

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 420**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01123321 .0**  
96 Fecha de presentación: **31.10.1998**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1174431**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2002**

54 Título: **Imidazotriazinonas sustituidas con fenilo en la posición 2 como inhibidores de fosfodiesterasas**

30 Prioridad:  
12.11.1997 DE 19750085  
23.03.1998 DE 19812462  
04.09.1998 DE 19840289

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
20.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
20.08.2012

73 Titular/es:  
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
MÜLLERSTRASSE 178  
13353 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:  
**Niewöhner, Ulrich;  
Es-Sayed, Mazen;  
Haning, Helmut;  
Schenke, Thomas;  
Schlemmer, Karl-Heinz;  
Keldenich, Jörg.;  
Bischoff, Erwin;  
Perzborn, Elisabeth;  
Dembowsky, Klaus;  
Serno, Peter y  
Nowakowski, Marc**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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

ES 2 386 420 T3

## DESCRIPCIÓN

Imidazotriazinonas sustituidas con fenilo en la posición 2 como inhibidores de fosfodiesterasas.

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar imidazotriazinonas sustituidas con fenilo en la posición 2 y a productos intermedios.

5 En la publicación para información de solicitud de patente DE 2811 780 se describen imidazotriazinonas como broncodilatadores con actividad espasmolítica y actividad inhibidora contra fosfodiesterasas que metabolizan adenosín monofosfato cíclico (AMPc-PDE, nomenclatura según Beavo: PDE-III y PDE-IV). No se describe una actividad inhibidora contra fosfodiesterasas que metabolizan guanosín monofosfato cíclico (GMPc-PDE, nomenclatura según Beavo y Relfsnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) PDE-I, PDE-II y PDE-V). No se reivindica ningún compuesto que contenga un grupo sulfonamida en el resto arilo en la posición 2. Además, en los documentos FR 22 13 058, CH 5946 71, DE 22 55 172, DE 23 64 076 y EP 000 9384, se describen imidazotriazinonas que en la posición 2 no poseen ningún resto arilo sustituido y también se describen como broncodilatadores con actividad inhibidora de AMPc-PDE.

10 En el documento WO 94/28902 se describen pirazolopirimidinonas que son adecuadas para el tratamiento de la impotencia.

15 Los compuestos según la invención son inhibidores potentes de una o de varias de las fosfodiesterasas que metabolizan guanosín 3',5'-monofosfato cíclico (GMPc-PDE). Según la nomenclatura de Beavo und Relfsnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) se trata de las isoenzimas fosfodiesterasas PDE-I, PDE-II y PDE-V.

20 Un aumento de la concentración de GMPc puede provocar efectos antiagregantes, antitrombóticos, antiproliferativos, antivasoespásticos, vasodilatadores, natriuréticos y diuréticos. Puede influir en una modulación a corto o largo plazo de la inotropía vascular y cardíaca, en el ritmo cardíaco y en la transmisión de la excitación cardíaca (J.C. Stoclet, T. Keravis, N. Komay y O. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4(11), 1081 -1100).

25 Los compuestos según la invención pueden existir en formas estereoisómeras, que se comportan bien como un objeto y su imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como un objeto y su imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros, como también a sus mezclas correspondientes. Las formas racémicas pueden separarse, igual que los diastereómeros, de manera conocida, en los componentes individuales estereoisoméricos.

Las sustancias según la invención también pueden estar presentes en forma de sales. En el marco de la invención son preferentes sales fisiológicamente inocuas.

30 Las sales fisiológicamente inocuas pueden ser sales de los compuestos según la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos. Son preferentes sales con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o sales como ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, o ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fenilsulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido naftaleondisulfónico.

35 Las sales fisiológicamente inocuas también pueden ser sales metálicas o de amonio de los compuestos según la invención. Son particularmente preferentes, por ejemplo, sales de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio, así como sales de amonio o de aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, di- o trimetilamina, di- o trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina, etilendiamina o 2-feniletilamina.

40 Los heterociclos, dado el caso benzocondensados, representan en el marco de la invención, en general, un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5 a 7 miembros que puede contener hasta 4 heteroátomos de la serie S, N y/o O. Se pueden mencionar, por ejemplo: azepina, diazepina, indolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzo[b]tiofeno, benzo[b]furanilo, piridilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, n-metilpiperazinilo o piperidinilo. Son preferentes quinolilo, furilo, piridilo, tienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, azepina, diazepina, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

45 Un resto acilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono representa en el marco de la invención, por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo. Es preferente un resto acilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Son particularmente preferentes acetilo y etilcarbonilo.

50 Un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono representa en el marco de la invención metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi. Es preferente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono. Es particularmente preferente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono.

Un resto alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono representa en el marco de la invención, por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo. Es preferente un resto alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Es particularmente preferente un resto alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono.

5 Un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4, 1 a 6, 1 a 8 y 1 a 10 átomos de carbono representa en el marco de la invención, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Son preferentes restos alquilo de cadena lineal o ramificados con 1 a 3, 1 a 4 ó 1 a 8 átomos de carbono. Son preferentes restos alquilo de cadena lineal o ramificados con 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono.

10 Alquilo de cadena lineal con hasta 4 átomos de carbono representa en el marco de la invención, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

Arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) representa en general un resto aromático con 6 a 10 átomos de carbono. Los restos arilo preferentes son fenilo y naftilo.

15 Cicloalquilo con 3 a 8 ó 3 a 7 átomos de carbono representa en el marco de la invención, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Preferentemente se pueden mencionar: ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cicloalquiloxi con 3 a 8 átomos de carbono representa en el marco de la invención ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi o ciclooctiloxi. Preferentemente se pueden mencionar: ciclopropiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

20 Halogeno representa en el marco de la invención, en general, flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes flúor, cloro y bromo. Son particularmente preferentes flúor y cloro.

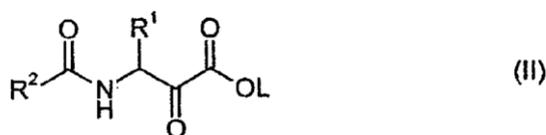
Un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros ó de 7 miembros que puede contener otro heteroátomo de la serie S, N y/o O representa en el marco de la invención y en función del sustituyente mencionado anteriormente, por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo. Son preferentes morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y piperazinilo.

25 Un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros con hasta 3 ó 4 heteroátomos de la serie S, O y/o N representa en el marco de la invención, por ejemplo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo o imidazolilo. Son preferentes piridilo, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tiazolilo.

30 Un heterociclo de 5 a 6 miembros insaturado, parcialmente insaturado y saturado que puede contener hasta 3 ó 4 heteroátomos de la serie S, O y/o N representa en el marco de la invención, por ejemplo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. Son preferentes piridilo, pirimidilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, furilo y tiazolilo.

35 Los compuestos según la invención, en particular las sales, también pueden estar en forma de hidratos. En el marco de la invención se entiende por hidratos los compuestos que contienen agua en el cristal. Dichos compuestos pueden contener uno o varios, típicamente 1 a 5 equivalentes de agua. Los hidratos pueden prepararse, por ejemplo, cristalizando el compuesto en cuestión a partir de agua o de un disolvente que contenga agua.

Además, se ha hallado un procedimiento de preparación de los compuestos según la invención de la fórmula general (I), caracterizado porque se transforman primeramente compuestos de la fórmula general (II)



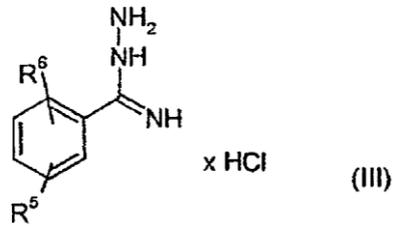
en la que

40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> representan propilo R<sup>2</sup> representa propilo representa metilo

y

L representa un alquilo de cadena lineal o ramificado con hasta 4 átomos de carbono,

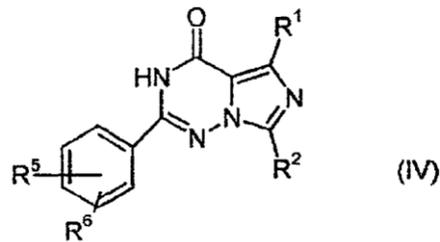
con compuestos de la fórmula general (III)



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno y R<sup>6</sup> representa un grupo etoxi presente en la posición 1,

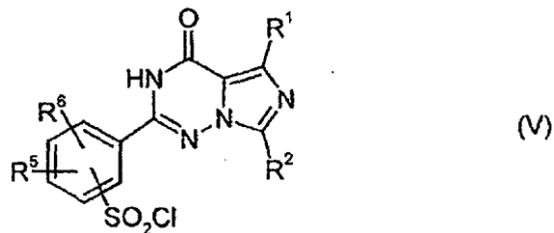
5 en una reacción de dos etapas en los sistemas etano y oxicloruro de fósforo/dicloroetano en los compuestos de la fórmula general (IV)



en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados indicados anteriormente,

10 que se hacen reaccionar en una etapa posterior con ácido clorosulfónico dando los compuestos de la fórmula general (V)



en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados indicados anteriormente,

y por último se hacen reaccionar con aminas de la fórmula general (VI)



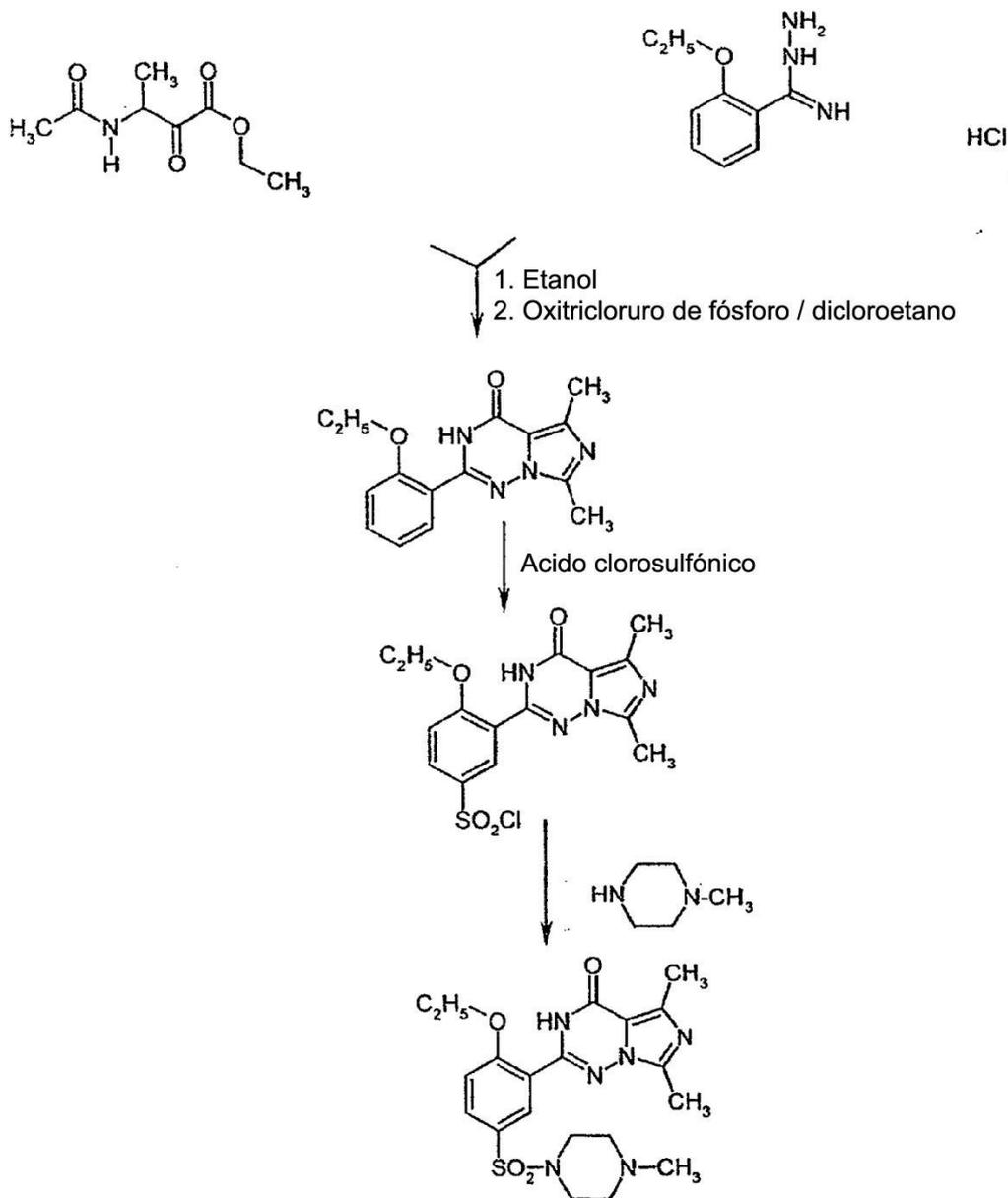
15

en la que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados anteriormente,

en disolventes inertes.

El procedimiento según la invención puede explicarse a modo de ejemplo por medio del esquema de fórmulas siguiente:



5 Como disolventes para las etapas individuales son adecuados los disolventes orgánicos habituales que no sufren cambios en las condiciones de reacción. A los mismos pertenecen, preferentemente, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o acetato de etilo, dimetilformamida, amida del ácido hexametilfosfórico, acetonitrilo, acetona, dimetoxietano o piridina. También es posible usar mezclas de los  
10 disolventes mencionados. Es particularmente preferente para la primera etapa el etanol y para la segunda etapa el diclorometano.

La temperatura de reacción puede variar en general en un intervalo amplio. En general se opera en un intervalo de -20 °C a 200 °C, preferentemente de 0 °C a 70 °C.

15 En general, las etapas del procedimiento de acuerdo con la invención se llevan a cabo a presión normal. No obstante, también es posible operar a sobrepresión o a presión reducida (por ejemplo en un intervalo de 50 a 500 kPa).

La reacción para dar los compuestos de la fórmula general (V) se realiza en un intervalo de temperatura de 0 °C a temperatura ambiente y a presión normal.

La reacción con las amidas de la fórmula general (VI) se realiza en uno de los hidrocarburos clorados mencionados anteriormente, preferentemente en diclorometano.

- 5 La temperatura de reacción puede variar en general en un intervalo amplio. En general se opera en un intervalo de -20 °C a 200 °C, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

La reacción se lleva a cabo, en general, a presión normal. No obstante, también es posible operar a sobrepresión o a presión reducida (por ejemplo en un intervalo de 50 a 500 kPa)).

- 10 Los compuestos de la fórmula general (II) son parcialmente conocidos o son nuevos y, entonces, pueden prepararse transformando

compuestos de la fórmula general (VII)



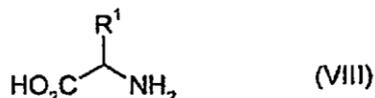
en la que

$R^2$  tiene el significado indicado anteriormente,

- 15 y

T representa halógeno, preferentemente representa cloro,

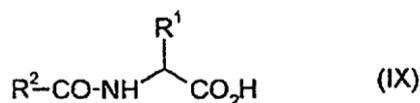
primeramente mediante reacción con compuestos de la fórmula general (VIII)



en la que

- 20  $R^1$  tiene el significado indicado anteriormente,

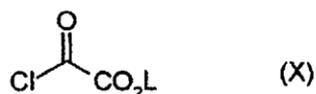
en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base y cloruro de trimetilsililo, en los compuestos de la fórmula general (IX)



- 25 en la que

$R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados anteriormente,

y finalmente se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (X)



en la que L tiene el significado mencionado anteriormente,

- 30 en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de una base.

5 Como disolventes para las etapas individuales del procedimiento son adecuados los disolventes orgánicos habituales que no sufren cambios en las condiciones de reacción. A los mismos pertenecen, preferentemente, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o acetato de etilo, dimetilformamida, amida del ácido hexametilfosfórico, acetonitrilo, acetona, dimetoxietano o piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Es particularmente preferente para la primera etapa el diclorometano y para la segunda etapa una mezcla de tetrahidrofurano y piridina.

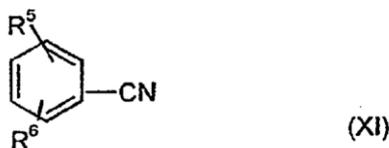
10 Como bases son adecuadas en general hidruros o alcoholatos de alquilo tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o terc-butilato de potasio, o aminas cíclicas tales como, por ejemplo, piperidina, piridina, dimetilaminopiridina o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminas tales como, por ejemplo trietilamina. Son preferentes trietilamina, piridina y/o dimetilaminopiridina.

La base, en general, se usa en una cantidad de 1 a 4 moles, preferentemente en una cantidad de 1,2 a 3 moles, con relación a 1 mol del compuesto de fórmula (X).

15 La temperatura de reacción puede variar en general en un intervalo amplio. En general se opera en un intervalo de -20 °C a 200 °C, preferentemente de 0 °C a 100 °C.

Los compuestos de la fórmula general (VII), (VIII), (IX) y (X) son conocidos por sí mismos o pueden prepararse usando procedimientos habituales.

Los compuestos de la fórmula general (III) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general (XI)



20 en la que

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados indicados anteriormente,

25 con cloruro de amonio en tolueno y en presencia de trimetilaluminio en hexano en un intervalo de temperatura de -20 °C a temperatura ambiente, preferentemente a 0 °C y a presión normal y la amidina generada, dado el caso in situ, se hace reaccionar con hidrato de hidrazina.

Los compuestos de la fórmula general (XI) son conocidos por sí mismos o pueden prepararse usando procedimientos habituales.

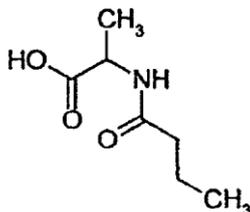
30 Los compuestos de la fórmula general (IV) son conocidos parcialmente o son nuevos y pueden prepararse, entonces, usando procedimientos conocidos [véase David R. Marshall, Chemistry and Industry, 2 de mayo de 1983, 331-335].

Los compuestos de la fórmula general (V) son, por sí mismos, nuevos, pero pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general (IV) según la publicación Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín 1974, páginas 338 - 339.

### Compuestos de partida

#### 35 Ejemplo 1A

Ácido 2-butilaminopropiónico



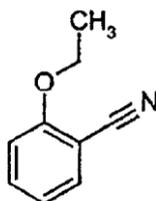
5 Se disuelven 22,27 g (250 mmol) de D,L-alanina y 55,66 g (550 mmol) de trietilamina en 250 ml de diclorometano y la solución se enfría a 0 °C. Se añaden gota a gota 59,75 g (550 mmol) de cloruro de trimetilsililo y se agita 1 hora a temperatura ambiente y una hora a 40 °C. Después de enfriar a -10 °C se añaden gota a gota 26,64 g (250 mmol) de cloruro de ácido butírico y la mezcla resultante se agita 2 horas a -10 °C y una hora a temperatura ambiente.

10 Se añaden gota a gota 125 ml de agua con refrigeración con hielo y la mezcla de reacción se agita 15 minutos a temperatura ambiente. La fase acuosa se evapora a sequedad, el residuo se tritura con acetona y las aguas madre se retiran mediante filtración con succión. Después de retirar el disolvente, se cromatografía el residuo. El producto obtenido se disuelve en lejía de hidróxido de sodio 3 N y la solución resultante se evapora a sequedad. Se recoge en HCl concentrado y de nuevo se evapora a sequedad. Se agita con acetona, se retira el sólido precipitado mediante filtración con succión y el disolvente se elimina al vacío. Se obtienen 28,2 g (71 %) de un aceite viscoso que cristaliza después de algún tiempo.

RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz (DMSO- $d_6$ ): 0,84, t, 3H; 1,22, d, 3H; 1,50, hex, 2H; 2,07, t, 2H; 4,20, quin., 1H; 8,09, d, 1H.

### Ejemplo 3A

15 2-Etoxibenzonitrilo

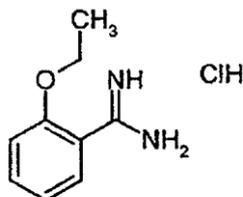


Se someten a reflujo 25 g (210 mmol) de 2-hidroxibenzonitrilo con 87 g de carbonato de potasio y 34,3 g (314,8 mmol) de bromuro de etilo en 500 ml de acetona durante la noche. Se retira el sólido por filtración, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se destila al vacío. Se obtienen 30,0 g (97 %) de un líquido incoloro.

20 RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz (DMSO- $d_6$ ): 1,48, t, 3H; 4,15, quart., 2H; 6,99, dt, 2H; 7,51, dt, 2H.

### Ejemplo 4A

Clorhidrato de 2-etoxibenzamidina



25 Se suspenden 21,4 g (400 mmol) de cloruro de amonio en 375 ml de tolueno y la suspensión se enfría a 0 °C. Se añaden gota a gota 200 ml de una solución 2 M de trimetilaluminio en hexano y la mezcla se agita hasta que finalice el desprendimiento de gases a temperatura ambiente. Después de la adición de 29,44 g (200 mmol) de 2-etoxibenzonitrilo la mezcla de reacción se agita durante la noche a 80 °C (baño).

30 La mezcla de reacción enfriada se añade con enfriamiento con hielo a una suspensión de 100 g de gel de sílice y 950 ml de cloroformo y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtra con succión y se lava con la misma cantidad de metanol. Las aguas madre se concentran en evaporador rotatorio, el residuo obtenido se

agira con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1), el sólido se retira mediante filtración con succión y las aguas madre se evaporan. Se obtienen 30,4 g (76 %) de un sólido incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz (DMSO- $d_6$ ): 1,36, t, 3H; 4,12, quart., 2H; 7,10, t, 1H; 7,21, d, 1H; 7,52, m, 2H; 9,30, s ancho, 4H.

### 5 Ejemplo 10A

2-(2-Etoxi-fenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona



10 Se disuelven 7,16 g (45 mmol) de ácido 2-butirilamino-propiónico con 10,67 g de piridina en 45 ml de THF y después de la adición de una punta de espátula de DMAP se calienta a reflujo. Se añaden gota a gota lentamente 12,29 g (90 mmol) de cloruro del éster etílico del ácido oxálico y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 horas. Se vierte sobre agua con hielo, se extrae tres veces con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se somete al evaporador rotatorio. El residuo se recoge en 15 ml de etanol y se somete a reflujo con 2,15 g de hidrogenocarbonato de sodio durante 2,5 horas. La solución enfriada se filtra.

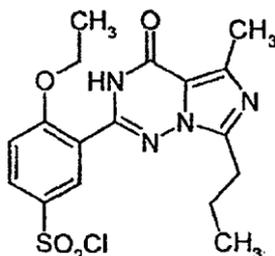
15 A una solución de 9,03 g (45 mmol) de clorhidrato de 2-etoxibenzamidina en 45 ml de etanol se añaden gota a gota con enfriamiento con hielo 2,25 g (45 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita la suspensión resultante durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añade la solución etanólica descrita anteriormente y se agita durante 4 horas a 70 °C de temperatura de baño. Después de filtrar se somete a evaporación, el residuo se reparte entre clorometano y agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina al vacío.

20 Este residuo se disuelve en 60 ml de 1,2-dicloroetano y tras la adición de 7,5 ml de oxicluro de fósforo se somete a reflujo durante 2 horas. Se diluye con diclorometano y se neutraliza mediante la adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio sólido. La fase orgánica se seca y el disolvente se elimina al vacío. La cromatografía con acetato de etilo y la cristalización proporcionan 4,00 g (28 %) de sólido incoloro,  $R_f=0,42$  (diclorometano/metanol=95:5)

25 RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,02, t, 3H; 1,56, t, 3H; 1,89, hex, 2H; 2,67, s, 3H; 3,00, t, 2H; 4,26, quart., 2H; 7,05, m, 2H; 7,50, dt, 1H; 8,17, dd, 1H; 10,00, s, 1H.

### Ejemplo 15A

Cloruro del ácido 4-etoxi-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)benzenosulfónico

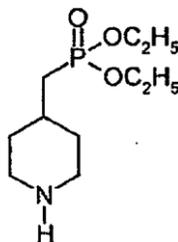


30 Se añaden 2,00 g (6,4 mmol) de 2-(2-etoxi-fenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona lentamente a 3,83 ml de ácido clorosulfónico a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se vierte sobre agua con hielo y se extrae con diclorometano. Se obtienen 2,40 g (91 %) de una espuma incolora.

RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,03, t, 3H; 1,61, t, 2H; 1,92, hex, 2H; 2,67, s, 3H; 3,10, t, 2H; 4,42, quart., 2H; 7,27, t, 1H; 8,20, dd, 1H; 8,67, d, 1H; 10,18, s, 1H.

**Ejemplo 19A**

Éster dietílico del ácido (4-piperidinilmetil)-fosfónico



5 Se disponen 2,11 g (528 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añaden gota a gota 15,7 g (52,8 mmol) de éster metílico del ácido metanodifosfónico. Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añaden gota a gota 10,1 g (52,8 mmol) de 1-bencil-4-piperidona. Se agita una hora a temperatura ambiente y una hora a reflujo, se concentra, se añade agua, se extrae tres veces con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra.

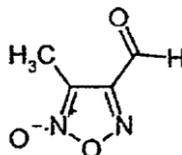
10 El residuo se hidrogena en 50 ml de etanol con 1,7 g de paladio-carbón activo al 10 % a temperatura ambiente y 300 kPa. Se retira el catalizador mediante filtración con succión y se concentra el filtrado.

Rendimiento: 12,5 g (100 % d.t.).

RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,13, m, 2H; 1,32, t, 6H; 1,69, dd, 2H; 1,74 - 1,95, m, 4H; 2,62, dt, 2H; 3,05, m, 2H; 4,1, m, 4H.

**Ejemplo 20A**

15 5-Metil-4-furoxancarbaldehído

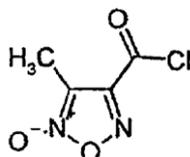


20 Se disuelven 40 g (571 mmol) de crotonaldehído en 80 ml de ácido acético y a 0 °C se añade gota a gota una solución de 137 g (1,99 mol) de nitrato de sodio en 300 ml de agua. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye con 800 ml de agua y se extrae 3 veces con diclorometano. Después de secar la fase orgánica se obtienen mediante cromatografía (ciclohexano/acetato de etilo) 13,8 g (18,9 %) de 5-metil-4-furoxancarbaldehído.

RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,39, s, 3H; 10,10, s, 1H.

**Ejemplo 21A**

Cloruro del ácido 5-metil-4-furoxancarboxílico



25 Se disuelven 13,5 g (105 mmol) de 5-metil-4-furoxancarbaldehído en 200 ml de acetona y se añade a 0 °C gota a gota una solución de 16,86 g (168 mmol) de trióxido de cromo en 120 ml de ácido sulfúrico 2,2 M. Se agita 2 horas a 10-15 °C y a temperatura ambiente durante la noche. Con enfriamiento, se añaden gota a gota 100 ml de isopropanol y después de 30 minutos se elimina el disolvente al vacío. La fase acuosa se extrae 3 veces con éter, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se disuelve en solución de hidróxido de sodio 1 M y la solución se extrae 3 veces con éter. La fase acuosa se ajusta a acidez y se

30

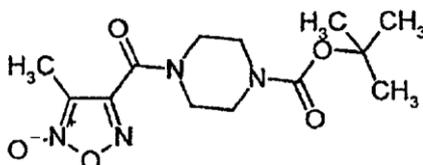
extrae 3 veces con éter. La fase orgánica se seca y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se agita con éter de petróleo y se retira mediante filtración con succión.

- 5 Se someten a reflujo 6,92 g del residuo con 10 ml de cloruro de tionilo en 20 ml de diclorometano durante 6 horas. Se diluye con tolueno, se filtra y se evapora en evaporador rotatorio. El residuo se recoge de nuevo en diclorometano, se añaden 10 ml de cloruro de tionilo y se somete a reflujo durante 48 horas. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se destila al vacío. Se obtienen 2,00 g (25 %) de cristales incoloros.

RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,41, s.

### **Ejemplo 22A**

1-(5-Metil-4-furoxancarbolil)-4-terc-butil-oxicarbonilpiperizina

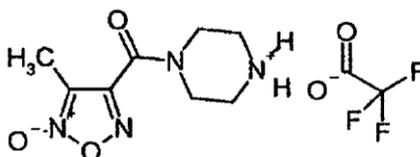


- 10 Se disuelven 2,75 g (14,7 mmol) de Boc-piperizina con 1,49 g de trietilamina en 20 ml de diclorometano y se añaden a 0 °C en porciones 2,00 g (12,3 mmol) de cloruro de ácido 5-metil-4-furoxancarbolílico. Se agita 30 minutos a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano y se lava con agua. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por cromatografía (ciclohexano/acetato de etilo). Se obtienen 3,33 g (87 %) de 1-(5-metil-4-furoxancarbolil)-4-terc-butil-oxicarbonilo.

RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,50, s, 9H; 2,30, s, 3H; 3,55, m, 4H; 3,78, m, 2H; 3,87, m, 2H.

### **Ejemplo 23A**

Trifluoroacetato de 1-(5-metil-4-furoxancarbolil)-piperizina

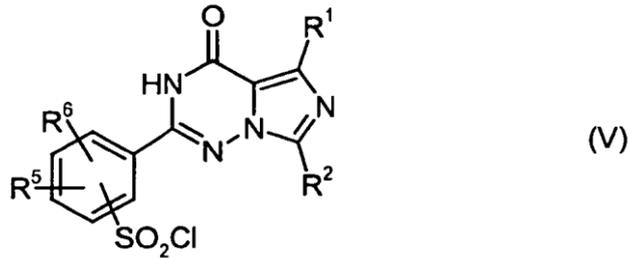


- 20 Se disuelven 3,12 g (10 mmol) de 1-(5-metil-4-furoxancarbolil)-4-terc-butil-oxicarbonil-piperizina en 20 ml de diclorometano a 0 °C con 2 ml de ácido trofluoroacético. Se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 72 horas. Después de la adición de 10 ml de éter el precipitado se retira mediante filtración con succión y se seca. Se obtienen 2,47 g (83 %) de trifluoroacetato de 1-(5-metil-4-furoxancarbolil)-piperizina.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 2,18, s, 3H; 3,18, m, 2H; 3,25, m, 2H; 3,83, m, 2H; 3,90, m, 2H; 8,89, s ancho, 2H.

REIVINDICACIONES

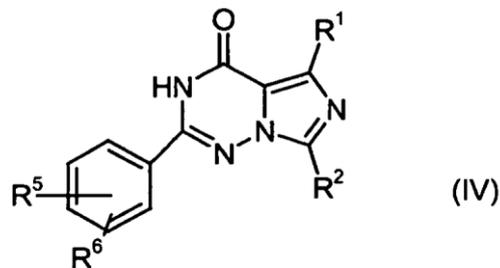
1. Compuestos de la fórmula (V)



en la que

5 R<sup>1</sup> representa metilo, R<sup>2</sup> representa propilo, R<sup>5</sup> representa hidrógeno y R<sup>6</sup> en la posición 1 representa etoxi y el grupo SO<sub>2</sub>Cl en la posición 4.

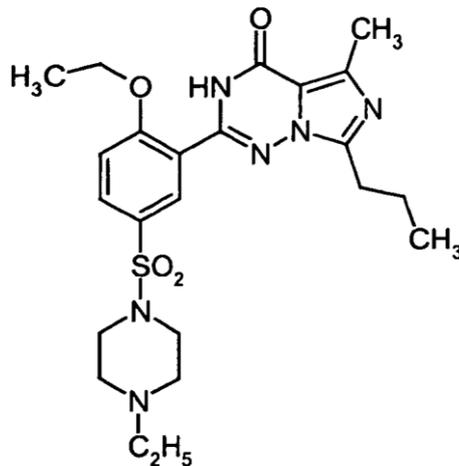
2. Compuesto de la fórmula (IV)



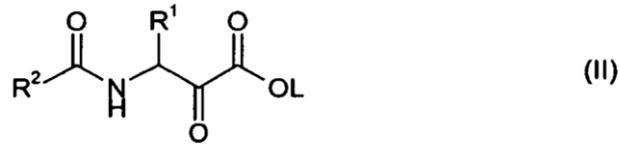
10 en la que

R<sup>1</sup> representa metilo, R<sup>2</sup> representa propilo, R<sup>5</sup> representa hidrógeno y R<sup>6</sup> en la posición 1 representa etoxi.

3. Uso de compuestos tal como se han definido en las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de compuestos de la fórmula



15 4. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (IV) definidos en la reivindicación 2, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (II)

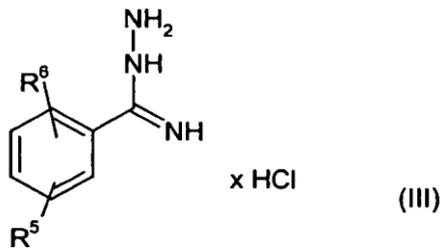


en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 2,

y

- 5 L representa un alquilo de cadena lineal o ramificado con hasta 4 átomos de carbono con compuestos de la fórmula general (III)



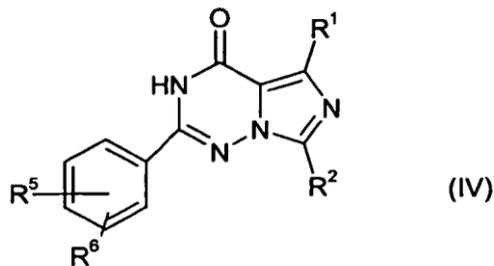
en la que

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 2,

- 10 en el sistema etanol y oxitricloruro de fósforo/diclorometano.

5. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (V) definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar

compuestos de la fórmula (IV)



- 15 en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con ácido clorosulfónico.