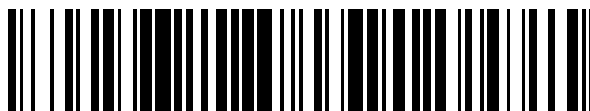


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 371**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
C07D 253/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07855873 .1**
96 Fecha de presentación: **28.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2228370**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2010**

54 Título: **N-{1-[3-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazinil)bencenosulfonil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil}-butiramida, método de preparación y uso**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.10.2012

73 Titular/es:
TOPHARMAN SHANGHAI CO., LTD.
1088 CHUANSHA ROAD PUDONG NEW DISTRICT
SHANGHAI 201209, CN

72 Inventor/es:
TIAN, Guanghui;
LIU, Zheng;
ZHENG, Jin y
SHEN, Jingshan

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

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 2 388 371 T3

DESCRIPCIÓN

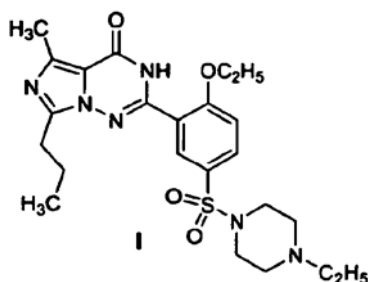
N-{1-[3-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazinil)bencenosulfonil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil}-butiramida, método de preparación y uso.

Ámbito técnico

La presente invención pertenece al campo farmacéutico y se refiere específicamente a la N-{1-[3-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazinil)bencenosulfonil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil}butiramida (representada por la fórmula III), a su método de preparación y al método para preparar vardenafilo a partir del compuesto.

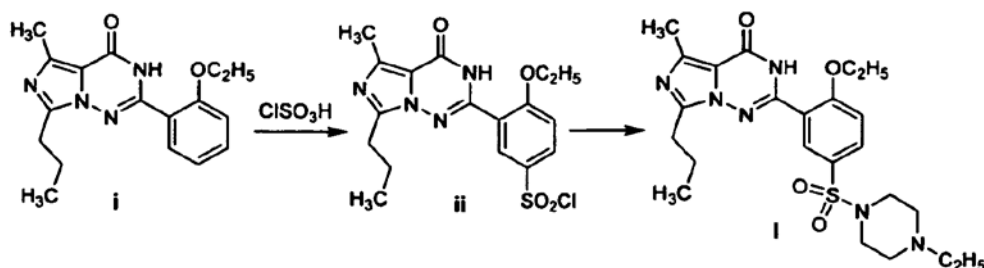
Antecedentes

El vardenafilo (ingrediente activo de la Levitra), que posee una estructura representada por la fórmula siguiente:

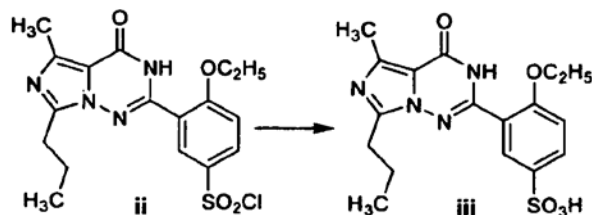


y el nombre químico 2-[2-etoxi-5-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-5-metil-7-propil-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona, es un inhibidor selectivo de la PDE5 desarrollado por la firma Bayer (Alemania) en 2001 para tratar clínicamente la disfunción eréctil (DE).

La solicitud de patente internacional WO 9924433 A1 reveló por primera vez el compuesto anterior, su método de preparación y sus usos para el tratamiento de la DE. Según el proceso descrito en dicho documento de patente las últimas etapas de reacción pueden representarse por el siguiente esquema:

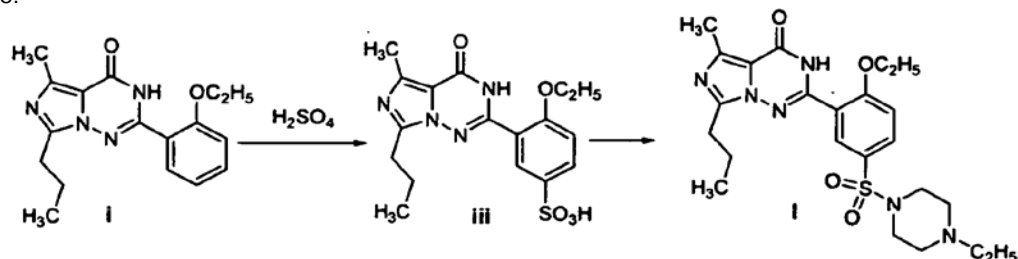


Según dicho método de preparación, en la última fase del proceso se hacía reaccionar el compuesto i con un agente muy activo, el ácido clorosulfónico, para dar un producto clorosulfonado ii sensible al agua, que luego reaccionaba con una amina orgánica tal como la N-etilpiperazina para dar el compuesto deseado de fórmula I. Sin embargo es difícil conseguir la producción industrializada del compuesto anterior mediante esta rutina de reacción. En la última fase de formación del producto la clorosulfonación requiere el consumo de una gran cantidad de ácido clorosulfónico y esto prolonga el tiempo de postratamiento de la reacción, incrementando a la vez la cantidad de la impureza iii generada por la hidrólisis del intermedio inestable (el producto clorosulfonado ii). Esta hidrólisis se representa como sigue:



Por lo tanto se necesita aumentar el tiempo de purificación del producto final, para que cumpla las exigencias de calidad de un ingrediente activo farmacéuticamente aceptable, pues en la última fase del proceso de preparación anterior la clorosulfonación no solo disminuye el rendimiento final del producto deseado, sino también su tiempo de purificación.

La solicitud de patente internacional WO 200250076 aportó una modificación del proceso anterior para que fuera más adecuado de cara a una producción a gran escala. Las etapas principales del proceso modificado se ilustran como sigue:



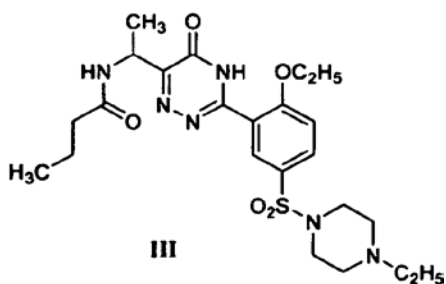
El proceso introducía un grupo ácido sulfónico en el anillo bencénico, usando ácido sulfúrico concentrado para obtener el compuesto iii, que luego se convertía en el producto clorosulfonado ii con cloruro de tionilo. El cambio del ácido clorosulfónico empleado en el proceso original por cloruro de tionilo aumentó el rendimiento de la reacción, facilitando la obtención del producto, pero, de manera similar a la patente WO 9924433 A1, en este proceso se obtenía el producto deseado haciendo reaccionar el producto clorosulfonado ii, que es muy sensible al agua, con N-etilpiperazina. Por consiguiente durante el proceso se produce inevitablemente la reacción secundaria, por la cual el intermedio ii generado se rehidroliza dando la impureza iii.

Aunque las patentes WO 200250075 y US 2006264624, por este orden, han revelado nuevos intermedios para el vardenafilo y nuevos métodos de preparación del mismo, el anterior problema técnico no está totalmente resuelto. En los métodos de preparación de vardenafilo publicados en Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(18): 7331-7337; organic Process Research & Development, 2005, 9(1), 88-97; y Chemical Agent, 2006, 28(5), 287-288, también se discute dicho problema técnico.

Resumen de la presente invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar un nuevo intermedio (es decir, el compuesto de la fórmula III) para el vardenafilo y un método de preparación del mismo, así como un método para preparar vardenafilo partiendo de dicho intermedio.

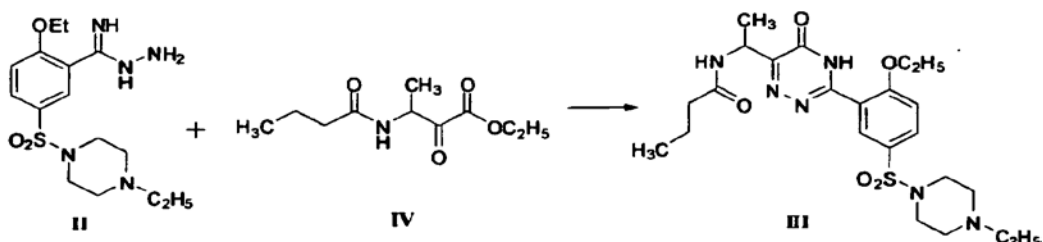
La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula III siguiente:



que tiene el nombre químico N-[1-[3-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazinil)sulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil]-butiramida.

La presente invención proporciona asimismo dos métodos para preparar el compuesto de la fórmula III.

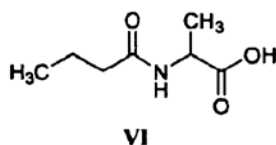
Método uno: el compuesto de la fórmula III se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula II con el compuesto de la fórmula IV en un disolvente orgánico. La reacción está representada por el siguiente esquema:



El disolvente orgánico se elige del grupo formado por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, etil-éter, dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicol monometil-éter, etilenglicol dimetil-éter, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, benceno, tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona y N,N-dimetilformamida, y preferiblemente del grupo formado por metanol, etanol, n-propanol e isopropanol.

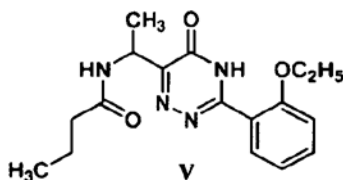
La temperatura de reacción es de 40°C hasta 200°C, preferiblemente desde 50°C hasta 80°C.

Entre ellos, el compuesto de fórmula IV es un compuesto conocido que puede prepararse por referencia al proceso revelado en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; EN; 1980; 1139-1146, o por la reacción Dakin-West del compuesto de la fórmula VI con monocloruro de etiloxalilo:



En la presente invención el compuesto de la fórmula VI se puede preparar según un proceso común en química orgánica, haciendo reaccionar monocloruro de etiloxalilo con ácido D,L-aminopropiónico.

Método dos: el compuesto de la fórmula III también se puede obtener por clorosulfonación del compuesto de la fórmula V con ácido clorosulfónico, para dar el correspondiente producto clorosulfonado, separación del producto clorosulfonado y reacción de este último con N-etilpiperazina en un disolvente orgánico con presencia de un álcali.



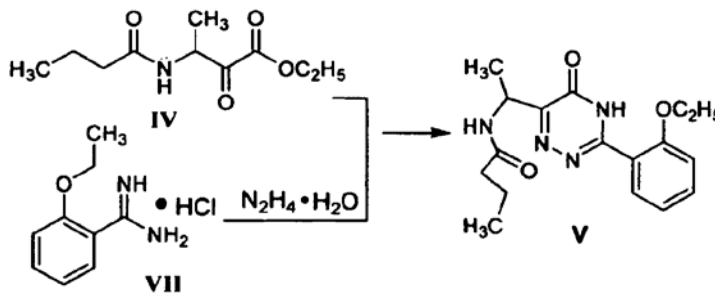
La temperatura de la clorosulfonación es de -20°C hasta 60°C, preferiblemente de -5°C hasta 5°C.

La clorosulfonación se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, etc.

En presencia de un álcali, el disolvente orgánico para la reacción del producto clorosulfonado con N-etilpiperazina se elige del grupo formado por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, etil-éter, dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicol monometil-éter, etilenglicol dimetil-éter, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, benceno, tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona y N,N-dimetilformamida, con preferencia del grupo formado por diclorometano, cloroformo, acetato de etilo y acetona, y con mayor preferencia diclorometano.

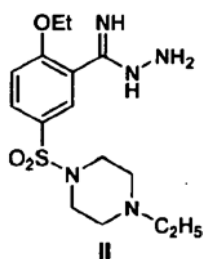
El álcali usado en la reacción se escoge del grupo constituido por aminas orgánicas, sales metálicas de una amina, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos. El álcali se elige preferiblemente del grupo formado por trietilamina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, y con mayor preferencia entre trietilamina, carbonato sódico y bicarbonato sódico.

El compuesto de la fórmula V se puede preparar por referencia al Chemical Agent 2006, 28(5), 287-288, según el esquema siguiente.



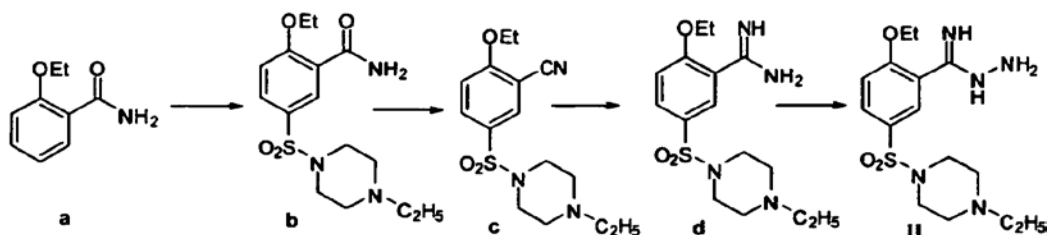
En la presente invención el compuesto de la fórmula VII se puede preparar según el proceso revelado en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; EN; 1980; 1139-1146.

La presente invención proporciona además el compuesto de la fórmula II o una sal del mismo, como intermedio para el compuesto de la fórmula III.



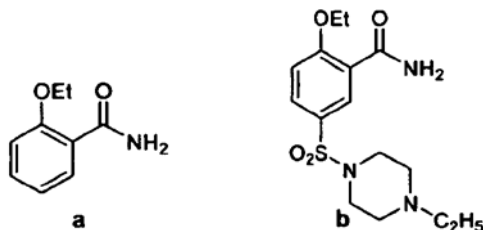
Entre otras, la sal del compuesto de la fórmula II es preferiblemente un hidrocloreto, un sulfato o un fosfato.

- 5 La presente invención proporciona igualmente un método para preparar el compuesto de la fórmula II o una sal del mismo, que puede ponerse en práctica según el siguiente esquema.



- 10 Las etapas concretas del método son las siguientes.

i. El compuesto de fórmula a reacciona con ácido clorosulfónico para dar el correspondiente producto clorosulfonado, el cual se separa y luego reacciona con N-etilpiperazina formando el compuesto de fórmula b.

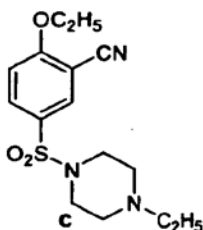


Se puede añadir un exceso de ácido clorosulfónico como disolvente para la reacción del compuesto de fórmula a con ácido clorosulfónico. Una vez completada la reacción la mezcla reactiva se vierte en agua, mezcla de agua y hielo, o hielo picado, y el sólido se separa por filtración al vacío y se recristaliza, para obtener un producto clorosulfonado que reacciona con N-etilpiperazina formando el compuesto de fórmula b. Como alternativa, después de verter la mezcla reactiva en agua, en mezcla de agua y hielo, o en hielo picado, el producto clorosulfonado se obtiene por extracción con un disolvente orgánico tal como diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, etc. La clorosulfonación también se puede llevar a cabo añadiendo 1-10 equivalentes mol de ácido clorosulfónico a un disolvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, etc., vertiendo la mezcla reactiva en agua, en mezcla de agua y hielo, o en hielo picado, después de completar la reacción, separando el líquido para obtener una solución que contenga el producto clorosulfonado y agregando directamente metilpiperazina a la solución.

Para reducir el coste, en el proceso de la presente invención, después de extraer el producto clorosulfonado se le añaden directamente 1,5 equivalentes mol de N-etilpiperazina para efectuar la reacción, seguido de purificación para dar el compuesto de fórmula b. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura dentro de un intervalo específico, normalmente de -10°C hasta 50°C y preferiblemente de -5°C hasta 30°C.

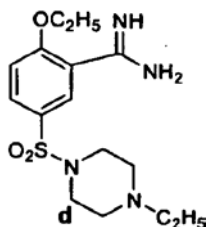
Entre ellos, el compuesto de la fórmula a es un compuesto conocido que puede obtenerse por varios procesos de la química orgánica.

ii. El compuesto de fórmula b reacciona con POCl₃ para dar el compuesto de fórmula c:



En la reacción anterior puede usarse un exceso de POCl_3 escogido entre 1-20 equivalentes mol. La temperatura de reacción es de 40°C hasta 120°C , preferiblemente de 60°C hasta 120°C . Una vez completada, la reacción se enfría con agua helada, el pH se ajusta a 6-9 y el sólido se separa por filtración al vacío, o bien el compuesto de fórmula c se obtiene por extracción con un disolvente orgánico.

iii. El compuesto de la fórmula c reacciona con $\text{Li}[\text{NSi}(\text{CH}_3)_3]_2$ para dar el compuesto de la fórmula d:



Hay muchas maneras de convertir el compuesto de la fórmula c en el compuesto de la fórmula d. En el proceso de la presente invención dicha conversión se logra empleando $\text{Li}[\text{NSi}(\text{CH}_3)_3]_2$. El disolvente de la reacción puede ser tetrahidrofurano y el $\text{Li}[\text{NSi}(\text{CH}_3)_3]_2$ se puede usar en una cantidad de 1-5 equivalentes mol. La temperatura de la reacción está comprendida en el intervalo de -20°C a 40°C .

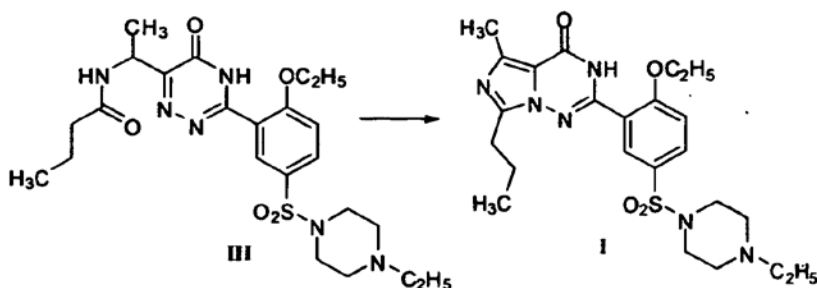
iv. El compuesto de la fórmula d o una sal del mismo se trata con hidrato de hidracina en un disolvente orgánico para obtener el compuesto de la fórmula II o una sal del mismo.

La sal del compuesto de la fórmula d puede ser un hidrocloreto, un sulfato o un fosfato, etc.

El compuesto de la fórmula d o una sal del mismo se disuelve en un disolvente orgánico y luego se le añade hidrato de hidracina para convertirlo en el compuesto de fórmula II o en una sal del mismo, a una temperatura que va desde -20°C hasta 40°C . El disolvente orgánico se puede escoger del grupo formado por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol, preferiblemente entre etanol, metanol y n-propanol.

La sal del compuesto de la fórmula II puede ser un hidrocloreto, un sulfato o un fosfato, etc.

La presente invención también ofrece un método para preparar el compuesto de la fórmula I a partir del compuesto de la fórmula III, el cual se lleva a cabo según el siguiente esquema.



El compuesto de la fórmula I se obtiene ciclando el compuesto de la fórmula III en presencia de oxícloruro fosforoso o de oxícloruro fosforoso y ácido acético. Las etapas concretas son las siguientes. El compuesto de la fórmula III se trata con oxícloruro fosforoso o con oxícloruro fosforoso y ácido acético a una temperatura que va desde 40°C hasta 120°C . Una vez completada la reacción, el exceso de oxícloruro fosforoso o de oxícloruro fosforoso y ácido acético se elimina por evaporación a presión reducida y el residuo se vierte en agua, mezcla de agua y hielo, o hielo picado. El compuesto químico de la fórmula I se obtiene por extracción con un disolvente orgánico escogido de un grupo formado por diclorometano, cloroformo y acetato de etilo.

Además hay que indicar particularmente que el compuesto de fórmula III - una vez obtenido mediante la reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula IV en un disolvente - se puede tratar con oxícloruro fosforoso o con oxícloruro fosforoso y ácido acético, sin purificación, para dar el compuesto de la fórmula I. Concretamente, el compuesto químico de la fórmula II y el compuesto químico de la fórmula IV se calientan en un disolvente orgánico alcohólico para dar el compuesto de la fórmula III, el cual, después de eliminar el disolvente por evaporación, se trata directamente con oxícloruro fosforoso o con oxícloruro fosforoso y ácido acético, para dar el compuesto de la fórmula I. El disolvente alcohólico empleado en la reacción se puede seleccionar del grupo formado por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y terc-butanol. La temperatura de la reacción es de 40°C a 200°C , preferiblemente de 50°C a 80°C .

El método para preparar vardenafilo a partir del compuesto de la fórmula III, según la presente invención, elimina el defecto de los del estado técnico previo, en que la clorosulfonación se realiza en la última fase del procedimiento de

preparación, dando lugar fácilmente a la hidrólisis que genera la impureza iii. El método para preparar vardenafilo a partir del compuesto de la fórmula III, conforme a la presente invención, reduce la cantidad de la sustancia altamente tóxica y peligrosa, el ácido clorosulfónico, usada en la reacción, efectuando la clorosulfonación en la fase temprana del procedimiento de preparación, porque en este momento el compuesto tiene un peso molecular relativamente pequeño y por tanto consume una cantidad relativamente pequeña de ácido clorosulfónico para obtener los mismos moles o la misma masa del producto final, en comparación con la clorosulfonación efectuada en la última fase del procedimiento de preparación. Además la reducción de la cantidad de ácido clorosulfónico no solo acorta el tiempo de postratamiento de la reacción y disminuye la probabilidad de que ocurra la reacción secundaria, sino que además puede reducir mucho el coste de tratamiento del agua residual generada por el empleo del ácido clorosulfónico y asimismo el nivel y la posibilidad de daño medioambiental. Asimismo, la impureza introducida en el producto final a causa de la reacción secundaria se reduce al preparar el vardenafilo partiendo del compuesto clorosulfonado de la fórmula III, disminuyendo así en gran medida la dificultad de purificar el producto y el coste de prepararlo.

Mejor método para llevar a cabo la presente invención

Seguidamente la presente invención se ilustra más detalladamente mediante los siguientes ejemplos, que solo están pensados para explicar el modo preferido de llevar a cabo la presente invención y no deben ser interpretados como limitadores de sus soluciones técnicas. Todas las soluciones técnicas de la presente invención son las que permiten realizar el objeto de la misma. Es decir, las temperaturas y los agentes químicos tomados en los siguientes ejemplos se pueden reemplazar por las correspondientes temperaturas y agentes químicos descritos anteriormente para la realización de la presente invención.

Todos los disolventes o agentes químicos usados en los ensayos fueron producidos por la Chemical Agent Ltd. del State Medicine Group. El punto de fusión se midió en un detector (modelo: BUCHI-510) con una temperatura no calibrada. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas MAT-95 y en un espectrómetro de masas Finnigan SW01-0002. Los espectros de resonancia magnética nuclear H^1 se midieron con un instrumento Varian Mercury 300. Todos los espectros fueron conformes con las estructuras deducidas y los picos identificados se expresaron mediante la abreviación normal: s, pico individual; d, picos dobles; t, picos triples; q, picos cuádruples; m, picos múltiples.

Temperatura ambiente significa una temperatura comprendida entre 20°C y 25°C.

Ejemplo 1:

Ejemplo preparativo 1: preparación de ácido 2-butiramidopropiónico (VI)

Se añadió ácido D,L-aminopropiónico (20,0 g, 0,225 moles) a una mezcla de agua (100 ml) y acetona (50 ml) y luego se agregó NaOH (22,5 g, 0,225 moles) para obtener una solución transparente. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de n-butililo (26,4 ml, 0,248 moles) en un baño de hielo con sal. Al terminar la adición la temperatura se mantuvo por debajo de 5°C y la reacción se llevó a cabo durante 2 horas. Se retiró el baño de hielo y se evaporó acetona a presión reducida. Se ajustó el pH a 1,0 con ácido clorhídrico 6 M y se agregó acetato de etilo (100 ml x 3). Después de separar el agua y secar se evaporó acetato de etilo para dar un aceite amarillo claro, al cual se añadió una cantidad adecuada de éter de petróleo para precipitar un sólido blanco. El sólido blanco se filtró al vacío y se secó para obtener el producto VI (25,8 g) con un rendimiento del 72%. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0,94 (3H, t), 1,44 (3H, d), 1,65 (2H, m), 2,22(2H, t), 4,57 (2H, m), 6,37 (1H, d), 6,62 (1H, s).

Ejemplo preparativo 2: preparación de 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo (IV)

El compuesto de fórmula VI (3,18 g, 0,02 moles) se disolvió en tetrahidrofurano seco (20 ml), y luego se le añadió DMAP (0,08 g, 0,6 mmoles) y piridina (5 ml). La mezcla se calentó durante 30 minutos a 50°C y después se enfrió. Se añadió lentamente gota a gota monoclóruo de etiloxalilo (5,46 g, 0,04 moles) en un baño de hielo. Después la mezcla se calentó durante 4 horas a 70°C. El sólido se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se agregó agua (40 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 3). Se separó el líquido y la fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y solución salina saturada (30 ml x 2) respectivamente y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el disolvente por evaporación rotativa se añadió $NaHCO_3$ (1,26 g, 0,015 moles) y metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de filtrar, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, para dar un aceite amarillo, es decir 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificarlo.

Ejemplo preparativo 3: preparación de N-{1-[3-(2-etoxifenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil}butiramida (V)

Se disolvió hidrocóloro de o-etoxibenzamida (VII) (2,01 g, 10 mmoles) en etanol (15 ml) y se añadió lentamente gota a gota hidrato de hidracina al 85% (0,59 ml, 10 mmoles) en un baño de hielo. Después de la adición la mezcla reaccionó durante 30 minutos en el baño de hielo y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de una solución en etanol (15 ml) del producto (2,58 g) obtenido en el ejemplo preparativo 2. La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 3 horas y se separó el sólido por filtración. El filtrado se concentró para obtener

un aceite que luego se pasó a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo : acetato de etilo = 2:3, para obtener finalmente un sólido amarillo claro (1,98 g), es decir el compuesto de fórmula V, con un rendimiento del 60%. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,92 (3H, t), 1,52 (3H, d), 1,59 (3H, t), 1,65 (2H, m), 2,17 (2H, t), 4,34 (2H, q), 5,24 (1H, m), 6,94 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,55 (1H, dt), 8,55 (1H, dd), 12,44 (1H, s). EI-MS m/z 330 (M^+ , 37), 331 (8), 287 (10), 259 (100), 217 (36), 91 (8).

Ejemplo preparativo 4: preparación de N-{1-[3-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazinil)sulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil}butiramida (III)

El compuesto de fórmula V (0,66 g, 2 mmoles) se añadió en porciones a ácido clorosulfónico (1 ml) en un baño de hielo con sal y la mezcla reaccionó en este baño durante media hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido reactivo se vertió lentamente gota a gota en hielo picado y se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (20 ml) y se cargó enseguida con N-etilpiperazina (0,46 g, 4 mmoles). La mezcla reactiva se hizo reaccionar durante media hora por debajo de 5°C y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua destilada (20 ml) para separar el líquido y la fase orgánica se lavó disolución acuosa saturada de cloruro amónico (15 ml x 2) y solución salina saturada (15 ml). Se evaporó el disolvente para obtener 0,78 g de un sólido amarillo claro, es decir el compuesto de fórmula III, con un rendimiento del 77%. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,93 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,53 (3H, d), 1,63 (3H, t), 1,66 (2H, m), 2,19 (2H, t), 2,44 (2H, q), 2,54 (4H, t), 3,06 (4H, t), 4,42 (2H, q), 5,26 (1H, m), 6,85 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,84 (1H, d), 12,32 (1H, s). EI-MS m/z 506 (M^+ , 5), 450 (56), 420 (40), 113 (100), 70 (8).

Ejemplo preparativo 5: preparación de 2-[2-etoxi-5-[(4-etil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-5-metil-7-propil-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (I)

Se añadió POCl_3 (2 ml) al compuesto de fórmula III (0,51 g, 1 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 horas a 80°C. El exceso de oxiclورو fosforoso se evaporó a presión reducida y el residuo se vertió lentamente en hielo picado. La solución se ajustó a pH 8 con carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (40 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Luego se agregaron 20 ml de etanol y la solución se decoloró con carbón activo, se filtró y se evaporó para eliminar algo de disolvente. Después se añadió acetato de etilo para recristalizar. Al final se separaron los cristales para dar 0,32 g de producto, con un rendimiento del 65%. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,01 (3H, t), 1,04 (3H, t), 1,62 (3H, t), 1,86 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,54 (4H, t), 2,64 (3H, s), 2,99 (2H, t), 3,07 (4H, m), 4,34 (2H, q), 7,15 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 9,52 (1H, s).

Ejemplo 2

Ejemplo preparativo 1: preparación de 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)-benzamida (b)

Se añadió en porciones orto-etoxibenzamida (33,0 g, 0,20 moles) a una mezcla de ácido clorosulfónico (60 ml) y cloruro de tionilo (20 ml) enfriada en un baño de hielo, y la temperatura del sistema reactivo se mantuvo por debajo de 20°C. Una vez completada la reacción, comprobado por CCF, el líquido reactivo se vertió en hielo picado para separar un sólido blanco. El producto se extrajo con diclorometano (200 ml) y se le añadió N-etilpiperazina (45,6 g, 0,40 moles) en baño de hielo. La mezcla reaccionó durante 30 minutos en un baño de hielo y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua para separar el líquido y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta 50 ml. Se añadió éter de petróleo (100 ml) gota a gota para separar cristales aciculares, 58,6 g, y el producto final se obtuvo por filtración al vacío, con un rendimiento del 86%. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,01 (3H, t), 1,56 (3H, t), 2,38 (2H, q), 2,50 (4H, t), 3,03 (4H, t), 4,28 (2H, q), 6,14 (1H, s), 7,06 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,82 (1H, dd), 8,58 (1H, d).

Ejemplo preparativo 2: preparación de 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)-cianofenilo (c)

El compuesto de fórmula b (51,2 g, 0,15 moles) se añadió lentamente a POCl_3 (100 ml) y la mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 1 hora. El exceso de POCl_3 se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo obtenido se vertió lentamente en hielo picado para separar un sólido blanco. Se ajustó el pH a 6 y el sólido separado se filtró y se secó al vacío. Después se añadió acetato de etilo para recristalizar y se obtuvieron 40,3 g de cristales aciculares, con un rendimiento del 83%. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,47 (3H, t), 1,54 (3H, t), 2,97 (2H, q), 3,10 (2H, m), 3,37 (2H, t), 3,55 (2H, d), 3,87 (2H, d), 4,26 (2H, q), 7,10 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,96 (1H, d).

Ejemplo preparativo 3: preparación de 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)-benzamidina (d)

El compuesto de fórmula c (32,3 g, 0,1 moles) se añadió lentamente a una solución al 20% de $\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ en tetrahidrofurano (200 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo, y luego se hizo reaccionar durante 9 horas a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico diluido 1 M, se evaporó a presión reducida para eliminar tetrahidrofurano y luego se ajustó a pH 12 con una solución de hidróxido sódico 2 M para separar un sólido blanco. El sólido se filtró y se secó al vacío, para obtener 27,8 g de producto final, con un rendimiento del 83%. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,02 (3H, t), 1,49 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,52 (4H, t), 3,03 (4H, t), 4,18 (2H, q), 7,02 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,94 (1H, d). ESI-MS m/z 341,2 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

Ejemplo preparativo 4: preparación de 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)-N-amino-benzamidina

El compuesto de fórmula d (17,2 g, 0,05 moles) se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, hidrato de hidracina (2,9 g, 0,05 mmoles) a la solución en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la solución a 30 ml se separó un sólido por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para obtener 13,8 g de producto, con un rendimiento del 78%. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,02 (3H, t), 1,49 (3H, t), 2,39 (2H, q), 2,51 (4H, t), 3,05 (4H, t), 4,18 (2H, q), 7,00 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 8,13 (1H, d). ESI-MS m/z 356,3 ($M^+ + 1$, 100).

Ejemplo preparativo 5: preparación de 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo (IV)

El compuesto de fórmula VI (9,54 g, 0,06 moles) se disolvió en tetrahidrofurano seco (60 ml) y se le añadió DMAP (0,24 g, 2,0 mmoles) y piridina (15 ml). La mezcla se calentó durante 30 minutos a 50°C, se enfrió y se le agregó gota a gota lentamente monocloruro de etiloxalilo (16,4 g, 0,12 moles) en un baño de hielo. Terminada la adición, la mezcla se calentó durante 4 horas a 70°C, se filtró para separar el sólido y se evaporó para eliminar el disolvente a presión reducida. Se agregó agua (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (120 ml x 3). Se separó el líquido y la fase orgánica reunida se lavó con agua (90 ml) y solución salina saturada (50 ml x 2), respectivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente para eliminar el disolvente. Se le agregó $NaHCO_3$ (3,8 g, 0,045 moles) y metanol (50 ml) y la mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 2 horas, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un aceite amarillo, es decir 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo, que se usó directamente, sin separar, en la siguiente etapa.

Ejemplo preparativo 6: preparación de N-{1-[3-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazinil)-sulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil}butiramida (III)

El producto obtenido en el ejemplo preparativo 5 del ejemplo 2 se disolvió en etanol (120 ml) y se le incorporó el compuesto de fórmula II (14,2 g, 0,04 moles). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 2 horas, se filtró para eliminar el sólido y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite que luego se pasó a través de una columna de gel de sílice, para obtener 14,5 g de producto con un rendimiento del 71,6%. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0,93 (3H, t), 1,02 (3H, t), 1,53 (3H, d), 1,63 (3H, t), 1,66 (2H, m), 2,19 (2H, t), 2,44 (2H, q), 2,54 (4H, t), 3,06 (4H, t), 4,42 (2H, q), 5,26 (1H, m), 6,85 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,84 (1H, d), 12,32 (1H, s). EI-MS m/z 506 (M^+ , 5), 450 (56), 420 (40), 113 (100), 70 (8).

Ejemplo preparativo 7: preparación de 2-[2-etoxi-5-[(4-etil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-5-metil-7-propil-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (I)

El compuesto de la fórmula III (0,51 g, 1 mmol) se añadió a $POCl_3$ (2 ml) y la mezcla se calentó durante 2 horas a 80°C. El exceso de oxicloruro fosforoso se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se vertió poco a poco en hielo picado. La solución se ajustó a pH 8 con carbonato sódico, se extrajo con diclorometano (40 ml), se lavó con solución salina saturada (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Luego se añadieron 20 ml de etanol y la solución se decoloró con carbón activo, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. Después se agregó acetato de etilo para recristalizar y se separaron los cristales para obtener 0,32 g de producto con un rendimiento del 65%. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,01 (3H, t), 1,04 (3H, t), 1,62 (3H, t), 1,86 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,54 (4H, t), 2,64 (3H, s), 2,99 (2H, t), 3,07 (4H, m), 4,34 (2H, q), 7,15 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 9,52 (1H, s).

Ejemplo 3

Ejemplo preparativo 1: preparación de hidrocloreto de 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)benzamidina (d)

El producto obtenido en el ejemplo preparativo 3 del ejemplo 2 (34 g, 0,1 moles), es decir 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)-benzamidina (d), se disolvió en etanol (200 ml) y se le agregó ácido clorhídrico concentrado gota a gota en un baño de hielo. La solución se concentró a sequedad para obtener el hidrocloreto de 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)benzamidina (d). RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,02 (3H, t), 1,49 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,52 (4H, t), 3,03 (4H, t), 4,18 (2H, q), 7,02 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,94 (1H, d). ESI-MS m/z 341,2 ($M^+ + 1$, 100).

Ejemplo preparativo 2: preparación de hidrocloreto de 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)-N-amino-benzamidina (II)

El hidrocloreto de 2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)benzamidina obtenido en el anterior ejemplo preparativo 1 se disolvió en etanol (200 ml) y a la disolución se le añadió lentamente gota a gota hidrato de hidracina al 85% (5,9 g, 0,1 moles) en baño de hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la solución se concentró a sequedad y se le agregó acetato de etilo para recristalizar. Los cristales separados se secaron al vacío para obtener 28 g de producto con un rendimiento del 74%. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,02 (3H, t), 1,49 (3H, t), 2,39 (2H, q), 2,51 (4H, t), 3,05 (4H, t), 4,18 (2H, q), 7,00 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 8,13 (1H, d). ESI-MS m/z 356,3 ($M^+ + 1$, 100).

Ejemplo preparativo 3: preparación de 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo (IV)

El compuesto de fórmula VI (3,18 g, 0,02 moles) se disolvió en tetrahidrofurano seco (20 ml) y se le añadió DMAP (0,08 g, 0,6 mmoles) y piridina (5 ml). La mezcla se calentó durante 30 minutos a 50°C, se enfrió y se le agregó gota a gota lentamente monocloruro de etiloxalilo (5,46 g, 0,04 moles) en baño de hielo. Terminada la adición, la mezcla se calentó durante 4 horas a 70°C, se filtró para separar el sólido y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. Se agregó agua (40 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 3). Se separó el líquido, la fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y solución salina saturada (30 ml) respectivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente para eliminar el disolvente. Se añadió NaHCO₃ (1,26 g, 0,015 moles) y metanol (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se filtró y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente, obteniéndose un aceite amarillo, es decir 3-butiramido-2-oxo-butirato de etilo, que se usó directamente, sin separación, en la siguiente etapa.

Ejemplo preparativo 4: preparación de N-{1-[3-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazinil)-sulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil}butiramida (III)

El producto obtenido en el ejemplo preparativo 5 del ejemplo 2 se disolvió en etanol (30 ml) y se le incorporó el compuesto de fórmula II (7,83 g, 0,02 moles). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se filtró para separar el sólido. El filtrado se concentró a sequedad para obtener un producto crudo, que se usó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo preparativo 5: preparación de 2-[2-etoxi-5-[(4-etil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-5-metil-7-propil-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (I)

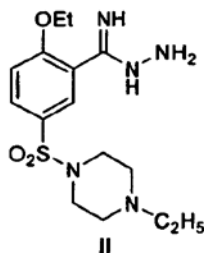
El producto crudo obtenido en el ejemplo preparativo 4 se añadió a POCl₃ (30 ml) y la mezcla se calentó durante 2 horas a 80°C. El exceso de oxocloruro fosforoso se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se vertió lentamente en hielo picado. La solución se ajustó a pH 8 con solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (40 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro; luego se agregaron 40 ml de etanol. La solución se decoloró con carbón activo, se filtró y se evaporó para eliminar algo de disolvente. Después se añadió acetato de etilo para recrystalizar. Los cristales se separaron para obtener 6,25 g de producto, con un rendimiento del 64%. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,01 (3H, t), 1,04 (3H, t), 1,62 (3H, t), 1,86 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,54 (4H, t), 2,64 (3H, s), 2,99 (2H, t), 3,07 (4H, m), 4,34 (2H, q), 7,15 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 9,52 (1H, s).

Ejemplo 4: preparación de 2-[2-etoxi-5-[(4-etil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-5-metil-7-propil-imidazo-[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-ona (I)

Al producto crudo obtenido del ejemplo preparativo 4 del ejemplo 3 se le añadió ácido acético (25 ml) y POCl₃ (5 ml). La mezcla se calentó durante 3 horas a 60°C y el exceso de oxocloruro fosforoso y de ácido acético se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se vertió lentamente en hielo picado y la solución se ajustó a pH 8 con solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (40 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro; luego se agregaron 40 ml de etanol. La solución se decoloró con carbón activo, se filtró y se evaporó para eliminar algo de disolvente. Después se añadió acetato de etilo para recrystalizar y los cristales se separaron para obtener 6,0 g de producto. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,01 (3H, t), 1,04 (3H, t), 1,62 (3H, t), 1,86 (2H, m), 2,42 (2H, q), 2,54 (4H, t), 2,64 (3H, s), 2,99 (2H, t), 3,07 (4H, m), 4,34 (2H, q), 7,15 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 9,52 (1H, s).

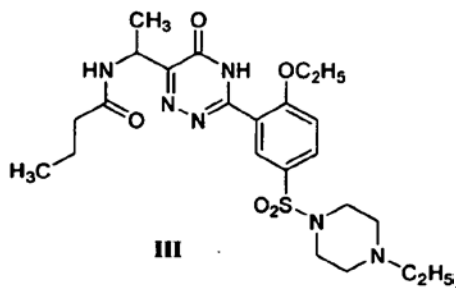
REIVINDICACIONES

1. El compuesto de la siguiente fórmula II o una sal del mismo:



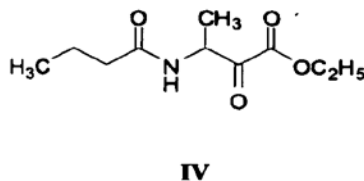
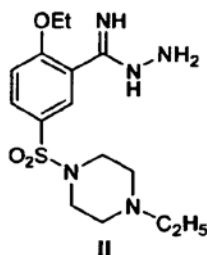
2. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, siendo la sal un hidrocloruro, un sulfato o un fosfato del compuesto de la fórmula II.

3. El compuesto de la siguiente fórmula III:



cuyo nombre químico es N-{1-[3-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazinil)sulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazin-6-il]etil}-butiramida.

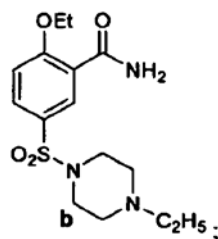
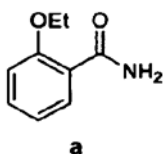
4. Método para preparar el compuesto de fórmula III de la reivindicación 3, según el cual el compuesto de la fórmula III se obtiene haciendo reaccionar en un disolvente orgánico el compuesto de la siguiente fórmula II o una sal del mismo con el compuesto de la siguiente fórmula IV:



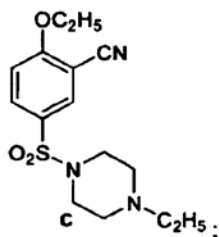
5. Método para preparar el compuesto de fórmula III según la reivindicación 4, en que el disolvente orgánico se elige del grupo formado por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, etil-éter, dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicol monometil-éter, etilenglicol dimetil-éter, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, benceno, tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona y N,N-dimetilformamida.

6. Método para preparar el compuesto de fórmula III según la reivindicación 4, en que un proceso para preparar el compuesto de fórmula II o una sal del mismo incluye las siguientes etapas:

- i. el compuesto de la siguiente fórmula a reacciona con ácido clorosulfónico para obtener un correspondiente producto clorosulfonado, el cual se separa y luego reacciona con N-etilpiperazina formando el compuesto de la siguiente fórmula b:

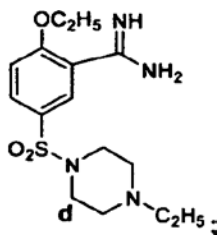


ii. el compuesto de la fórmula b reacciona con POCl_3 para dar el compuesto de la siguiente fórmula c:



5

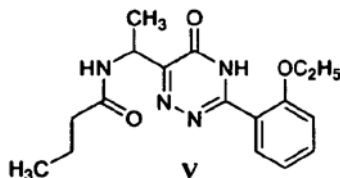
iii. el compuesto de la fórmula c reacciona con el agente químico $\text{Li}[\text{NSi}(\text{CH}_3)_3]_2$ para dar el compuesto de la siguiente fórmula d:



iv. el compuesto de la fórmula d o la sal del mismo se trata con hidrato de hidracina en un disolvente orgánico para dar el compuesto de la fórmula II o una sal del mismo.

7. Método para preparar el compuesto de la fórmula III según la reivindicación 6, de manera que, en la etapa iv del proceso para preparar el compuesto de fórmula II o una sal del mismo, el disolvente orgánico se escoge entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol.

8. Método para preparar el compuesto de la fórmula III de la reivindicación 3, según el cual el compuesto de la fórmula III se obtiene por clorosulfonación del compuesto de la siguiente fórmula V con ácido clorosulfónico, para obtener un correspondiente producto clorosulfonado que se separa y se hace reaccionar con N-etilpiperazina en un disolvente orgánico y en presencia de un álcali.

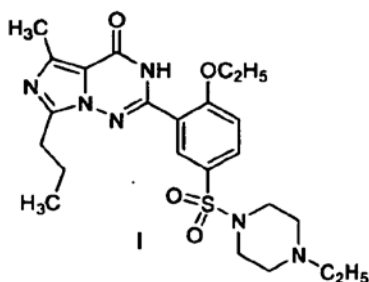


9. Método para preparar el compuesto de la fórmula III según la reivindicación 8, en el cual la clorosulfonación se puede llevar a cabo en diclorometano, cloroformo o acetato de etilo.

10. Método para preparar el compuesto de la fórmula III según la reivindicación 8, en que el disolvente orgánico está seleccionado del grupo constituido por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, etil-éter, dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicol monometil-éter, etilenglicol dimetil-éter, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, benceno, tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona y N,N-dimetilformamida.

11. Método para preparar el compuesto de la fórmula III según la reivindicación 8, en el cual el álcali se elige del grupo formado por aminas orgánicas, sales metálicas de una amina, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos.

12. Método para preparar vardenafilo a partir del compuesto de la fórmula III, según el cual el vardenafilo, que tiene la fórmula I, se obtiene ciclando el compuesto de la fórmula III en presencia de oxiclورو fosforoso o de una mezcla de oxiclورو fosforoso y ácido acético.



13. Método para preparar vardenafilo según la reivindicación 12, por el cual el vardenafilo, que tiene la fórmula I, se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula III en presencia de oxiclورو fosforoso o de una mezcla de oxiclورو fosforoso y ácido acético a una temperatura de 40°C hasta 120°C, evaporando el exceso de oxiclورو fosforoso o de oxiclورو fosforoso y ácido acético a presión reducida una vez completada la reacción, vertiendo el líquido residual en agua, mezcla de hielo y agua o hielo picado, y extrayendo luego con un disolvente orgánico.

14. Método para preparar vardenafilo según la reivindicación 13, en el cual el disolvente orgánico se escoge entre diclorometano, cloroformo y acetato de etilo.