 0°C a 60°C, más preferiblemente 10°C a 80°C, más preferiblemente 20°C a 70°C, más preferiblemente 20°C a 40°C, y lo más preferiblemente 25°C a 35°C en otro aspecto. Es, por ejemplo, -20°C
20 (menos 20°C) a 60°C, preferiblemente -10°C a 40°C, muy preferiblemente 0°C a 30°C, y más preferiblemente 0°C a 15°C en otro aspecto más.

(Tiempo de reacción en el paso (i))

El tiempo de reacción en el paso (i) no está particularmente limitado. Sin embargo, en vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, el tiempo de reacción es, por ejemplo, de 0.1 h a 48 h, preferiblemente de 1 h a 48 h, muy preferiblemente de 1 h a 36 h, y más preferiblemente de 1 h a 24 h.

El compuesto de la fórmula (3) se puede usar como materia prima en el paso (ii). El compuesto de la fórmula (3) puede aislarse y usarse en el siguiente paso, purificarse más y usarse en el siguiente paso, o usarse en el siguiente paso sin aislamiento, siempre que prosiga la reacción en el paso (ii). Además, una vez completada la reacción en el paso (i), se puede usar ácido clorhídrico o ácido acético, por ejemplo, para el postratamiento en el paso (i). Además, una vez completada la reacción en el paso (i), se puede soplar un gas inerte como nitrógeno en la solución para eliminar los subproductos (como tratamiento posterior en el paso (i)). La eliminación de los subproductos se puede llevar a cabo a presión reducida. Los ejemplos de subproductos incluyen amoníaco.

(Producto en el Paso (i); Compuesto de la fórmula (3), que es Compuesto Nitroso)

Los ejemplos específicos del compuesto de la fórmula (3) obtenido en el paso (i) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina,

N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina, y

3-cloro-2-nitroso-N-fenilnilina.

En vista de la utilidad del producto y similares, los ejemplos
específicos preferidos del compuesto de la fórmula (3) incluyen los
siguientes;

5 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina y
 N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina.

Desde el mismo punto de vista que el anterior, un ejemplo
específico preferido del compuesto de la fórmula (3) es el siguiente;

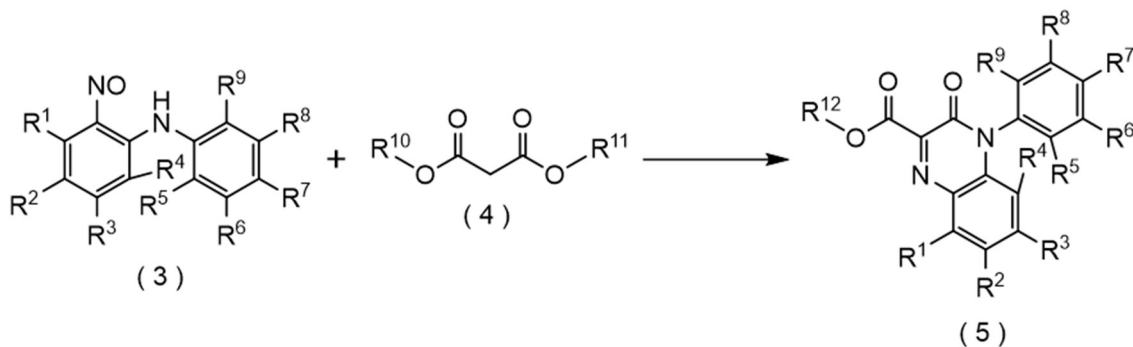
3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina.

10 (Paso (ii))

Se describirá el paso (ii).

El paso (ii) es el paso de hacer reaccionar el compuesto de la
fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (4) para producir un compuesto
de la fórmula (5).

15 [Fórmula 26]



20

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ y R^{12} son
como se definieron anteriormente.

(Materia prima; Compuesto de diéster de ácido malónico)

5 Como materia prima en el paso (ii), se usa el compuesto de la fórmula (4), que es un compuesto de diéster de ácido malónico. El compuesto de la fórmula (4) es un compuesto conocido o se puede producir a partir de un compuesto conocido de acuerdo con un método conocido.

Los ejemplos del compuesto de la fórmula (4) incluyen, pero no se limitan a, malonato de dimetilo, malonato de dietilo, malonato de dipropilo, malonato de diisopropilo, malonato de dibutilo, malonato de diisobutilo y malonato de di-t-butilo, preferiblemente malonato de dimetilo y malonato de dietilo.

10

La cantidad del compuesto de la fórmula (4) usada puede ser una cantidad arbitraria siempre que prosiga la reacción. Los expertos en la técnica pueden ajustar adecuadamente la cantidad del compuesto de la fórmula (4) usado. Sin embargo, en vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, la cantidad del compuesto de la fórmula (4) usado es de 1.0 mol a 3.0 mol, preferiblemente de 1.0 mol a 2.0 mol y más preferiblemente de 1.0 mol a 1.5 mol por 1 mol del compuesto de la fórmula (3) (compuesto nitroso).

15

(Condiciones en el paso (ii))

20 La reacción en el paso (ii) se lleva a cabo preferiblemente en condiciones básicas. En un aspecto, la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo normalmente a pH 9 o más, preferiblemente pH 9 a pH 20, y más

preferiblemente pH 9 a pH 14. En otro aspecto, la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a pH 8 o más, preferiblemente pH 8 a pH 20. y más preferiblemente pH 8 a pH 14. En otro aspecto más, la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo a pH 8 a pH 12. preferiblemente pH 9 a pH 12. y más preferiblemente pH 10 a pH 12. Por lo tanto, el pH puede ajustarse antes de la reacción en el paso (ii). Para el ajuste del pH, se usa una sustancia ácida y, por ejemplo, se pueden usar ácido acético y ácido clorhídrico. La cantidad de ácido usada es una cantidad con la que se obtiene el pH deseado. Por lo tanto, los expertos en la técnica pueden ajustar adecuadamente la cantidad de ácido usado. Además, la reacción del paso (ii) se puede llevar a cabo en presencia de una base. La base usada en el paso (ii) puede ser cualquier base siempre que prosiga la reacción.

Los ejemplos de la base en el paso (ii) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes;

hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio),

hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario),

carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio),

carbonatos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de bario),

hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio e hidrogenocarbonato de sodio),

hidrogenocarbonatos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidrogenocarbonato de calcio), y

5 bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina y N,N-dimetil-4-aminopiridina).

10 En vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, los ejemplos específicos preferidos de la base en el paso (ii) incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y trietilamina.

15 Estas bases en el paso (ii) se pueden usar solas o en combinación de dos o más en una proporción arbitraria. La forma de la base en el paso (ii) puede ser cualquier forma siempre que prosiga la reacción. Los expertos en la técnica pueden seleccionar adecuadamente la forma de la base en el paso (ii).

20 La cantidad de base usada en el paso (ii) puede ser una cantidad arbitraria siempre que prosiga la reacción. Sin embargo, en vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, la cantidad de base usada en el paso (ii) es, por ejemplo, normalmente 1 equivalente o más, preferiblemente 1 equivalente a 20

equivalentes, más preferiblemente 1 equivalente a 15 equivalentes, y más preferiblemente 1 equivalente a 10 equivalentes por 1 equivalente del compuesto de la fórmula (3) (compuesto nitroso). Sin embargo, los expertos en la técnica pueden ajustar adecuadamente la cantidad de base usada en el paso (ii).

La reacción en el paso (ii) se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase. Los expertos en la técnica pueden determinar adecuadamente si se usa o no un catalizador de transferencia de fase. Los ejemplos del catalizador de transferencia de fase incluyen, entre otros, sales de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y cloruro de trimetilbencilamonio), sales de fosfonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetraoctilfosfonio y bromuro de tetrafenilfosfonio) y éteres corona (por ejemplo, 12-corona-4, 15-corona-5 y 18-corona-6).

Cuando se usa un catalizador de transferencia de fase en el paso (ii), la cantidad de catalizador de transferencia de fase usada en el paso (ii) es, por ejemplo, normalmente de 0.001 mol a 0.5 mol, preferiblemente de 0.005 mol a 0.3 mol, por 1 mol de la compuesto de la fórmula (3) (compuesto nitroso).

(Agua en el paso (ii))

La reacción en el paso (ii) se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de agua. Sin embargo, la reacción en el paso (ii) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de agua. La cantidad de agua usada en el paso (ii) es, por ejemplo, normalmente de 0.5 mol a 10.0 mol, preferiblemente de 1.0 mol a 5.0 mol, por 1 mol del compuesto de la fórmula (3) (compuesto nitroso). Puede añadirse agua sola o derivada del ácido clorhídrico usado en el ajuste de pH anterior.

(Solvente en el paso (ii))

En vista del suave progreso de la reacción y similares, la reacción en el paso (i) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un solvente. El solvente, la cantidad de solvente usado y similares en el paso (ii) pueden ser los mismos que los del paso (ii). Además, puede haber agua.

(Temperatura de reacción en el paso (ii))

La temperatura de reacción en el paso (ii) no está particularmente limitada. Sin embargo, en vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia económica y similares, la temperatura de reacción es, por ejemplo, de -10°C a 80°C, preferiblemente de 0°C a 60°C, más preferiblemente de 0°C a 30°C, y más preferiblemente de 0°C a 20°C.

(Tiempo de reacción en el paso (ii))

El tiempo de reacción en el paso (ii) no está particularmente limitado. En vista del rendimiento, supresión de subproductos, eficiencia

económica y similares, el tiempo de reacción es, por ejemplo, de 0.1 h a 48 h, preferiblemente de 0.1 h a 24 h, y más preferiblemente de 0.5 h a 15 h.

(Post-Tratamiento y Purificación)

5 Se puede llevar a cabo la producción de un carboxilato con una base o una sal y/o la producción de un ácido carboxílico libre con un ácido. Por ejemplo, se pueden llevar a cabo operaciones como la extracción del producto con agua, la extracción del producto con un solvente orgánico, la precipitación de cristales con un ácido y la precipitación de cristales con una base. Por ejemplo, una solución acuosa que incluye el carboxilato de sodio o carboxilato de litio objetivo, o similares, puede tratarse con un ácido para precipitar cristales del ácido carboxílico libre objetivo. El carboxilato de sodio o carboxilato de litio objetivo se puede extraer con agua. Una solución de solvente orgánico que incluye el ácido carboxílico libre objetivo, o similar, puede tratarse con una base para precipitar cristales del carboxilato de sodio o carboxilato de litio objetivo. Una solución acuosa que incluye el carboxilato de sodio o carboxilato de litio objetivo, o similares, puede tratarse con una sal de potasio o sal de calcio para precipitar cristales del carboxilato de potasio o carboxilato de calcio. El ácido carboxílico libre objetivo se puede extraer con un solvente orgánico.

10

15

20

Además, en algunos casos, el carboxilato de sodio o carboxilato de litio objetivo o el ácido carboxílico libre objetivo, o una solución acuosa o una solución de solvente orgánico del mismo pueden lavarse con agua o un solvente orgánico o cualquier solvente mixto de los mismos en una proporción arbitraria adecuadamente seleccionada. Además, en algunos casos, se puede llevar a cabo la recuperación del solvente. Por ejemplo, se puede recuperar el solvente usado en la reacción y se puede recuperar el solvente usado en el postratamiento y la purificación.

(Producto en el Paso (ii); Compuesto de la fórmula (5), que es Compuesto de Quinoxalina)

Los ejemplos específicos del compuesto de la fórmula (5) obtenido en el paso (ii) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes;

ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(4-etoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(4-propoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(4-isopropoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(4-butoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(4-t-butoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

5 ácido 5-cloro-1-(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(4-etilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

10 ácido 5-cloro-1-(4-propilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(4-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(4-butilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

15 ácido 5-cloro-1-(4-t-butilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-fenil-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

20 ácido 1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

ácido 1-(4-etoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

- ácido 1-(4-propoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- ácido 1-(4-isopropoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- 5 ácido 1-(4-butoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- ácido 1-(4-t-butoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- ácido 1-(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- 10 ácido 1-(4-etilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- ácido 1-(4-propilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- 15 ácido 1-(4-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- ácido 1-(4-butilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- ácido 1-(4-t-butilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- 20 ácido 1-fenil-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,
- y

sales de potasio, sales de sodio, sales de litio, ésteres metílicos y ésteres etílicos de los mismos.

En vista de la utilidad del producto y similares, los ejemplos específicos preferidos del compuesto de la fórmula (5) incluyen los siguientes;

5

ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico y

ácido 1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico,

10

más preferiblemente ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico.

Ejemplos

15

La presente invención se describirá con más detalle mediante los siguientes Ejemplos, pero la presente invención no está limitada por estos Ejemplos de ninguna manera.

Como se usa en este documento, la temperatura ambiente es de 10°C a 35°C.

20

Aquí, para la medición de las propiedades físicas y el rendimiento en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, se puede usar el siguiente equipo. Además, los productos obtenidos en la presente

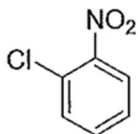
invención son compuestos conocidos, y se identificaron y cuantificaron mediante métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica.

Medición de pH; tipo: HM-20P o HM-30P (fabricado por DKK-TOA CORPORATION) como indicador de concentración de iones de hidrógeno de tipo electrodo de vidrio, y modelo: 3200I (fabricado por Agilent Technologies Japan, Ltd.) como medidor electroquímico.

Análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); tipo: LC-2010A HT (fabricado por SHIMADZU CORPORATION).

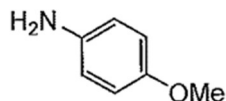
"OCNB" significa "2-cloronitrobenceno" como se muestra a continuación.

[Fórmula 27]



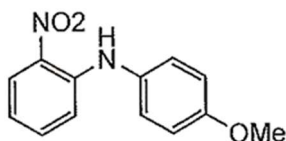
"p-A" significa "p-anisidina" como se muestra a continuación.

[Fórmula 28]



"MNA" significa "N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina" como se muestra a continuación.

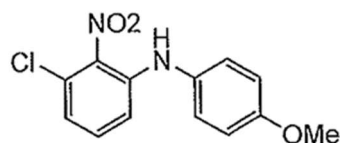
[Fórmula 29]



"CMNA" significa "3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitroanilina"

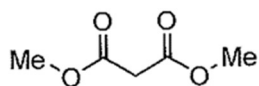
5 como se muestra a continuación.

[Fórmula 30]



10 "DMM" significa "malonato de dimetilo" como se muestra a continuación.

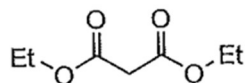
[Fórmula 31]



15

"DEM" significa "malonato de dietilo" como se muestra a continuación.

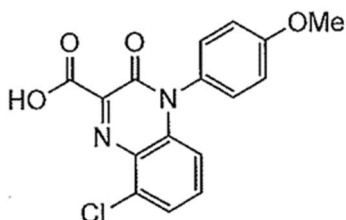
[Fórmula 32]



20

"CAQ" significa "ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico" como se muestra a continuación.

[Fórmula 33]

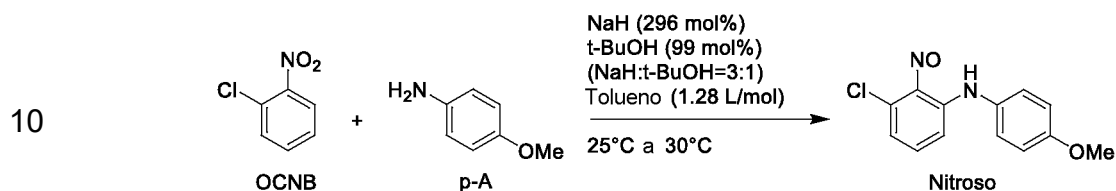


5

Ejemplo 1

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 34]



10

15

20

Se suspendió hidruro de sodio (pureza: 65.1%, líquido dispersado en parafina, 5.5 g, 149.2 mmol, 296% en moles) en tolueno (28.0 g, 0.64 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución de tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol, 99% en moles) a una temperatura interna de 55 a 60°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se enfrió a 25 a 30°C y se disolvió una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en moles) y 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) en el mismo durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

5 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 50.7%,

OCNB (materia prima): 0.6%,

p-anisidina (materia prima): 0.1%

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 31.1%,

10 CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 2.4%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

15 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 53.5% (rendimiento),

OCNB (materia prima): 0.8% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 25.0%.

20 Ejemplos 2 a 4

Se llevaron a cabo una reacción y un análisis de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la cantidad de terc-butanol se

cambió como se muestra en la Tabla 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Además, los resultados del Ejemplo 1 también se resumen en la Tabla 1.

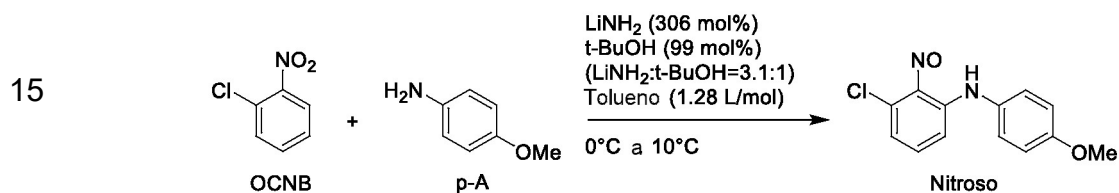
[Tabla 1]

Ejemplo No	Base	Base (equivalentes)	t-BuOH (equivalentes)	% de área de HPLC (254 nm)					Rendimiento (%)		
				Producto objetivo	OCNB	p-Anisidina	MNA	CMNA	Producto objetivo	OCNB	MNA
1	NaH	3.0	1.0	50.7	0.6	0.1	31.1	2.4	53.5	0.8	25.0
2	NaH	3.0	0.5	48.5	1.2	0.2	31.9	1.9	49.6	2.1	24.8
3	NaH	3.0	2.0	55.9	3.0	0.4	26.1	1.8	50.2	5.2	17.8
4	NaH	3.0	3.1	49.7	6.8	0.9	25.9	2.2	48.2	19.7	17.0

Ejemplo 5

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 35]



Se suspendió amida de litio (pureza: 95.0%, 3.72 g, 153.9 mmol, 306% en moles) en tolueno (28.0 g, 0.64 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución de tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) de terc-butanol (3.7 g, 49.9 mmol, 99% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma

temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y se disolvió una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en moles) y 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) se vertieron en el mismo durante 1 h. La
5 mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
10 objetivo): 67.6%,

OCNB (materia prima): 11.2%,

p-anisidina (materia prima): 1.7%

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 6.6%,

15 CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 3.0%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

20 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 74.9% (rendimiento),

OCNB (materia prima): 4.3% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 2.8%.

Ejemplos 6 a 10

Se llevaron a cabo una reacción y un análisis de la misma manera que en el Ejemplo 5, excepto que la cantidad de amida de litio y la cantidad de terc-butanol se cambiaron como se muestra en la Tabla 2. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Además, los resultados del Ejemplo 5 también se resumen en la Tabla 2. Se ve que el rendimiento aumenta ajustando adecuadamente las cantidades de base y terc-butanol usadas.

[Tabla 2]

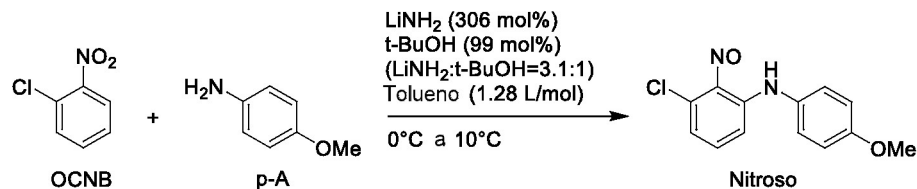
Ejemplo No	Base	Base (equivalentes)	t-BuOH (equivalentes)	% de área de HPLC (254 nm)					Rendimiento (%)		
				Producto objetivo	OCNB	p-Anisidina	MNA	CMNA	Producto objetivo	OCNB	MNA
5	LiNH ₂	3.1	1.0	67.6	11.2	1.7	6.6	3.0	74.9	4.3	2.8
6	LiNH ₂	3.1	0.5	70.5	2.5	0.1	12.4	3.6	71.9	1.0	7.7
7	LiNH ₂	3.1	1.5	67.5	13.1	1.8	6.4	3.4	56.1	29.5	2.1
8	LiNH ₂	3.1	2.0	68.5	20.6	3.6	2.4	1.7	49.2	40.6	N.D
9	LiNH ₂	3.1	2.5	64.2	27.0	3.9	0.9	0.8	41.9	55.3	N.D
10	LiNH ₂	2.6	0.5	69.0	2.8	0.5	11.5	4.4	51.6	24.1	2.5

N.D = No detectado

Ejemplo 11

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 36]



Se suspendió amida de litio (pureza: 95.0%, 3.72 g, 153.9
5 mmol, 306% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de
gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución de tolueno (2.0 g, 0.05
L/mol) de terc-butanol (3.7 g, 49.9 mmol, 99% en moles) a una temperatura
interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma
temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma
10 temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1
mmol, 100% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se
añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en
moles) disuelta en tolueno (42.0 g, 0.96 L/mol) durante 3 h. La mezcla se
agitó a la misma temperatura durante 20 h.

15 Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254
nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de
reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 80.9%,
20 OCNB (materia prima): 1.1%,
p-anisidina (materia prima): 0.2%

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 5.2%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 3.4%.

5 La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 75.0% (rendimiento),

10 OCNB (materia prima): traza (tasa de recuperación),

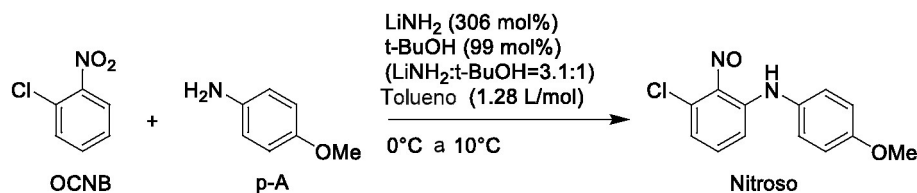
MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 1.9%.

Ejemplo 12

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 37]

15



20 Se suspendió amida de litio (pureza: 95.0%, 3.72 g, 153.9 mmol, 306% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución de tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (3.7 g, 49.9 mmol, 99% en moles) a una temperatura

interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (11.8 g, 74.9 mmol, 149% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se
5 añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.0 g, 0.96 L/mol) durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de
10 reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 73.5%,

OCNB (materia prima): 14.4%,

p-anisidina (materia prima): 0.3%

15 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 3.3%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 2.1%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la
20 curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 84.1% (rendimiento),

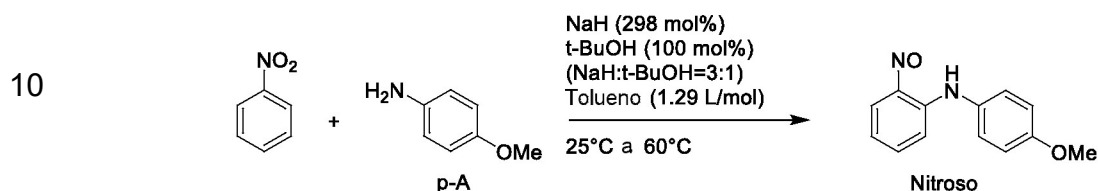
OCNB (materia prima): 48.0% (tasa de recuperación),

5 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 1.1%.

Ejemplo 13

Producción de N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 38]



Se suspendió hidruro de sodio (pureza: 65.1%, dispersión de
parafina líquida, 5.5 g, 149.2 mmol, 298% en moles) en tolueno (28.0 g,
15 0.65 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Una solución de tolueno (14.0
g, 0.32 L/mol) de terc-butanol (3.7 g, 49.9 mmol, 100% en moles) se vertió
en ella a una temperatura interna de 55°C a 60°C durante 30 min, y luego
la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura
interna se enfrió a 25 a 30°C y una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.0
20 mmol, 100% en moles) y nitrobenzeno (6.2 g, 50.0 mmol, 100% en moles)
en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) se goteó en el mismo durante 1 h. La
mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

5 N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo):
56.1%,
nitrobenceno (materia prima): 20.8%,
p-anisidina (materia prima): 0.7%.

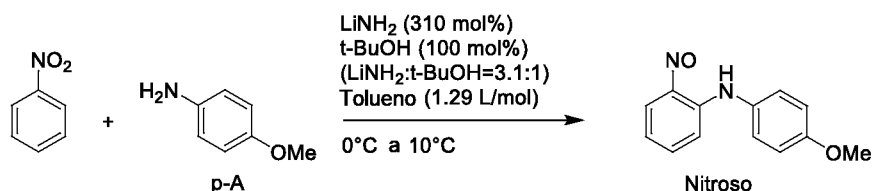
La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y
10 similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo):
51.3% (rendimiento),
nitrobenceno (materia prima): 18.4% (tasa de recuperación).

Ejemplo 14

15 Producción de N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 39]



20

Se suspendió amida de litio (pureza: 95.0%, 3.75 g, 155.2 mmol, 310% en moles) en tolueno (28.1 g, 0.65 L/mol) bajo un flujo de

gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución de tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.0 mmol, 100% mol) y nitrobencono (6.2 g, 50.0 mmol, 100% mol) en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) se añadió al mismo durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 55.1%,

nitrobencono (materia prima): 12.7%,

p-anisidina (materia prima): 0.5%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 44.6% (rendimiento),

nitrobencono (materia prima): 30.3% (tasa de recuperación).

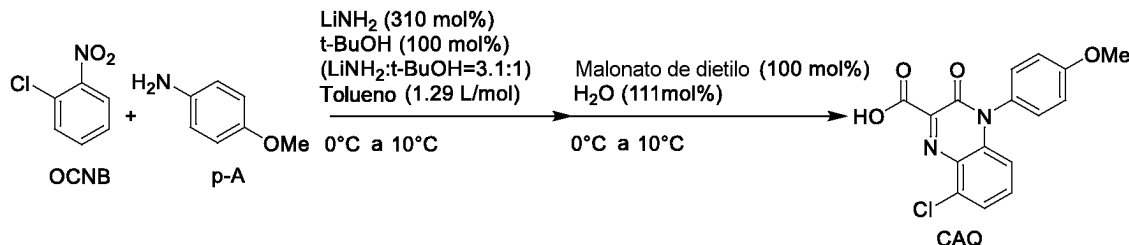
De acuerdo con los Ejemplos 1 a 14. el compuesto nitroso objetivo se puede obtener sin requerir una temperatura extremadamente baja. Además, de acuerdo con los ejemplos 1 a 14. se puede reducir la cantidad de compuesto de anilina, una materia prima, usada.

5 Ejemplo 15

Producción de ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico

[Fórmula 40]

10



15

Paso (i)

20

Se suspendió amida de litio (pureza: 95.0%, 7.50 g, 310.3 mmol, 311% en moles) en tolueno (56.1 g, 0.65 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución de tolueno (28.0 g, 0.32 L/mol) de terc-butanol (7.4 g, 99.8 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió por goteo una solución de p-anisidina (12.3 g, 99.9 mmol, 100% en moles) y 2-cloronitrobenceno

(15.8 g, 100.3 mmol, 100% en moles) disuelto en tolueno (28.0 g, 0.32 L/mol) durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h. Se obtuvo una mezcla de reacción que incluía el intermedio objetivo 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina.

5 Paso (ii)

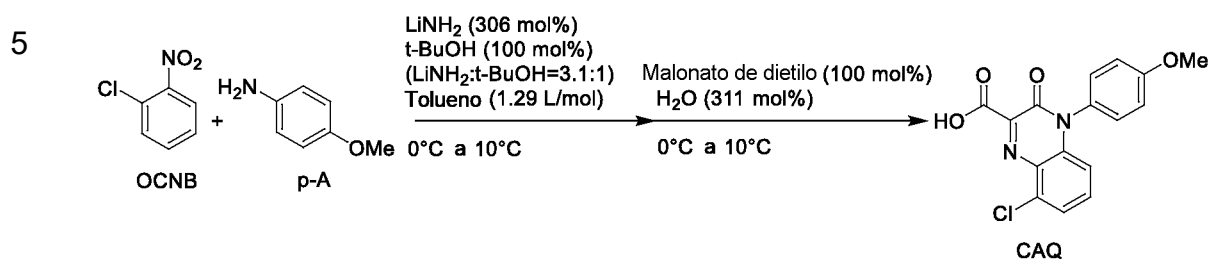
Se vertió agua (1.8 g, 99.9 mmol, 100% en moles (con base en p-anisidina)) en la mezcla de reacción obtenida en el paso (i) anterior a una temperatura interna de 0 a 10°C. Luego se añadió por goteo malonato de dietilo (16.0 g, 99.9 mmol, 100% en moles (con base en p-anisidina) a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió agua (0.2 g) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h.

Se añadió por goteo ácido clorhídrico al 4% (231.8 g) para ajustar el pH de la solución a 9.5. La temperatura interna se aumentó de 35 a 40°C y la mezcla se dividió en tolueno y agua. Se eliminó la fase de tolueno. La fase acuosa obtenida se lavó con tolueno (43.5 g × dos veces) y luego se vertió ácido clorhídrico al 35% (31.9 g) en la fase acuosa a una temperatura interna de 25 a 30°. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se filtraron los cristales. Los cristales se lavaron con tolueno (19.8 g) y agua (25.0 g). Los cristales obtenidos se secaron para obtener ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico (21.1 g, pureza 96.4%, rendimiento 61.4%) como producto objetivo.

Ejemplo 16

Producción de ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico

[Fórmula 41]



Paso (i)

10 Se suspendió amida de litio (pureza: 95.0%, 3.7 g, 153.1 mmol, 306% en moles) en tolueno (28.0 g, 0.65 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (11.0 g, 0.25 L/mol) de terc-butanol (3.7 g, 49.9 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla

15 a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) disuelto en tolueno (3.0 g, 0.1 L/mol) y luego se añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.0 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (14.0 g, 0.3 L/mol) durante 1 h. La

20 mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h. Se obtuvo una mezcla de reacción que incluía el intermedio objetivo 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina.

Paso (ii)

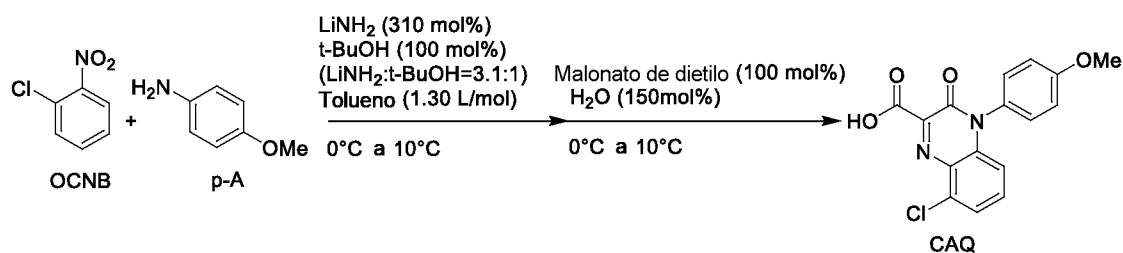
La temperatura interna se mantuvo entre 0 y 10°C y se vertió agua (2.8 g, 155.4 mmol, 311% en moles (con base en p-anisidina)) en la mezcla de reacción obtenida en el paso (i) anterior durante 15 min. A
5 continuación, se añadió por goteo malonato de dietilo (8.0 g, 50.0 mmol, 100% en moles (con base en p-anisidina)) a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h.

Se añadió por goteo ácido clorhídrico al 4% (94.0 g) durante 1 h para ajustar el pH a 8.3. La temperatura interna se aumentó de 35 a
10 40°C, se añadió agua (5.0 g) y luego la mezcla se dividió en tolueno y agua. Se eliminó la fase de tolueno. La fase acuosa obtenida se lavó con tolueno (21.8 g dos veces) y luego se vertió ácido clorhídrico al 35% (10.4 g) en la fase acuosa a una temperatura interna de 20 a 30° durante 1 h. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se filtraron los cristales. Los cristales se
15 lavaron secuencialmente con tolueno (9.9 g) y agua (12.5 g). Los cristales obtenidos se secaron para obtener ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico (11.0 g, pureza 95.7%, rendimiento 66.5%) como producto objetivo.

Ejemplo 17

20 Producción de ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico

[Fórmula 42]



5 Paso (i)

Se suspendió amida de litio (pureza: 95.0%, 7.5 g, 310.3 mmol, 311% en moles) en tolueno (20.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (4.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (7.4 g, 99.8 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (23.6 g, 149.8 mmol, 150% en moles) disuelto en tolueno (4.0 g, 0.05 L/mol) y luego se añadió por goteo una solución de p-anisidina (12.3 g, 99.9 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (84.4 g, 0.97 L/mol) durante 3 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h. Luego, se burbujeó nitrógeno en la solución de reacción durante 8 h para eliminar el amoníaco. Se obtuvo una mezcla de reacción que incluía el intermedio objetivo 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina.

20 Paso (ii)

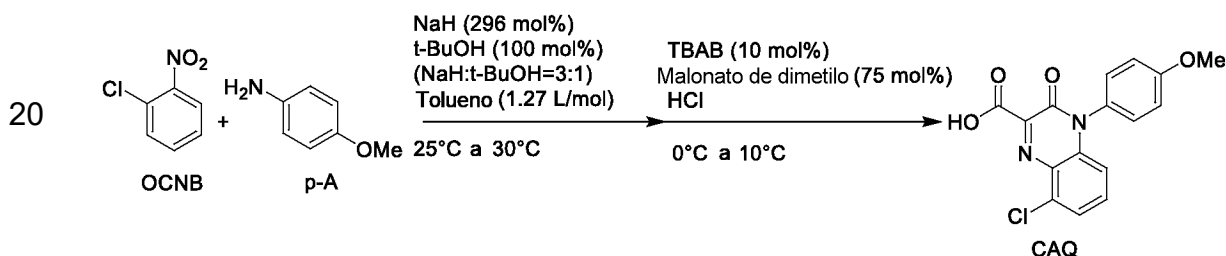
La temperatura interna se mantuvo entre 0 y 10°C y se añadió agua (2.3 g, 149.9 mmol, 150% en moles (con base en p-anisidina)) a la

mezcla de reacción obtenida en el paso (i) anterior. Luego se añadió por goteo malonato de dietilo (16.0 g, 99.9 mmol, 100% en moles (con base en p-anisidina)) a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 h. Se añadió por goteo ácido clorhídrico al 4% durante 1 h para ajustar el pH a 8.1. La temperatura interna se aumentó de 35 a 40°C, se añadió agua (5.0 g) y luego la mezcla se dividió en tolueno y agua. Se eliminó la fase de tolueno. La fase acuosa obtenida se lavó con tolueno (43.5 g × dos veces) y luego se vertió ácido clorhídrico al 35% (20.8 g) en la fase acuosa a una temperatura interna de 20 a 30°C durante 1 h. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se filtraron los cristales. Los cristales se lavaron secuencialmente con tolueno (19.8 g) y agua (25.0 g). Los cristales obtenidos se secaron para obtener ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico (25.40 g, pureza 98.0%, rendimiento 75.3%) como producto objetivo.

Ejemplo 18

Producción de ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico

[Fórmula 43]



Se suspendió hidruro de sodio (pureza: 65.1%, disperso en parafina líquida, 10.9 g, 295.7 mmol, 296% en moles) en tolueno (56.1 g, 0.65 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (27.0 g, 0.31 L/mol) de terc-butanol (7.4 g, 99.8 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 55 a 60°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se enfrió a 25 a 30°C y una solución de 2-cloronitrobenceno (16.5 g, 104.7 mmol, 105% en moles) y p-anisidina (12.3 g, 99.9 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (27.0 g, 0.31 L/mol) se goteó en el mismo durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se obtuvo una mezcla de reacción que incluía el intermedio objetivo 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina.

Paso (ii)

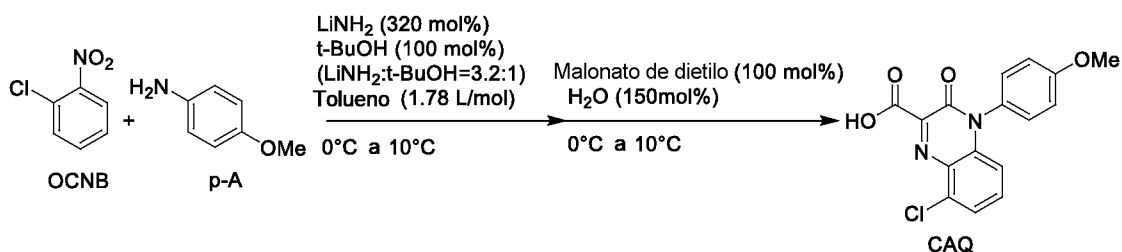
La temperatura interna se enfrió de 0°C a 10°C y luego se vertió ácido clorhídrico al 35% (26.0 g) hasta que el pH alcanzó 9.7. Se añadieron TBAB (3.2 g, 9.9 mmol, 10% en moles (con base en p-anisidina)) y malonato de dimetilo (9.9 g, 74.9 mmol, 75% en moles (con base en p-anisidina)). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego se vertió por goteo una solución acuosa de KOH al 48% (4.3 g) durante 2 h hasta que el pH alcanzara 13.3. La mezcla se agitó durante 2 h, y luego se vertió por goteo una solución acuosa de KOH al 48% (19.1 g) durante 3 h. La mezcla se agitó durante 17 h.

Se goteó ácido clorhídrico al 4% (87.0 g) a la misma temperatura durante 1 h para ajustar el pH a 7.7. La temperatura interna se aumentó de 35 a 40°C y la mezcla se dividió en tolueno y agua. Se eliminó la fase de tolueno. La fase acuosa obtenida se lavó con tolueno (43.5 g dos veces) y luego se vertió ácido clorhídrico al 35% (10.4 g) en la fase acuosa a una temperatura interna de 25 a 30 durante 2 h. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se filtraron los cristales. Los cristales se lavaron secuencialmente con tolueno (19.8 g) y agua (25.0 g). Los cristales obtenidos se secaron para obtener ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico (13.9 g, pureza 95.2%, rendimiento 39.9%) como producto objetivo.

Ejemplo 19

Producción de ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico

[Fórmula 44]



Paso (i)

Se suspendió amida de litio (pureza: 98.0%, 7.50 g, 320.1 mmol, 320% en moles) en tolueno (20.0 g, 0.23 L/mol) en un recipiente de reacción bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (4.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (7.4 g, 99.8 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (23.6 g, 149.8 mmol, 150% en moles) disuelto en tolueno (4.0 g, 0.05 L/mol) y luego se añadió por goteo una solución de p-anisidina (12.3 g, 99.9 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (126.2 g, 1.46 L/mol) durante 3 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se obtuvo una mezcla de reacción que incluía el intermedio objetivo 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina.

Paso (ii)

La temperatura interna se mantuvo de 0 a 10°C y se vertió agua (2.7 g, 149.8 mmol, 150% en moles (con base en p-anisidina)) en la mezcla de reacción obtenida en el paso (i) anterior durante 30 min. Después del goteo, se eliminó el amoniaco a presión reducida. Luego, se vertió malonato de dietilo (16.0 g, 99.9 mmol, 100% en moles (con base en p-anisidina)) a la misma temperatura durante 2 h, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h (se determinó el punto final por análisis).

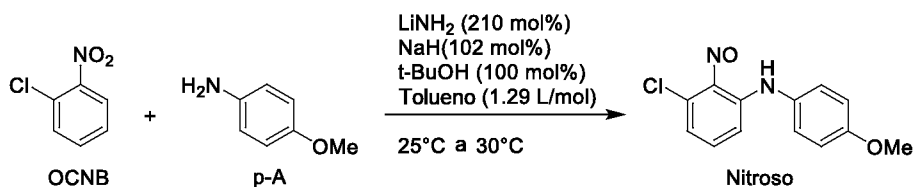
Se añadió una solución mixta de terc-butanol (7.4 g, 99.8 mmol, 100% en moles) y agua (75 ml, 0.8 L/mol) a otro recipiente de reacción y la temperatura interna se enfrió a 0 a 10°C. La mezcla de reacción previamente reaccionada y ácido clorhídrico al 35% (23.7 g) se vertieron simultáneamente en la misma durante 30 min para ajustar el pH a 7.8. La temperatura interna se aumentó de 25 a 30°C y se vertió ácido clorhídrico al 35% (20.8 g) en aproximadamente 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego se filtraron los cristales. Los cristales se lavaron secuencialmente con tolueno (39.6 g) y agua (25.0 g). Los cristales obtenidos se secaron para obtener ácido 5-cloro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-3-carboxílico (24.37 g, pureza 99.33%, rendimiento 73.2%) como producto objetivo.

De acuerdo con los Ejemplos 15 a 19, el compuesto de quinoxalina objetivo de la fórmula (5) se puede obtener sin requerir una temperatura extremadamente baja. Además, de acuerdo con los Ejemplos 15 a 19, se puede reducir la cantidad de compuesto de anilina, una materia prima, usada.

Ejemplo 20

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 45]



Se suspendieron amida de litio (pureza: 95.0%, 2.54 g, 105.1 mmol, 210% en moles) e hidruro de sodio (pureza: 66.3%, disperso en parafina líquida, 1.85 g, 51.1 mmol, 102% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una
5 solución de tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-
10 cloronitrobenceno (11.8 g, 74.9 mmol, 150% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se aumentó la temperatura interna a 25°C a 30°C. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y se añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.16 g, 50.0 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.1 g, 0.97 L/mol) durante 3 h. La mezcla se
15 agitó a la misma temperatura durante 1 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
20 objetivo): 68.2%,
OCNB (materia prima): 14.8%,
p-anisidina (materia prima): 0.1%,

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 8.7%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 2.1%.

5 La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 81.0% (rendimiento),

10 OCNB (materia prima): 45.9% (tasa de recuperación),

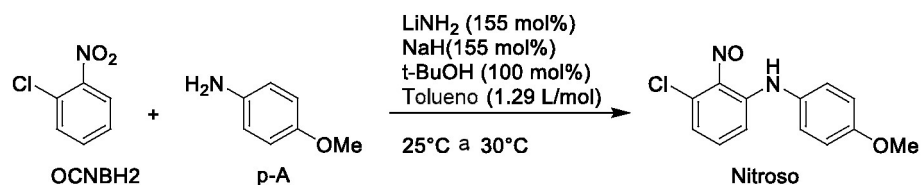
MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 6.9%.

Ejemplo 21

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 46]

15



20

Se suspendieron amida de litio (pureza: 95.0%, 1.87 g, 77.4 mmol, 155% en moles) e hidruro de sodio (pureza: 66.3%, disperso en parafina líquida, 2.81 g, 77.6 mmol, 155% en moles) en tolueno (10.0 g,

0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una
solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol,
100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y
la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura
5 interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-
cloronitrobenceno (11.8 g, 74.9 mmol, 150% en moles) disuelto en tolueno
(2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se aumentó la temperatura interna a 25°C a
30°C. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y se
añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.16 g, 50.0 mmol, 100% en
10 moles) disuelta en tolueno (42.1 g, 0.97 L/mol) durante 3 h. La mezcla se
agitó a la misma temperatura durante 1 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254
nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de
reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

15 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 51.0%,

OCNB (materia prima): 13.2%,

p-anisidina (materia prima): 0.2%,

20 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 23.0%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 3.5%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 57.9% (rendimiento),

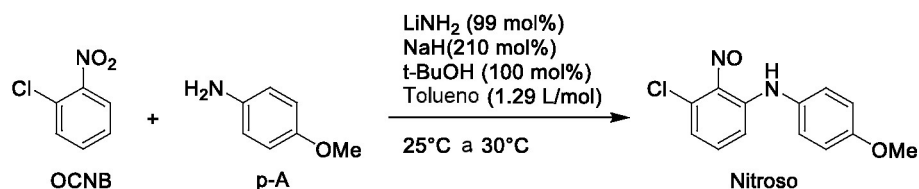
OCNB (materia prima): 45.4% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 20.0%.

Ejemplo 22

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 47]



Se suspendieron amida de litio (pureza: 95.0%, 1.2 g, 49.7 mmol, 99% en moles) e hidruro de sodio (pureza: 66.3%, líquido disperso en parafina, 3.8 g, 105.0 mmol, 210% en moles) en tolueno (10.0 g 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura

interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (11.8 g, 74.9 mmol, 150% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se aumentó la temperatura interna a 25°C a 30°C. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y se
5 añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.16 g, 50.0 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.1 g, 0.97 L/mol) durante 3 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de
10 reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 42.8%,

OCNB (materia prima): 12.2%,

p-anisidina (materia prima): 0.3%,

15 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 28.1%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 5.4%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la
20 curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 51.7% (rendimiento),

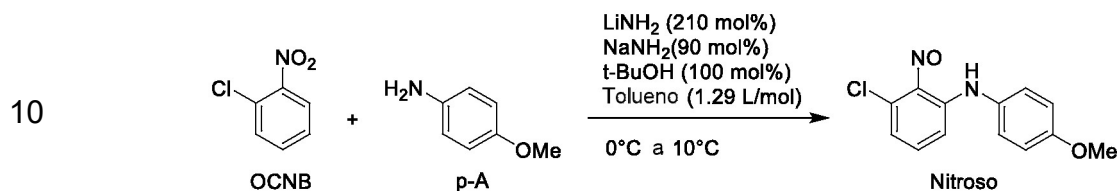
OCNB (materia prima): 44.8% (tasa de recuperación),

5 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 26.0%.

Ejemplo 23

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 48]



15 Se suspendió amida de litio (pureza: 98.0%, 2.46 g, 105.0 mmol, 210% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno
20 (11.8 g, 74.9 mmol, 150% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol). Luego se añadió amida de sodio (pureza: 90.0%, 1.95 g, 45.0 mmol, 90% en moles) y una solución de p-anisidina (6.16 g, 50.0 mmol,

100% en moles) disuelta en tolueno (42.0 g, 0.97 L/mol) se goteó en el mismo durante 4 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 17 h.

5 Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 53.9%,

OCNB (materia prima): 14.2%,

10 p-anisidina (materia prima): 0.2%,

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 18.8%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 3.5%.

15 La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 61.6% (rendimiento),

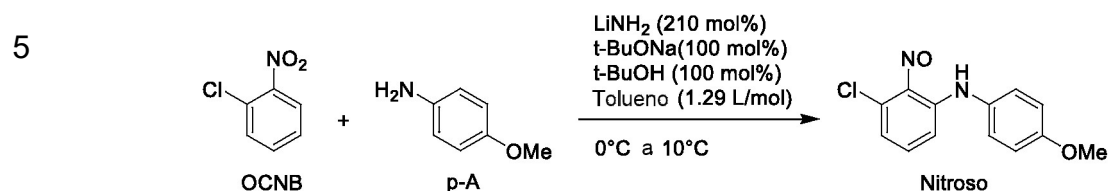
20 OCNB (materia prima): 48.1% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 16.2%.

Ejemplo 24

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 49]



Se suspendió amida de litio (pureza: 98.0%, 2.46 g, 105.0 mmol, 210% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (11.8 g, 75.0 mmol, 150% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol). Luego se añadió terc-butoxido de sodio (pureza: 98.0%, 4.91 g, 50.1 mmol, 100% en moles) y una solución de p-anisidina (6.16 g, 50.0 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.0 g, 0.97 L/mol) se dejó caer durante 4 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 17 h.

20 Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 47.5%,

OCNB (materia prima): 21.8%,

p-anisidina (materia prima): 0.1%,

5 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 18.7%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 1.9%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la
10 curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y
similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 54.9% (rendimiento),

OCNB (materia prima): 70.4% (tasa de recuperación),

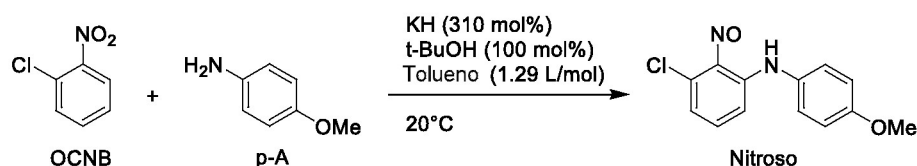
15 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 15.2%.

Ejemplo 25

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 50]

20



Se suspendió hidruro de potasio (pureza: 30.0%, 20.72 g, 155.0 mmol, 310% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (11.82 g, 75.0 mmol, 150% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol). Se aumentó la temperatura interna a 20°C y se vertió una solución de p-anisidina (6.16 g, 50.0 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.0 g, 0.97 L/mol) durante 3 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 42.6%,

OCNB (materia prima): 11.3%,

p-anisidina (materia prima): N.D,

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 28.3%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 6.7%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 52.0% (rendimiento),

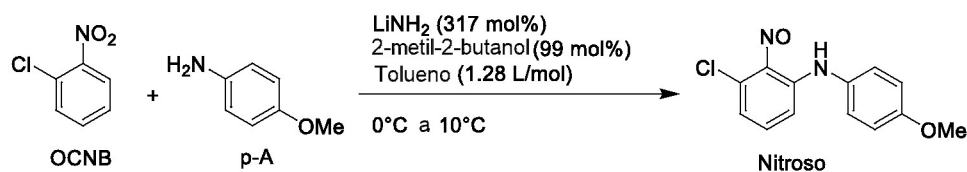
OCNB (materia prima): 41.7% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 26.4%.

Ejemplo 26

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 51]



Se suspendió amida de litio (pureza: 99.0%, 3.7 g, 160.0 mmol, 317% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Una solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de 2-metil-2-butanol (4.4 g, 49.9 mmol, 99% en mol) se vertió en la misma a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y el la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo

a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.0 g, 0.96 L/mol) durante 3 h. La
5 mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
10 objetivo): 78.2%,

OCNB (materia prima): 0.2%,

p-anisidina (materia prima): 0.1%

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 4.1%,

15 CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 1.7%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

20 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 74.0% (rendimiento),

OCNB (materia prima): traza,

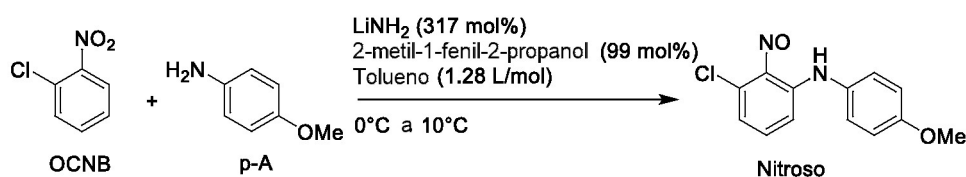
MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 3.0%.

Ejemplo 27

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 52]

5



Se suspendió amida de litio (pureza: 99.0%, 3.7 g, 160.0 mmol, 317% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de 2-metil-1-fenil-2-propanol (7.5 g, 49.9 mmol, 99% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C a lo largo de 30 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.0 g, 0.96 L/mol) durante 3 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 66.8%,

OCNB (materia prima): 0.4%,

p-anisidina (materia prima): 0.1%

5 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 7.9%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 0.3%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la
10 curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y
similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 65.7% (rendimiento),

OCNB (materia prima): 1.3% (tasa de recuperación),

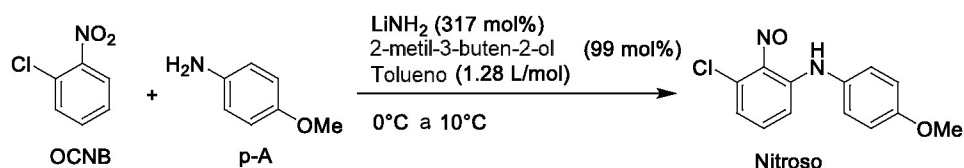
15 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 5.9%.

Ejemplo 28

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 53]

20



Se suspendió amida de litio (pureza: 99.0%, 3.7 g, 160.0 mmol, 317% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de 2-metil-3-buten-2-ol (4.3 g, 49.9 mmol, 99% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C a lo largo de 30 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.0 g, 0.96 L/mol) durante 3 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 71.9%,

OCNB (materia prima): 2.5%,

p-anisidina (materia prima): 0.1%,

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 5.8%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 1.8%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 78.8% (rendimiento),

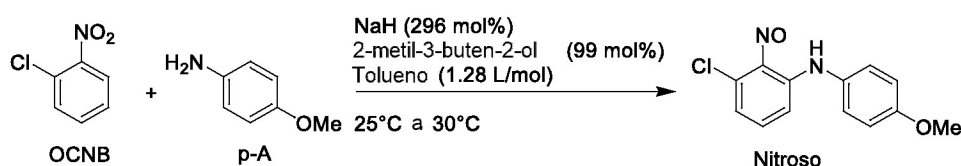
OCNB (materia prima): 3.0% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 4.8%.

Ejemplo 29

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (2-
metil-3-fenil-1-propanol)

[Fórmula 54]



15

Se suspendió hidruro de sodio (pureza: 66.3%, dispersión de parafina líquida, 5.4 g, 149.2 mmol, 296% en moles) en tolueno (28.0 g, 0.64 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) de 2-metil-3-buten-2-ol (4.3 g, 49.9 mmol, 99% en moles) a una temperatura interna de 55 a 60°C a lo largo de 30 min., y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se enfrió a 25 a 30°C y se disolvió una

20

solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en moles) y 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) en el mismo durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

5 Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 55.0%,

10 OCNB (materia prima): 2.5%,

 p-anisidina (materia prima): 0.4%

 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 28.8%,

 CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
15 producto objetivo): 3.5%.

 La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la
curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y
similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
20 objetivo): 45.0% (rendimiento),

 OCNB (materia prima): 6.2% (tasa de recuperación),

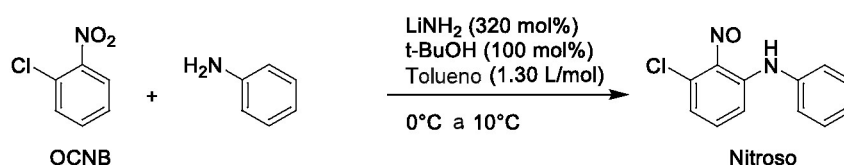
MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 18.0%.

Ejemplo 30

Producción de 3-cloro-2-nitroso-N-fenilnilina

[Fórmula 55]

5



Se suspendió amida de litio (pureza: 99.0%, 3.7 g, 160.0 mmol, 320% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1 mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego una solución de anilina (4.65 g, 49.9 mmol, 100% en moles) disuelta en tolueno (42.1 g, 0.97 L/mol) se goteó durante 30 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-2-nitroso-N-fenilnilina (producto objetivo): 89.5%,
anilina (materia prima): N.D,
OCNB (materia prima): 1.6%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la
5 curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y
similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

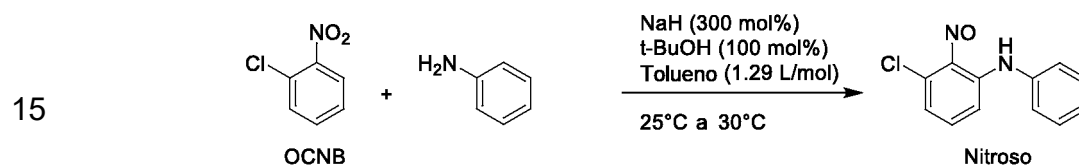
3-cloro-2-nitroso-N-fenilnilina (producto objetivo): 91.5%
(rendimiento),

OCNB (materia prima): 5.0% (tasa de recuperación).

10 Ejemplo 31

Producción de 3-cloro-2-nitroso-N-fenilnilina

[Fórmula 56]



Se suspendió hidruro de sodio (pureza: 66.3%, dispersión de
parafina líquida, 5.44 g, 150.3 mmol, 300% en moles) en tolueno (28.0 g,
0.65 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió por goteo una
20 solución en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) de terc-butanol (3.71 g, 50.1
mmol, 100% en moles) a una temperatura interna de 55 a 60°C durante 30
min, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. La

temperatura interna se enfrió a 25 a 30°C y una solución de anilina (4.66 g, 50.0 mmol, 100% en moles) y 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) se goteó en el mismo durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

5 Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-2-nitroso-N-fenilnilina (producto objetivo): 54.9%,
OCNB (materia prima): 2.2%,
10 anilina (materia prima): N.D.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-2-nitroso-N-fenilnilina (producto objetivo): 55.0%
15 (rendimiento),
OCNB (materia prima): 6.8% (tasa de recuperación).

De acuerdo con los Ejemplos 20 a 31, el compuesto nitroso objetivo se puede obtener sin requerir una temperatura extremadamente baja. Además, de acuerdo con los Ejemplos 20 a 31, se puede reducir la
20 cantidad de compuesto de anilina, una materia prima, usada.

Ejemplo comparativo 1

Se llevaron a cabo una reacción y un análisis de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que no se usó terc-butanol (t-BuOH).

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 0.5%,

OCNB (materia prima): 82.6%,

p-anisidina (materia prima): 11.6%,

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 2.7%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 0.3%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): trazas (rendimiento),

OCNB (materia prima): 94.6% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): trazas.

Ejemplo comparativo 2

Se llevaron a cabo una reacción y un análisis de la misma manera que en el Ejemplo 5, excepto que no se usó t-BuOH.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): N.D,

OCNB (materia prima): 87.4%,

p-anisidina (materia prima): 12.6%,

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): N.D,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): N.D.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): N.D (rendimiento),

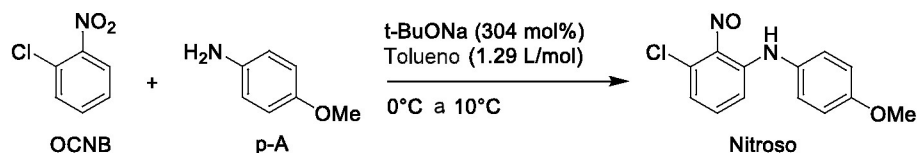
OCNB (materia prima): 100% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): N.D.

Ejemplo comparativo 3

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 57]



5

Se suspendió terc-butoxisodio (pureza: 98.0%, 5.96 g, 60.8 mmol, 304% en moles) en tolueno (16.8 g, 0.97 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. La suspensión se agitó a una temperatura interna de 0 a 10°C durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y una solución de p-anisidina (2.46 g, 20.0 mmol, 100% en moles) y 2-cloronitrobenceno (3.15 g, 20.0 mmol, 100% en moles) en tolueno (5.6 g, 0.32 L/mol) se goteó en el mismo durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h.

10

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

15

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 36.7%,

OCNB (materia prima): 17.6%,

p-anisidina (materia prima): 2.4%,

20

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 29.7%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 5.7%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 30.6% (rendimiento),

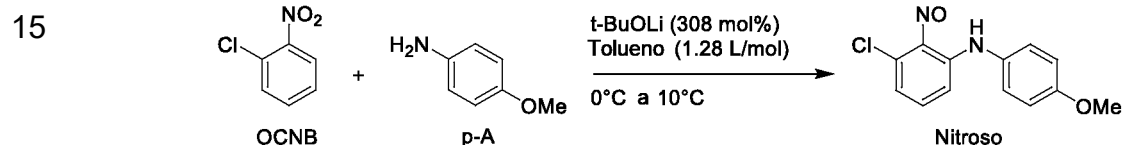
OCNB (materia prima): 43.3% (tasa de recuperación),

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 17.0%.

Ejemplo comparativo 4

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 58]



20

Bajo un flujo de gas nitrógeno, se suspendió terc-butoxilitio (pureza: 97.0%, 12.8 g, 155.1 mmol, 308% en moles) en tolueno (42.0 g, 0.96 L/mol) y la suspensión se agitó a una temperatura interna de 0°C a 10°C durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en

moles) y 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1 mmol, 100% en moles) en tolueno (14.0 g, 0.32 L/mol) se goteó en el mismo durante 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 h. Cuando se llevó a cabo el análisis de la misma manera que en el Ejemplo 1, el compuesto nitroso
5 objetivo se había producido ligeramente y la mayoría de las materias primas sin reaccionar habían quedado.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

10 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 0.6%,

OCNB (materia prima): 76.9%,

p-anisidina (materia prima): 22.0%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la
15 curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): trazas (rendimiento),

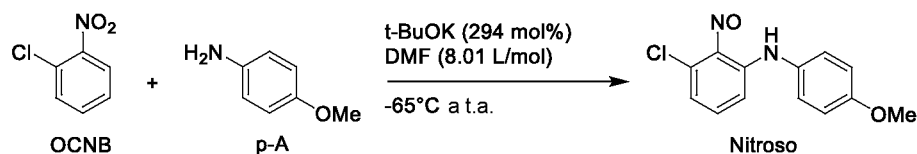
OCNB (materia prima): 100.0% (tasa de recuperación).

20 Ejemplo comparativo 5

Método descrito en Tetrahedron (2016) 8252-8260 (Literatura no patentada 2)

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 59]



5

Bajo un flujo de gas nitrógeno, la temperatura interna se enfrió a -65°C, y se suspendió terc-butoxipotasio (pureza: 97.0%, 3.4 g, 29.4 mmol, 294% en moles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (60.0%). ml, 6.0 L/mol). Como resultado, la mezcla se congeló. La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura, se añadió una solución de p-anisidina (1.23 g, 10.0 mmol, 100% en moles) disuelta en N,N-dimetilformamida (10.0 ml, 1.0 L/mol) y luego se añadió por goteo una solución de 2-cloronitrobenceno (1.58 g, 10.0 mmol, 100% en moles) disuelta en N,N-dimetilformamida (10.0 ml, 1.0 L/mol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Luego se retiró el baño de enfriamiento y se aumentó la temperatura a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min y luego la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250.0 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100.0 ml). La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua (50.0 ml) y una solución salina saturada (50.0 ml) para obtener una solución de acetato de etilo que incluía el producto objetivo.

10

15

20

Como resultado del análisis por HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la solución de acetato de etilo obtenida, los componentes principales fueron los siguientes;

5 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 29.3%,
OCNB (materia prima): 0.7%,
p-anisidina (materia prima): 0.9%,
MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 15.0%,
10 CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 0.1%.

La solución de acetato de etilo obtenida se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

15 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 30.5%,
OCNB (materia prima): 0.7%,
MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 11.3%.

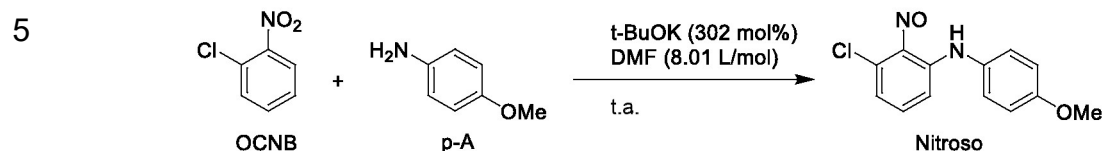
20 Ejemplo comparativo 6

Se llevaron a cabo una reacción y un postratamiento de la misma manera que el método descrito en Tetrahedron (2016) 8252-8260

(Literatura no de patentes 2) excepto que la temperatura de reacción se cambió a temperatura ambiente.

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 60]



Se suspendió terc-butoxipotasio (pureza: 97.0%, 3.4 g, 29.4 mmol, 302% en moles) en N,N-dimetilformamida (60.0 ml, 6.01 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió a la misma una solución de p-anisidina (1.2 g, 9.7 mmol, 100% en moles) disuelta en N,N-dimetilformamida (10.0 ml, 1.00 L/mol) a temperatura ambiente, y luego una solución de 2-cloronitrobenceno (1.5 g, 9.5 mmol, 98% en moles) disuelto en N,N-dimetilformamida (10.0 ml, 1.00 L/mol) se vertió por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250.0 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100.0 ml). La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua (50.0 ml) y una solución salina saturada (50.0 ml) para obtener una solución de acetato de etilo que incluía el producto objetivo.

10

15

20

Como resultado del análisis por HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la solución de acetato de etilo obtenida, los componentes principales fueron los siguientes;

5 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 7.3%,

OCNB (materia prima): 3.6%,

p-anisidina (materia prima): 1.4%,

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 1.6%,

10 CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 0.1%.

La solución de acetato de etilo obtenida se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

15 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 0.5%,

OCNB (materia prima): 10.8%,

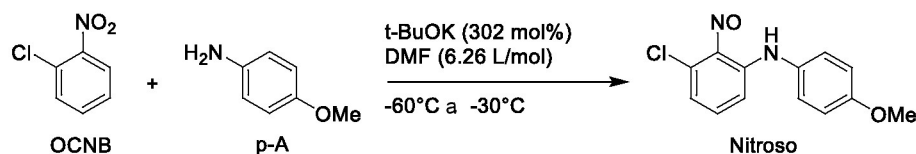
MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 1.2%.

20 Ejemplo comparativo 7

Método descrito en Synlett (2015) 1352-1356 (Literatura que
no es de patentes 1)

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

[Fórmula 61]



5

Bajo un flujo de gas nitrógeno, la temperatura interna se enfrió a -60°C y se suspendió terc-butoxipotasio (pureza: 97.0%, 3.4 g, 29.4 mmol, 302% en moles) en N,N-dimetilformamida (50.0 ml, 5.13 L/mol). Una solución de p-anisidina (1.2 g, 9.7 mmol, 100% en moles) disuelta en N,N-dimetilformamida (3.0 ml, 0.31 L/mol) se añadió a la misma, y luego se añadió por goteo una solución de 2-cloronitrobenceno (1.5 g, 9.5 mmol, 98% en moles) disuelto en N,N-dimetilformamida (8.0 ml, 0.82 L/mol). La temperatura interna se mantuvo a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 30 min. Se aumentó la temperatura interna a -30°C y se agitó la mezcla durante 1 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250.0 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100.0 ml). La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua (50.0 ml) y una solución salina saturada (50.0 ml) para obtener una solución de acetato de etilo que incluía el producto objetivo.

10

15

20

Como resultado del análisis por HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la solución de acetato de etilo obtenida, los componentes principales fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 22.2%,

OCNB (materia prima): 7.0%,

p-anisidina (materia prima): 0.9%,

5 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 31.1%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 0.2%.

10 La solución de acetato de etilo obtenida se analizó mediante
el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el
rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 18.2%,

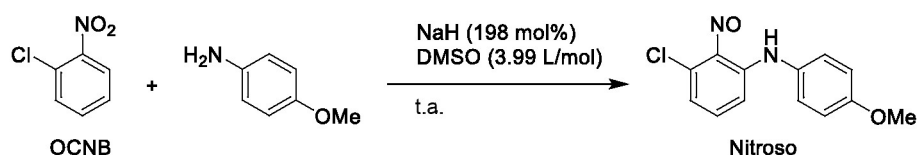
OCNB (materia prima): 16.1%,

15 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 4.2%.

Ejemplo comparativo 8

Método descrito en Chemistry of Heterocyclic Compounds
2018, 54 (9), 875-886 (Literatura que no es de patentes 3)

20 Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina
[Fórmula 62]



Se disolvió p-anisidina (1.23 g, 10.0 mmol, 199% en moles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (20.0 ml, 4.00 L/mol) bajo un flujo de gas nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (66.3%, líquido dispersado en parafina, 0.36 g, 9.95 mmol, 198% en moles) a la misma a temperatura ambiente, y luego se añadió 2-cloronitrobenceno (0.79 g, 5.0 mmol, 100% en moles). La temperatura interna se mantuvo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en una solución salina saturada enfriada con agua helada y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales obtenidos se disolvieron en tolueno para obtener una solución de tolueno que incluía el producto objetivo.

Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254 nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 0.5%,

OCNB (materia prima): 27.5%,

p-anisidina (materia prima): 1.5%

MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 15.5%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al producto objetivo): 0.3%.

La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto objetivo): 0.8% (rendimiento),

OCNB (materia prima): 56.5% (tasa de recuperación),

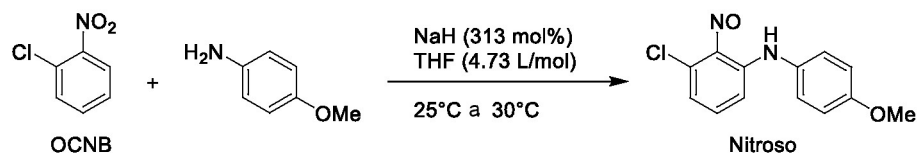
MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl (compuesto por eliminación de Cl)): 8.0%.

Ejemplo comparativo 9

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

Como se describió anteriormente, en el método de la patente japonesa abierta al público No. 2018-70520 (Literatura de patentes 3), la reacción del 2-cloronitrobenceno requiere una temperatura baja. En el Ejemplo Comparativo 9, el método de la patente japonesa abierta al público No. 2018-70520 (Literatura de patentes 3) se llevó a cabo con la temperatura de la reacción cambiada a 25 a 30°C para evitar una temperatura tan baja. Como resultado, se proporcionó un bajo rendimiento como se describe a continuación. En el método de la patente japonesa abierta al público No. 2018-70520 (Literatura de patentes 3), no se pudo evitar una temperatura tan baja.

[Fórmula 63]



5 Se suspendió hidruro de sodio (66.3%, líquido dispersado en
parafina, 0.36 g, 9.95 mmol, 313% en moles) en THF (5 ml, 1.58 L/mol).
Bajo un flujo de gas nitrógeno, se añadió una solución de p-anisidina (1.17
g, 9.50 mmol, 299% en moles) disuelta en THF (5 ml, 1.58 L/mol) mientras
se mantenía la temperatura interna entre 55 y 60°C y la mezcla se agitó a
10 la misma temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura
ambiente. Por separado, se disolvió 2-cloronitrobenceno (0.50 g, 3.17
mmol, 100% en moles) en THF (5 ml, 1.58 L/mol) bajo un flujo de gas
nitrógeno. Se añadió la mezcla previamente preparada usando p-anisidina
e hidruro de sodio a una temperatura interna de 25 a 30°C, y la mezcla
15 obtenida se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió
en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Luego, la mezcla
se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se
lavó con una solución salina saturada para obtener una solución de acetato
de etilo que incluía el producto objetivo.

20 Como resultado del análisis de HPLC (porcentaje de área; 254
nm) de la mezcla de reacción, los componentes principales de la mezcla de
reacción excluyendo el solvente y similares fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 23.4%,

OCNB (materia prima): 0.9%,

p-anisidina (materia prima): N.D

5 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 34.5%,

CMNA (subproducto; derivado nitro correspondiente al
producto objetivo): 2.1%.

10 La mezcla de reacción se analizó mediante el método de la
curva de calibración absoluta de HPLC para obtener el rendimiento y
similares. Los resultados del análisis fueron los siguientes;

3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina (producto
objetivo): 31.0% (rendimiento),

OCNB (materia prima): 3.8% (tasa de recuperación),

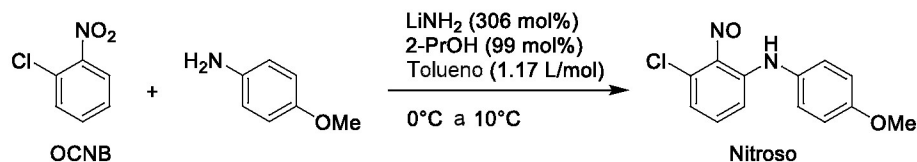
15 MNA (subproducto; compuesto por sustitución de Cl
(compuesto por eliminación de Cl)): 34.8%.

Ejemplo comparativo 10

Producción de 3-cloro-N-(4-metoxifenil)-2-nitrosoanilina

20 Se llevaron a cabo una reacción y un análisis de la misma
manera que en el Ejemplo 5. excepto que se usó un alcohol secundario (2-
propanol, es decir, 2-propanol) en lugar del alcohol terciario (terc-
butanol).

[Fórmula 64]



5 Se suspendió amida de litio (pureza: 95.0%, 3.72 g, 153.9
mmol, 306% en moles) en tolueno (10.0 g, 0.23 L/mol) bajo un flujo de
gas nitrógeno. Se añadió por goteo una solución en tolueno (2.0 g, 0.05
L/mol) de 2-propanol (2.99 g, 49.8 mmol, 99% en moles) a una temperatura
interna de 0 a 10°C durante 30 min, y luego se agitó la mezcla a la misma
10 temperatura durante 30 min. La temperatura interna se mantuvo a la misma
temperatura, se añadió una solución de 2-cloronitrobenceno (7.9 g, 50.1
mmol, 100% en moles) disuelto en tolueno (2.0 g, 0.05 L/mol) y luego se
añadió por goteo una solución de p-anisidina (6.2 g, 50.3 mmol, 100% en
moles) disuelta en tolueno (37.0 g, 0.85 L/mol). Después de la adición por
15 goteo, la temperatura aumentó a 50°C o más y se generó humo negro. Por
lo tanto, se detuvo la reacción.

 Como se muestra en los Ejemplos comparativos 1 a 4 y 9 a 10,
se ve que cuando no se usa uno de un alcohol terciario y una base, no se
puede obtener el compuesto nitroso objetivo de la fórmula (3), o se obtiene
un bajo rendimiento. adquirido.
20

 Como se muestra en los Ejemplos comparativos 5 a 8, incluso
si los métodos de la técnica relacionada se aplicaron a materias primas que

tienen la combinación de los sustituyentes del herbicida Fenquinoatriona, las reacciones no prosiguieron suficientemente. En resumen, se confirmó que la técnica relacionada no se podía aplicar a la producción del herbicida Fenquinoatriona.

5 Por ejemplo, como se muestra en el Ejemplo comparativo 8, la técnica relacionada capaz de producir un compuesto nitroso sin requerir una temperatura extremadamente baja no proporcionó un rendimiento satisfactorio cuando se aplicó a la producción del herbicida Fenquinoatriona.

10

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

15

20

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan métodos industrialmente preferidos para producir un compuesto de la fórmula (3) y un compuesto de la fórmula (5). El compuesto de la fórmula (3) y el compuesto de la fórmula (5), que pueden producirse mediante los métodos de la presente invención, son útiles como productos intermedios para productos agroquímicos y medicinales, especialmente productos intermedios para herbicidas. Además, los métodos de la presente invención son adecuados para la producción a gran escala, tal como una planta piloto o una producción industrial. En otras palabras, los métodos de la presente invención son económicos y también respetuosos con el

Descripción
PCT/JP2020/003687
Julio 7, 2021

131

medio ambiente y tienen un alto valor de utilidad industrial. En resumen, la presente invención tiene una alta aplicabilidad industrial.