

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 934 885**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2018** **PCT/IB2018/001573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19123011**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2018** **E 18849402 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2022** **EP 3752507**

54 Título: **Síntesis de triazoloquinazolinona**

30 Prioridad:

19.12.2017 US 201762607353 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.02.2023

73 Titular/es:

GABATHER AB (100.0%)
Bygg 215 N Forskargatan 20 J
15136 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

JAGUSCH, THOMAS;
ZENHORST, PETER ADRIANUS, HUBERTUS;
VAN DER AA, PAULA ANNA, ADRIANA;
VERSPUI, GOVERT, ARIE;
KAS, MARTIN y
SCIGELOVA, MARTINA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 934 885 T3

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

DESCRIPCIÓN

Síntesis de triazoloquinazolinona

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad para la Solicitud de Estados Unidos Núm. 62/607.353 presentada el 19 de diciembre de 2017.

Campo de la invención

La invención se refiere a la preparación de triazoloquinazolinonas, compuestos que tienen una fuerte afinidad por el receptor de benzodiazepina.

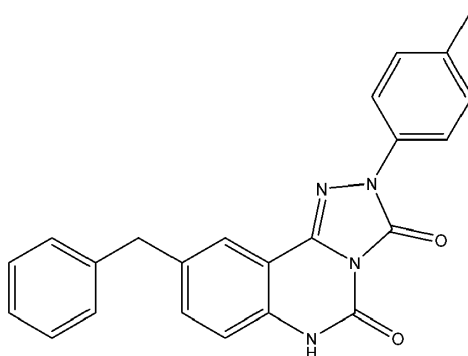
Antecedentes de la invención

El complejo receptor ácido γ -aminobutírico_A (GABA_A) es un ensamblaje pentamérico de varias subunidades de proteínas diferentes, que existen en múltiples isoformas (α_{1-6} , β_{1-4} , γ_{1-4} , θ , π , ϵ , ρ_{1-3} y δ). (Whiting, PJ et al. "Molecular and functional diversity of the expanding GABAA receptor gene family" Annals of the NY Academy of Sciences 1999, 30 de abril, pág. 645-653). Los más abundantes de estos receptores GABA_A contienen dos subunidades α , dos β y una γ . Se sabe que varios ligandos modulan alostéricamente el receptor GABA_A, tales como benzodiazepina (BZD), barbituratos, etanol y ciertos esteroides. Históricamente, la BZD ha atraído la mayor parte de la atención y, como tal, se ha utilizado clínicamente para el tratamiento como fármacos ansiolíticos, anticonvulsivos, relajantes musculares y sedantes-hipnóticos. (Nutt, DJ y Malizia, AL "New insights into the role of GABAA receptors in psychiatric disorders", Br. J. Psychiatry (2001), vol. 179, pág. 390-396).

Los receptores con diferente composición de subtipos están asociados con diferentes efectos fisiológicos, p.ej., los receptores que contienen α_1 median la sedación y la amnesia anterógrada, los receptores que contienen α_2 , y/o α_3 están implicados en la actividad ansiolítica, y los receptores que contienen α_5 podrían estar asociados con la cognición y la memoria. (Whiting, PJ "GABAA receptor subtypes in the brain: a paradigm for CNS drug discovery", Drug Discovery Today, Vol. 8, Núm. 10, mayo de 2003, pág. 445-450.) Los ensamblajes de subtipos $\alpha_1\beta\gamma_2$, $\alpha_2\beta\gamma_2$, $\alpha_3\beta\gamma_2$ y $\alpha_5\beta\gamma_2$ se consideran los principales receptores de unión de las benzodiazepinas, estando el sitio de unión de las benzodiazepinas situado en la interfase entre las subunidades α e γ . Los ligandos del receptor de BDZ son compuestos estructuralmente diferentes, que se unen al complejo receptor (GABA_A)/BDZ. Muestran un amplio efecto farmacológico que se extiende de los agentes agonistas completos que muestran actividades ansiolíticas, anticonvulsivas, sedantes-hipnóticas y miorelajantes a los agentes agonistas inversos, que muestran actividades ansiogénicas y proconvulsivas. En el medio, están presentes agentes antagonistas que no provocan ningún efecto farmacológico.

Los efectos secundarios característicos producidos por las benzodiazepinas incluyen: sedación, relajación muscular, efectos de interacción de fármacos y dependencia. (Bennett, DA "Pharmacology of the pyrazolo-type compounds: agonist, antagonist and inverse agonist actions", Physiology & Behavior (1987) Vol. 41, pág. 241-245.) Entre la amplia variedad de ligandos no benzodiazepínicos, los más potentes y quizás mejor estudiados pertenecen a las siguientes clases: 2-arilpirazoloquinolinas, β -carbolinas, piridodiindoles, pirimidin-5(6H)-onas, triazoloquinoxalinas, ciclopirrolonas y quinolinas. Patente de Estados Unidos Núm. 8.809.355.

Una triazoloquinazolinona, el compuesto 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolino-3,5-diona (compuesto **12**, mostrado a continuación), es un inhibidor muy potente de la unión de ³H-Flumazenil al sitio de benzodiazepina del complejo receptor GABA_A en preparaciones de membrana de rata. El compuesto **12** es 10 veces más potente que el diazepam al desplazar ³H-Flumazenil y es selectivo para el complejo receptor GABA_A.

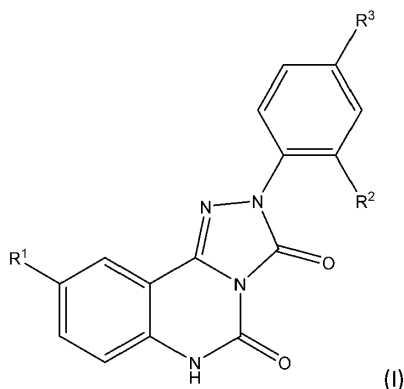
**12**

La preparación del compuesto **12** se describe en el Ejemplo 16a de la Patente de Estados Unidos Núm. 8.809.355,

pero esta síntesis no es adecuada para la producción comercial. La preparación utiliza reactivo de benciltributilestaño que puede dar como resultado residuos de estaño y se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice. La purificación del compuesto **12** se complica por su baja solubilidad. Por lo tanto, existe la necesidad de una ruta mejorada para las triazoloquinazolinonas, tales como el compuesto **12**, que evita los reactivos de estaño y permite una purificación sin complicaciones.

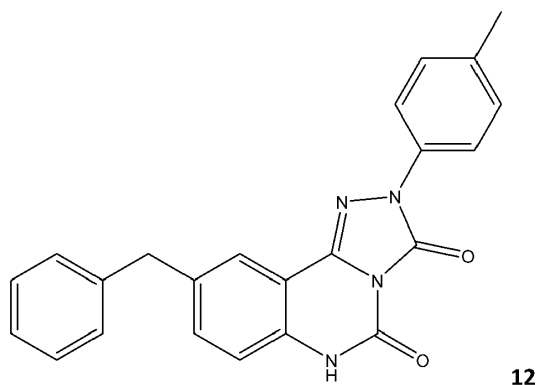
Compendio de la invención

La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación del compuesto de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde R^1 , R^2 y R^3 se definen en el presente documento.

En particular, la invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolina-3,5-diona (compuesto **12**):

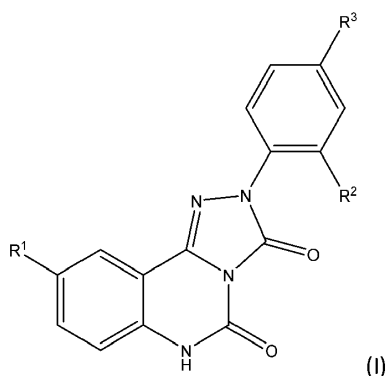


Los compuestos se pueden utilizar en composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), que incluye 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolino-3,5-diona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables preparada mediante el procedimiento de la invención.

Los compuestos también se pueden utilizar en métodos para tratar estados ansiolíticos, anticonvulsivos, sedantes-hipnóticos, miorrelajantes, ansiogénicos, somníferos y convulsivos en mamíferos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), que incluye 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolino-3,5-diona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables preparada mediante el procedimiento de la invención.

Descripción de la invención

Esta invención se refiere a la producción de triazoloquinazolinonas de Fórmula (I) a continuación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y en particular 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolina-3,5-diona (compuesto **12**).



en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, fenilalquinilo que tiene de 2 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquinilo, fenilalquenilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquenilo, fenilalquilo que tiene 1-3 átomos de carbono en la cadena de alquilo y en donde el radical fenilo puede estar sustituido adicionalmente con un átomo de oxígeno o azufre en cualquier posición, piridil-alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono en la cadena de alquilo y trifluorometilo, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono.

Preferiblemente, R^1 que es halógeno, se selecciona del grupo que consiste en bromo, yodo, fluoro y cloro.

Preferiblemente, R^1 que es alquilo, se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

Preferiblemente, R^1 que es fenilalquinilo, se selecciona del grupo que consiste en feniletinilo, fenil-1-propinilo y fenil-2-propinilo.

Preferiblemente, R^1 que es fenilalquenilo, se selecciona del grupo que consiste en feniletenilo, fenil-1-propenilo y fenil-2-propenilo.

Preferiblemente, R^1 que es fenilalquilo, se selecciona del grupo que consiste en fenilmetilo, feniletilo, fenilisopropilo y fenilpropilo.

Preferiblemente, R^2 que es halógeno, se selecciona del grupo que consiste en bromo, yodo, fluoro y cloro.

Preferiblemente, R^3 que es halógeno, se selecciona del grupo que consiste en bromo, yodo, fluoro y cloro.

Preferiblemente, R^3 que es alquilo, se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilpropilo e isopropilo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de adición de ácido o una sal de adición de base que sea compatible con el tratamiento de pacientes.

Una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición de ácido orgánica o inorgánica no tóxica de los compuestos alcalinos representados por la Fórmula (I) o cualquiera de sus intermedios. Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales de metales ácidos tales como monohidrogeno ortofosfato de sodio e hidrogeno sulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarbónicos. Son ilustrativos de tales ácidos, por ejemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Se pueden formar sales mono- o di-ácidas. En general, las sales de adición de ácido de estos compuestos son más solubles en agua y en varios disolventes orgánicos hidrófilos, y generalmente muestran puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre. El experto en la técnica conocerá los criterios de selección de la sal adecuada. Se pueden utilizar otras sales no farmacéuticamente aceptables, p. ej., oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de Fórmula (I) para uso en laboratorio, o para la posterior conversión en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Una "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de los compuestos ácidos representados por la Fórmula (I) o cualquiera de sus intermedios. Las bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxidos de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o

bario. Las bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina o amoníaco. La selección de la sal apropiada puede ser importante para que no se hidrolice una funcionalidad éster, si la hubiera, en otra parte de la molécula. El experto en la técnica conocerá los criterios de selección de la sal adecuada.

- 5 El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

- 10 Cuando los compuestos preparados de acuerdo con la invención contienen al menos un centro quiral, los compuestos pueden existir y aislarse como formas enantioméricas o diastereoisoméricas, o como una mezcla racémica. La invención incluye la preparación de cualquier posible enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla de los mismos, de un compuesto de Fórmula (I). Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato o metodología de resolución química o enzimática, mediante síntesis a partir de sustancias de partida ópticamente activas o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos a continuación.

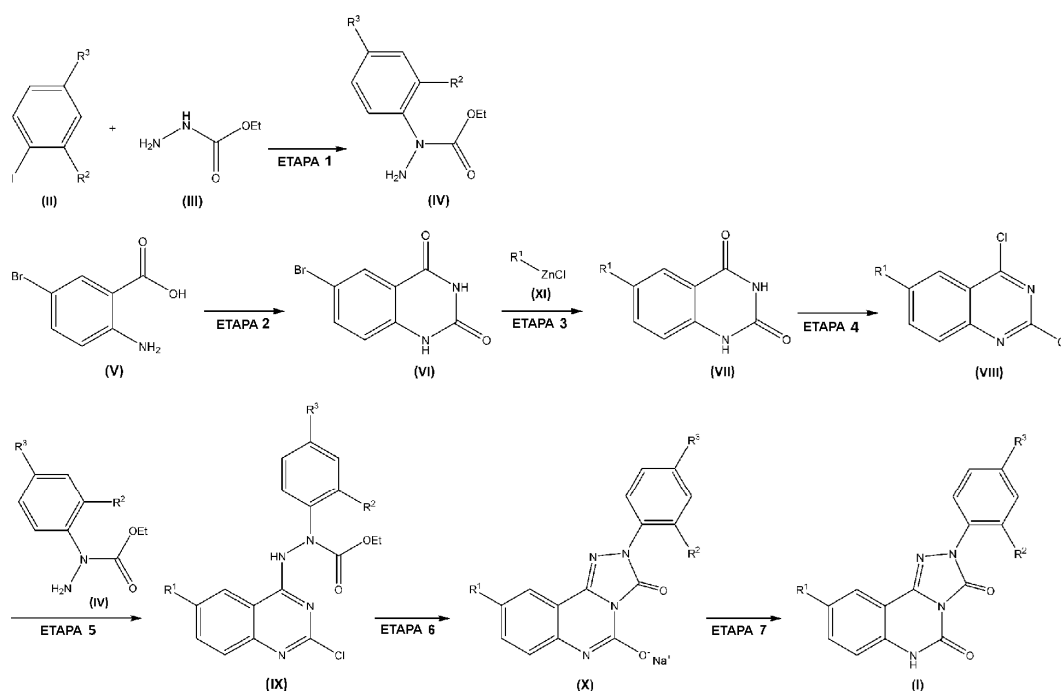
Ciertos compuestos preparados según la invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo, isómeros E y Z de alquenos. La invención incluye la preparación de cualquier isómero geométrico de un compuesto de Fórmula (I). La invención también abarca la preparación de tautómeros de los compuestos de Fórmula (I).

- 20 Los términos "tratar" o "tratamiento" significan aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas ya sea de forma temporal o permanente, o prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del trastorno o afección mencionados.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz en el tratamiento del trastorno o afección mencionados.

- 25 El término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico que se mezcla con el ingrediente activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación susceptible de administrarse al paciente. Un ejemplo de tal portador es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza típicamente para la administración parenteral.

- 30 Las triazoloquinazolinonas de Fórmula (I), donde R^1 , R^2 e R^3 se han definido anteriormente en el presente documento, se pueden preparar utilizando el procedimiento de la invención, como se muestra en el Esquema 2. El procedimiento de la invención alcanza grandes escalas y es adecuado para la producción comercial. Cada etapa se describe a continuación.



En la Etapa 1, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en condiciones

suficientes para formar un compuesto de Fórmula (IV). Por ejemplo, se puede formar un compuesto de Fórmula (IV) cargando un reactor libre de oxígeno con dimetilsulfóxido, un compuesto de Fórmula (III), carbonato de cesio, un compuesto de Fórmula (II) y yoduro de cobre (I), preferiblemente en ese orden, el reactor se puede calentar para formar un compuesto bruto de Fórmula (IV), la sal hidrocloreto del compuesto de Fórmula (IV) se puede elaborar disolviendo el material bruto en tolueno y añadiendo cloruro de hidrógeno (solución 4M en dioxano), y la sal hidrocloreto del compuesto de Fórmula (IV) se puede purificar y formar su base libre suspendiéndola en acetato de etilo y añadiendo bicarbonato sódico disuelto en agua.

En la Etapa 2, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (V) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (VI). Por ejemplo, se puede formar un compuesto de Fórmula (VI) calentando un compuesto de Fórmula (V), urea y N-metil-2-pirrolidinona.

En la Etapa 3, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (VI) con un reactivo de cinc de Fórmula (XI) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (VII). Por ejemplo, se puede formar un compuesto de Fórmula (VII) mediante un acoplamiento de Negishi de un compuesto de Fórmula (VI) y un reactivo de cinc de Fórmula (XI). Se puede añadir un reactivo de cinc de Fórmula (XI) a un reactor cargado con un compuesto de Fórmula (VI), acetato de paladio (II), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio y tetrahidrofurano.

Se puede hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula R^1-Cl en condiciones suficientes para formar un reactivo de cinc de Fórmula (XI). Por ejemplo, se puede formar un reactivo de cinc de Fórmula (XI) haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula R^1-Cl con polvo de cinc en tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido.

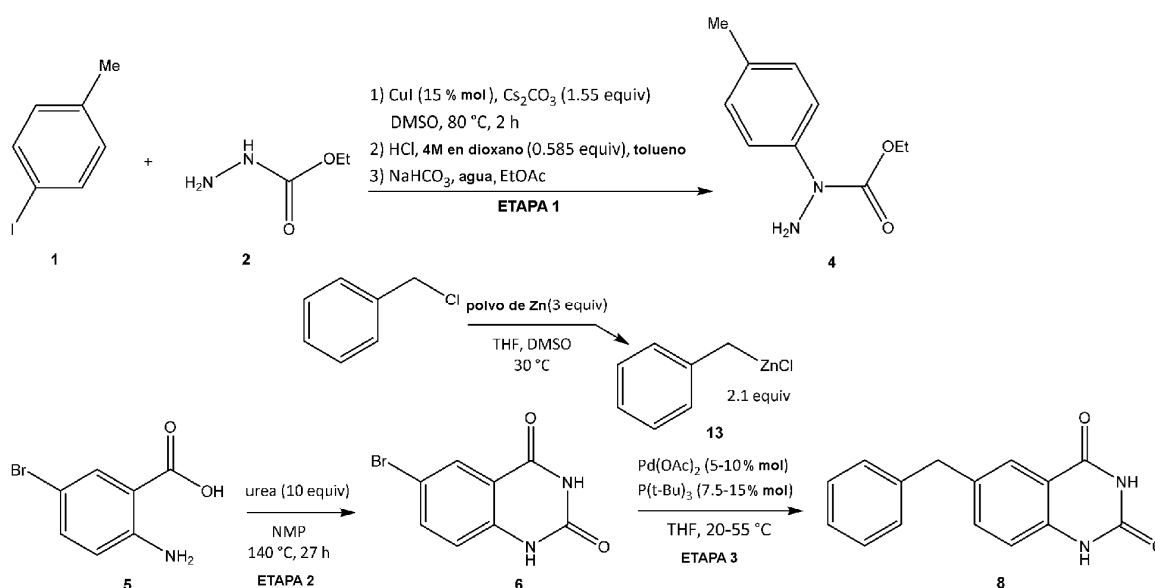
En la Etapa 4, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (VII) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (VIII). Por ejemplo, se puede formar un compuesto de Fórmula (VIII) cargando un reactor con un compuesto de Fórmula (VII) y acetonitrilo, y añadiendo oxiclورو de fósforo y diisopropiletilamina.

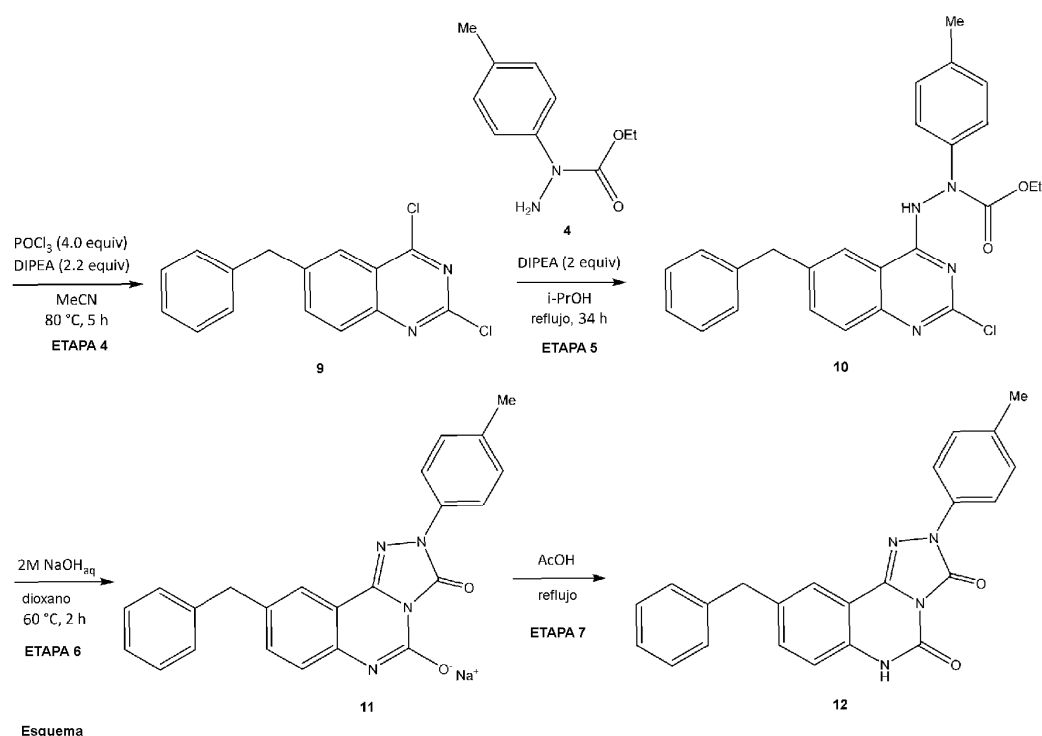
En la Etapa 5, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII) con un compuesto de Fórmula (IV) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (IX). Por ejemplo, se puede formar un compuesto de Fórmula (IX) sometiendo a reflujo un compuesto de Fórmula (IV) en 2-propanol con N,N-diisopropiletilamina.

En la Etapa 6, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (IX) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (X). Por ejemplo, se puede formar un compuesto de Fórmula (X) calentando una mezcla de un compuesto de Fórmula (IX) y 1,4-dioxano.

En la Etapa 7, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (X) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, se puede formar un compuesto de Fórmula (I) sometiendo a reflujo un compuesto de Fórmula (X) con ácido acético.

Utilizando el compuesto **12** como ejemplo, el procedimiento de siete etapas de la invención se muestra en el Esquema 1. El procedimiento alcanza grandes escalas y es adecuado para la producción comercial. Cada etapa se describe a continuación.





1

Etapas 1: Síntesis de carbazato, compuesto 4

El compuesto 4 se preparó a escala de producción. El orden de adición (DMSO, carbazato de etilo, carbonato de cesio, 4-yodotolueno y CuI) de las materias primas y la realización de la reacción en una atmósfera libre de oxígeno fueron vitales para obtener buenos rendimientos del compuesto 4.

Se evacuó un reactor con camisa de vidrio de 30 L y se cargó con nitrógeno tres veces. El control de temperatura se ajustó a 50°C (control interno) y el reactor se cargó con dimetilsulfóxido seco (2700 mL), compuesto 2 (501 g, 4,81 moles, 1,3 equiv), carbonato de cesio (1869 g, 5,74 moles, 1,55 equiv), compuesto 1 (807 g, 3,7 moles) y yoduro de cobre (I) (106 g, 0,56 moles, 0,15 equivalentes). Las paredes del reactor se lavaron añadiendo dimetilsulfóxido seco (1000 mL) (la mezcla de reacción alcanzó los 35°C) y el ciclo de vacío/nitrógeno se repitió tres veces. El control de temperatura se ajustó a 80°C (control interno) y el contenido del reactor se calentó a 74°C durante un período de 1 hora. El análisis de HPLC mostró aprox. 96% de conversión del compuesto 1 y formación del compuesto 4 producto (aprox. 70% del área por HPLC a 210 nm). La mezcla de reacción se agitó durante otra hora antes de enfriarse a 25°C y diluirse con acetato de etilo (12,1 L). La suspensión se agitó durante 20 minutos y se filtró sobre una capa de celite (7 cm). La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (4x2 L) y los productos filtrados combinados se lavaron con agua (8 L) y agua/salmuera (4 L/4 L). Los lavados acuosos se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo (3,2 L). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (8 L), se trataron con sulfato de sodio (5 kg) y carbón (80 g) y se filtraron. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (8 x 2 L). Los productos filtrados se concentraron utilizando un evaporador rotativo para proporcionar el compuesto 4 bruto (493 g; 68,5% de rendimiento (sin corregir por ensayo o pureza), con una pureza de 66% (HPLC, 210 nm).

Se realizaron dos rondas para purificar y aislar el compuesto 4·HCl de la sustancia bruta, como se muestra en la Tabla 1. Ambos procedimientos proporcionaron el producto deseado con suficiente pureza. Sin embargo, el uso de una cantidad más baja de HCl (0,553 equiv) condujo a un rendimiento más bajo con una pureza sólo marginalmente mayor. La cantidad de HCl se redujo con la intención de mantener otras impurezas alcalinas en solución.

Tabla 1: Purificación y aislamiento del compuesto 4 como sal de HCl.

Ronda	Escala	Equivalentes de HCl (4 M en dioxano)	Procedimiento	Pureza	Rendimiento
1	1 g	0,585 equivalentes	Bruto en tolueno, 55-60°C, HCl añadido, agitado 10 min, enfriado a 22-25°C, filtrado	97,7%	57%
2	54 g	0,553 equivalentes	Bruto en tolueno, 60°C, HCl añadido, agitado 10 min, enfriado a 22-25°C, filtrado	98,2%	49,5%

Elaboraciones adicionales aislaron el compuesto 4·HCl de la sustancia bruta utilizando 0,585 equivalentes de ácido clorhídrico. El compuesto 4 (432,8 g) se disolvió en tolueno (4328 mL) a 22°C. La solución se calentó a 59°C durante 40 minutos. Se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en dioxano, 326 mL, 1304 mmoles, 0,585 equivalentes) durante un período de 10 minutos a 59-62°C. El producto comenzó a cristalizar a 62°C durante la adición de cloruro de hidrógeno. Una vez completada la adición, el contenido del reactor se agitó a 62°C durante 5 minutos y a continuación, se enfrió a 20°C durante un período de 2 horas. La suspensión se agitó a 20°C durante 30 minutos, se filtró y se lavó con tolueno (3 × 800 mL) y se secó en un evaporador rotativo a 60°C durante 6 horas para proporcionar el compuesto 4·HCl (291,6 g, 1264 mmoles, 57% de rendimiento) en forma de un sólido de color ligeramente rosado. La pureza del producto aislado fue de 98,0%. La base libre del carbazato se preparó para sortear el problema de la regioselectividad en la etapa 5 (a continuación).

El compuesto 4·HCl (353,1 g, 1531 mmoles) se suspendió en acetato de etilo (2500 mL) a 22°C. Se disolvió bicarbonato de sodio (257 g, 3061 mmol) en agua (2800 mL), y esta solución se añadió a 23-16°C a la suspensión del Compuesto 4·HCl (reacción endotérmica). El sistema bifásico se agitó a 22-25°C durante un período de 30 minutos. Las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio (540 g, 1 hora) y se filtraron. El producto filtrado se concentró y se secó (1 hora a 40°C, 8 mbar) por evaporación rotativa para proporcionar la base libre del compuesto 4 (269,2 g, 1386 mmoles, 91% de rendimiento) como un aceite de color pardo claro. La pureza fue de 97,5% (LCMS, DAD 210 nm).

Etapas 2: Síntesis de quinazolindiona, compuesto 6

Un reactor de 30 L con camisa de vidrio se cargó con urea (2591 g, 43,14 moles, 10 equiv), compuesto 5 (932 g, 4,31 mmoles) y N-metil-2-pirrolidinona (2800 mL). La suspensión se calentó a 140°C y la solución de color pardo resultante se agitó a 140-146°C durante un tiempo total de 27 horas. Después de 6,5 horas, el análisis HPLC mostró una conversión de 99% de la sustancia de partida y la formación de un intermedio ureido (30%) junto con el compuesto 6 producto (65%). Después de 25,5 horas, el producto, el compuesto 6, estaba presente en la mezcla de reacción en una proporción de 97,5% (HPLC). La mezcla de reacción se enfrió a 90°C y se añadió agua (9320 mL) durante un período de 1 hora mientras se mantenía la temperatura del contenido del reactor a 82-92°C. La suspensión se agitó a 88-92°C durante 1 hora y a continuación, se enfrió a 20°C durante un período de 105 minutos. El producto se filtró, la torta de filtración se lavó con agua (3 x 2500 mL) y se secó a 105°C durante 15 horas para proporcionar 953 g (92% de rendimiento) de un producto de color beige con una pureza >99,5%.

Etapas 3: Preparación del reactivo de bencil cinc y acoplamiento de Negishi

Preparación de reactivo de bencilo 1: Para preparar el reactivo de bencil cinc, compuesto 13, se cargó un matraz de 6 L equipado con una barra de agitación magnética con tetrahidrofurano seco (850 mL) y polvo de cinc (775 g, 11,85 moles, 3 equivalentes, Fluka 00618) mientras se agitaba bajo nitrógeno. Se disolvió cloruro de bencilo (500 g, 3,95 moles) en tetrahidrofurano seco (3100 mL) y esta solución se diluyó adicionalmente con dimetilsulfóxido seco (850 mL). La solución de cloruro de bencilo se añadió a la suspensión de cinc a 25°C durante un período de 30 minutos. No se observó una reacción exotérmica. La temperatura de la suspensión de organocinc se aumentó a 30-33°C y se continuó agitando durante otras 19 h. Se interrumpió el calentamiento y la suspensión se agitó a 25°C durante 3,5 días. Se interrumpió la agitación y se dejó que el cinc que no había reaccionado se sedimentara en el fondo y se decantó una solución turbia de cloruro de bencil cinc, BnZnCl. De esta manera, se preparó una solución de cloruro de bencil cinc aprox. 0,7 M (4850 g, 4942 mL, d 0,9814 g/mL, 3,459 moles, 88% de rendimiento).

Preparación de reactivo de bencilo 2: Se fabricó una solución de cloruro de bencil cinc, compuesto 13, de la misma manera, pero con la diferencia de que la temperatura se aumentó a 30-33°C inmediatamente después de la adición de cloruro de bencilo. Se detuvo la agitación y se dejó que el cinc que no había reaccionado se sedimentara, y se decantó una solución turbia de cloruro de bencil cinc. Se obtuvo de este modo una solución de cloruro de bencil cinc,

BnZnCl, aprox. 0,7 M (4980 g, 5074 mL, d 0,9814 g/mL, 3,552 moles, 90% de rendimiento).

Acoplamiento de Negishi 1: Se realizó un acoplamiento de Negishi a una escala de 300 g utilizando la primera preparación de solución de cloruro de bencil cinc 1. Se cargó un reactor de vidrio de doble camisa de 10 L con el compuesto 6 (300 g, 1245 mmoles), acetato de paladio (II) (27,9 g, 124 mmoles, 10% en moles, tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (54,2 g, 187 mmoles, 15% en moles) y tetrahidrofurano seco (1950 mL). El reactor que contenía la suspensión se evacuó parcialmente (a 150 mbar) y se cargó tres veces con nitrógeno. La solución de cloruro de bencil cinc, compuesto **13**, (aprox. 0,7 M) (3566 mL, ~2496 milimoles, ~2,0 equivalentes, líquido turbio de color grisáceo) a 22-31°C (exotérmica) durante un período de 29 minutos a través de un embudo de goteo bajo nitrógeno con enfriamiento activo de la camisa del reactor (0°C). Una vez completada la adición, la temperatura de referencia de la camisa se cambió a 30°C. Después de 90 minutos, se tomó una muestra y el análisis HPLC (10 µl de muestra diluida con acetonitrilo, 2 mL; agua, 1 mL; y dimetilacetamida, 10 µl; a continuación, se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0,45 µm) mostró que quedaba 2,53% de sustancia de partida. Se añadió otra porción de solución de BnZnCl (aprox. 0,7 M) (106 mL, ~74,2 mmoles, 0,06 equiv), el control de temperatura se cambió al reactor (externo) y se ajustó a 55°C. Se tomó una muestra después de 35 minutos que mostró que quedaba 1,70% de sustancia de partida. Se añadió de una vez una tercera porción de cloruro de bencil cinc(II) (aprox. 0,7 M, preparación 1) (97,8 mL, ~68.5 milimoles, ~0.055 equiv) y la conversión alcanzó 98,95% en 15 minutos después de la adición.

La mezcla de reacción se enfrió a 23°C durante un período de 30 minutos. Mientras se enfriaba adicionalmente (punto de ajuste -5°C), se añadió ácido clorhídrico (1 M, 5153 mL, 5153 mmoles) a 15-24°C durante un período de 32 minutos. La temperatura de la camisa se ajustó a 20°C y la reacción se agitó posteriormente durante 45 minutos. La temperatura de la camisa se ajustó a -5°C y la suspensión se enfrió a 10°C durante un período de 23 minutos. La temperatura de la camisa se ajustó a 10°C y la suspensión se filtró (filtro de vidrio sinterizado S3). La filtración tomó 1 hora. La torta de filtración fangosa de color gris se mezcló con agua (2 L) y se secó por succión tres veces. El producto húmedo (834 g) se secó en un evaporador rotativo (8 horas, 90°C, 12 mbar) para proporcionar el compuesto **8** (317,4 g, 1258 mmoles, rendimiento de 101%, lote MAK08-027) con una pureza de 95,68%. Se encontró que la impureza que eluía a los 5,356 minutos era volátil y se puede eliminar por completo mediante un secado prolongado. Esto se demostró con una muestra pequeña, en cuyo caso la impureza general mejoró a aproximadamente 97%.

Acoplamiento de Negishi 2: se realizó un segundo acoplamiento de Negishi a una escala de 300 g utilizando aproximadamente la mitad de la carga de precatalizadores convencionales, pero más solución de cloruro de bencil cinc, **13**, de la preparación 2 (4074 g frente a 3698 g en Negishi 1). Se cargó un reactor de vidrio de doble camisa de 10 L con el compuesto 6 (300 g, 1245 mmoles), acetato de paladio (II) (15,00 g, 66,8 mmoles, 5,37% en moles), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (29,1 g, 100 mmoles, 8,05% en moles y tetrahidrofurano seco (1950 mL). El reactor que contenía la suspensión se evacuó parcialmente (a 150 mbar) y se cargó tres veces con nitrógeno. La solución de cloruro de bencil cinc (aprox. 0,7 M, preparación 2) (3825 mL, ~2678 milimoles, ~2,15 equivalentes, líquido turbio de color grisáceo) a 25-35°C durante un período de 30 minutos a través de un embudo de goteo bajo nitrógeno con enfriamiento activo de la camisa del reactor (0°C). Una vez completada la adición, la temperatura de referencia de la camisa se cambió a 30°C. Después de 60 minutos, se tomó una muestra y el análisis por HPLC mostró que quedaba 1,15% de sustancia de partida. Se añadió otra porción de solución de BnZnCl (aprox. 0,7 M) (326 mL, ~228 mmoles, 0,18 equiv) durante un período de 5 minutos, el control de temperatura se cambió al reactor (externo) y se ajustó a 55°C. La mezcla de reacción se agitó a 50-55°C durante 50 minutos. El análisis HPLC de la muestra de la mezcla de reacción mostró que quedaba menos de 0,3% de la sustancia de partida.

La mezcla de reacción se enfrió a 20°C durante un período de 70 minutos. Mientras se enfriaba adicionalmente (punto de ajuste -5°C), se añadió ácido clorhídrico (1 M, 5153 mL, 5153 mmoles) a 15-24°C durante un período de 30 minutos. La temperatura de la camisa se ajustó a 20°C y la reacción se agitó posteriormente durante 48 minutos. La temperatura de la camisa se ajustó a -5°C y la suspensión se enfrió a 10°C durante un período de 27 minutos. La temperatura de la camisa se ajustó a 10°C y la suspensión se filtró (filtro de vidrio sinterizado S3). La filtración duró 30 minutos. La torta de filtración fangosa de color gris se mezcló con agua (2 L) y se secó por succión tres veces. El producto húmedo se secó en un evaporador rotativo (8 horas, 90°C, 12 mbar) para proporcionar el compuesto **8** (295,2 g, 1170 mmoles, 94% de rendimiento).

Etapas 4: cloración

Un reactor de vidrio de doble camisa de 10 L se cargó con acetonitrilo (3030 mL, anhidro) y compuesto **8** (638 g, 2529 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a 10°C durante un período de 10 minutos y se añadió oxiclورو de fósforo (943 mL, 10,1 moles, 4,0 equiv) a través de un embudo durante un período de 2 minutos. La temperatura de referencia de la chaqueta se cambió a 0°C. Se añadió diisopropiletilamina (969 mL, 5564 mmoles, 2,20 equiv) a través de un embudo durante un período de 12 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 30°C y fue visible el desprendimiento de humo blanco durante la adición. La solución de color negro resultante se calentó posteriormente a 80°C y se agitó a 80-84°C durante 6 horas. El análisis de HPLC después de 5 horas mostró que quedaba 1% de sustancia de partida. La mezcla se enfrió a 20°C y se dejó sin

agitación durante la noche.

El acetonitrilo y POCl_3 se eliminaron por destilación utilizando un evaporador rotativo (baño de agua 50-90°C, presión: 250-10 mbar), y el residuo líquido de color negro se evaporó conjuntamente con 1,0 L de tolueno seco (baño de aceite 120-155°C) (83-109°C, 750 mL). El residuo se enfrió a temperatura ambiente (22°C). La mezcla se dejó sin agitación durante un fin de semana a 22°C. El residuo se concentró adicionalmente en un evaporador rotativo (baño de aceite a 100-150°C, 200-8 mbar) para proporcionar un destilado (250 mL) y un residuo (2114 g). Este residuo se disolvió en acetato de etilo (6380 mL).

Por comodidad de manipulación, esta solución se dividió en dos partes iguales, y cada parte se vertió en una solución acuosa 2 M de fosfato dibásico de potasio agitada vigorosamente (4426 mL, 8852 mmoles) a 5-10°C. La mezcla bifásica se agitó y se calentó a 18°C durante un período de 30 minutos antes de que se separaran las fases. La capa orgánica contenía materia húmeda, voluminosa e insoluble. Se unieron las capas orgánicas de ambas partes, y se añadió un agente secante (MgSO_4 , 2182 g) en varias porciones con enfriamiento a 14-28°C durante un período de 30 minutos. La filtración y eliminación de las sustancias volátiles en un evaporador rotativo (8 horas a 60°C) proporcionó el compuesto **9** (746,1 g, 2580 mmoles, 102% del teórico) en forma de gránulos/trozos de color pardo suave. El material se almacenó en un matraz cerrado a atmósfera ambiente.

El lote preparado de compuesto **9** mostró una pureza menor (95,95%, HPLC) que la deseada. El deterioro de la pureza observado podría deberse al contacto prolongado con la humedad atmosférica durante el procedimiento de elaboración. Se realizó una prueba de uso del compuesto **9** con las etapas de seguimiento 5 y 6. Esta secuencia de reacción proporcionó el compuesto **11** con una pureza mediante HPLC de >97%.

Etapas 5: adición de carbazato

Una solución de compuesto de base libre **4** (254 g, 1310 mmoles) en 2-propanol (3787 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (456 mL, 2619 mmoles, 2 equiv) a temperatura ambiente.

La solución de color amarillo se calentó a reflujo (baño de agua a 85°C) y se agitó a reflujo durante un tiempo total de 34 horas. La mezcla se enfrió a 25°C, se pasó a través de un filtro de vidrio sinterizado (S3), se concentró en un evaporador rotativo (250-120 mbar, baño de agua 30-50°C) y se secó a 70°C durante 2 horas, para proporcionar 810 g de un aceite pardo (138% del teórico). Esta sustancia se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

Etapas 6: cierre del anillo a triazolona, compuesto **11**

Se utilizó la mitad del compuesto bruto **10** preparado en la Etapa 5. Se cargó un matraz de 6 L con una solución de 2-(6-bencil-2-cloroquinazolin-4-il)-1-(p-tolil)hidrazin-1-carboxilato de etilo (293 g, 655 mmoles, calculado como 1/2 de 100% de rendimiento teórico de la etapa anterior MAK08-035) disuelto en 1,4-dioxano (4300 mL). La solución de color pardo oscuro resultante se calentó a 60°C en un baño de agua (64°C). Se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1601 mL, 3203 mmoles) en una porción (la temperatura descendió a 45°C). La mezcla de reacción se agitó a 55-60°C durante 90 minutos.

En 10 minutos, los sólidos comenzaron a precipitar. El análisis mediante HPLC mostró que no quedaba sustancia de partida en la mezcla de reacción. La mezcla se enfrió a 23°C durante un período de 50 minutos y se agitó posteriormente a esta temperatura durante 35 minutos. La suspensión de color beige se filtró y la torta de filtración se lavó con dioxano/agua 1:1 (4 x 500 mL). La torta de filtración de color beige se secó por evaporación rotativa durante 3 horas a 50°C para llegar al compuesto bruto **11** (202 g, 76% de rendimiento, 82,57% de pureza) en forma de un sólido de color beige.

La segunda mitad del compuesto **10** bruto preparado se procesó de la misma manera para proporcionar el compuesto **11** (217 g, 82% de rendimiento, 81,59% de pureza) en forma de un sólido de color beige. Ambos lotes contenían niveles significativos de una impureza IMP a los 24,3 min. Esta impureza tenía una solubilidad muy, muy baja en disolventes comunes.

Etapas 7: síntesis del compuesto **12**

Los dos lotes de compuesto intermedio **11** se combinaron y trataron con ácido acético para preparar el compuesto **12** producto final y realizar simultáneamente la etapa final de cristalización. Se cargó un recipiente de reacción de 20 L con el compuesto **11** (413,5 g, 1022 mmoles) y 16 L de ácido acético. La suspensión se calentó a 110°C (temperatura de la camisa: 145°C), se añadieron 41 g de carbón vegetal y la suspensión se agitó a 120-124°C durante 1 hora. Se bajó la temperatura a 95°C y a continuación, se filtró la mezcla (filtro de polipropileno Accugaf, porosidad 1 µm). El recipiente de reacción se enjuagó con 5 L de ácido acético a 95°C y el líquido de lavado resultante se filtró en el mismo filtro.

Los productos filtrados calientes combinados se transfirieron a un segundo reactor de 30 L en el que se produjo una precipitación espontánea. El primer recipiente y el filtro se lavaron con ácido acético adicional (1,7 L), que también

se añadió al segundo reactor y la mezcla se calentó a 105°C para proporcionar una solución de color amarillento claro. La temperatura se redujo lentamente durante la noche a 22°C mientras se agitaba suavemente. La suspensión resultante se pasó por un filtro de vidrio sinterizado, la torta de filtración se lavó con ácido acético (500 mL) y posteriormente con agua (3 x 1 L). El producto de color blanco (torta de filtración) se secó en un evaporador rotativo a 60°C durante 6 horas para proporcionar una primera cosecha del compuesto **12** (114,7 g).

El rendimiento aislado fue inferior al esperado. Por lo tanto, las aguas madre y el líquido de lavado de AcOH se combinaron y concentraron y se dejó que el residuo resultante (volumen 4 L) se enfriara a temperatura ambiente (22°C) durante la noche. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con ácido acético (200 mL) y agua (2 x 1 L). La torta de filtración de color amarillo se secó en un horno de vacío a 60°C (2 mbar) durante 6 horas para proporcionar una segunda cosecha del compuesto **12** (23,3 gramo).

Puesto que la recuperación aún era baja, el material húmedo de la filtración inicial sobre el filtro de polipropileno (aprox. 410 g, incluido el carbón) se transfirió nuevamente al recipiente de reacción y se agitó con ácido acético (12 L) a 120-125°C durante 2 horas, tiempo después del cual se bajó la temperatura a 95°C para permitir la filtración. El residuo del filtro se lavó con 2 L de ácido acético caliente y los productos filtrados combinados se enfriaron a 24°C durante la noche. La suspensión resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con ácido acético (0,5 L) y agua (3 x 1 L). El sólido de color blanco se secó en un evaporador rotativo a 60°C a 6 mbar durante 6 horas para proporcionar una tercera cosecha del compuesto **12** (95,1 g). Un enjuague con ácido acético del carbón vegetal (2 L) se filtró por separado y se lavó con ácido acético (100 mL) y agua (1 L). El sólido de color blanco se secó en un horno de vacío a 60°C (2 mbar) durante 6 horas para proporcionar una cuarta cosecha del compuesto **12** (5,4 g).

El residuo de carbón vegetal húmedo (79 g) se trató una vez más con 5 L de ácido acético a 120-125°C durante 2 horas. Después de enfriar a 95°C y filtrar, el residuo de carbón vegetal se lavó con 1 L de ácido acético. El producto filtrado combinado se evaporó a un volumen de aprox. 1 L, se enfrió a 22°C, se filtró y se lavó con ácido acético (1 x 200 mL) y agua (2 x 250 mL). El sólido de color blanco resultante se secó en un horno de vacío a 60°C y 2 mbar durante 6 horas para proporcionar una quinta cosecha del compuesto **12** (11,6 g; MAK08-039-5). Las aguas madre después de la precipitación de las cosechas tercera y cuarta se combinaron, se concentraron hasta un volumen de 700 mL, se dejó que se enfriaran a 22°C y a continuación, se filtraron. El sólido resultante se lavó con ácido acético (1 x 100 mL) y agua (2 x 250 mL) y se secó en un horno de vacío a 60°C y 2 mbar durante 6 horas para proporcionar una sexta cosecha del compuesto **12** (17,5 gramo).

Las seis cosechas de compuesto **12** fueron analizadas individualmente mediante LCMS y los análisis revelaron que los lotes de productos contenían solo pequeñas impurezas, excepto la impureza que eluyó a los 24,3 minutos, que estaba presente en todos los cultivos a niveles de 2,6% a 3,3% (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Los cultivos aislados del Compuesto **12** producto final.

Núm. de Cultivo:	Cantidad [g]	Pureza [%]	Impureza TR 24,3 [%]
1	114,7*	96,6	2,93
2	95,1	96,8	2,64
3	5,4	97,1	2,61
4	23,3	95,6	3,17
5	17,5	95,2	3,29
6	11,6	92,3	7,20
* (disponible 111,4 g)			

Purificación de compuestos **12**

Se combinaron y purificaron lotes de compuesto **12** que contenían menos de 3,5% de IMP 24,3 volviendo a suspender en tolueno. La suspensión del compuesto **12** (278,24 g, 728 mmoles) en tolueno (13,5 l) se calentó a reflujo con agitación y se sometió a reflujo durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 30°C durante un período de 80 minutos y se filtró (filtro de vidrio sinterizado S2). La torta de filtración se lavó con tolueno (5,2 l) (en tres porciones 2,2 l, 1,5 l, 1,5 l) y se secó en un secador de aire caliente a 70°C durante 14 horas para proporcionar el compuesto **12** purificado (268,4 g, 702 mmoles, 96% de rendimiento, 98,7% de pureza). Se estimó que el contenido de ácido acético a partir del espectro de RMN ^1H era de 1,6% (p/p).

El material preparado también fue probado para determinar el contenido de metales seleccionados (Pd, Cu, Zn). Como se muestra en la Tabla 3, las cantidades de metales residuales estaban muy por debajo de <10 ppm (directrices ICH).

Tabla 3: El contenido de metales seleccionados en compuesto **12** (ICP-MS).

Metal	Concentración
Cu	0,35
Pd	3,2
Zn	<0,5

La invención, por lo tanto, también se refiere al uso de cualquiera de los compuestos de fórmulas (VI), (VII), (VIII) y (IX) para la preparación de compuestos de Fórmula (I), incluido el uso de uno cualquiera de los compuestos de fórmulas **6, 8, 9 o 10** para la preparación de 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolino-3,5-diona.

Los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados mediante los procedimientos descritos en el presente documento, pueden formularse en composiciones farmacéuticas convencionales que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados mediante los procedimientos descritos en el presente documento, en asociación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención comprende 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolino-3,5-diona, preparada mediante el procedimiento descrito en el presente documento. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, y supositorios.

Un portador sólido puede ser al menos una sustancia, que también puede actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos. Un portador sólido también puede ser un material de encapsulación.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el compuesto finamente dividido de la invención, o el componente activo, en comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Para preparar composiciones de supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa en ella, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación, en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Los portadores adecuados incluyen, entre otros, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

También se pretende que el término "composición" incluya la formulación del componente activo con material encapsulante como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador que está asociado con él. Del mismo modo, se incluyen sellos.

Los comprimidos, los polvos, los sellos y las cápsulas se pueden utilizar como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, el agua estéril o las soluciones de propilenglicol en agua de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Las composiciones ilustrativas destinadas al uso oral pueden contener al menos un agente colorante, edulcorante, aromatizante y/o conservante.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá desde aproximadamente 0,05% p/p hasta aproximadamente 99% p, más particularmente, desde aproximadamente 0,10% p/p hasta 50% p, de un compuesto de Fórmula (I), estando basados todos los porcentajes en peso en el peso total de la composición. Un experto en la técnica puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la invención utilizando criterios conocidos que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, e interpretados

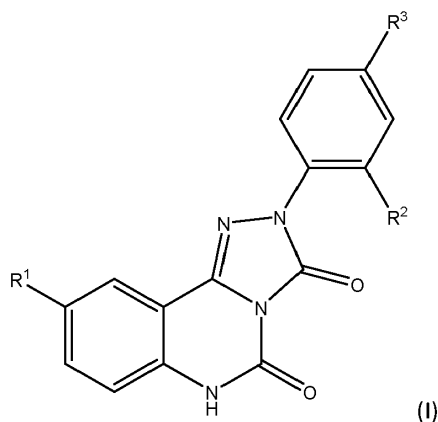
dentro del contexto de la enfermedad que se está tratando o que se está previniendo.

5 Los compuestos de Fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, preparados mediante los procedimientos descritos en el presente documento, y las composiciones farmacéuticas de los mismos, se pueden utilizar para tratar estados ansiolíticos, anticonvulsivos, sedantes-hipnóticos y miorrelajantes, así como estados ansiogénicos, somnolíticos, y estados convulsivos. Sin embargo, este aspecto de la descripción no forma parte de la invención, que se define únicamente en las reivindicaciones adjuntas.

10 Preferiblemente, los compuestos preparados de acuerdo con la invención pueden ser útiles en un método para tratar estados ansiolíticos, anticonvulsivos, sedantes-hipnóticos y miorrelajantes, así como estados ansiogénicos, somníferos y convulsivos en mamíferos, incluidos los seres humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolino-3,5-diona, preparada mediante el procedimiento descrito en el presente documento, o mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una de sus composiciones farmacéuticas. Sin embargo, este aspecto de la divulgación no forma parte de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del compuesto de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

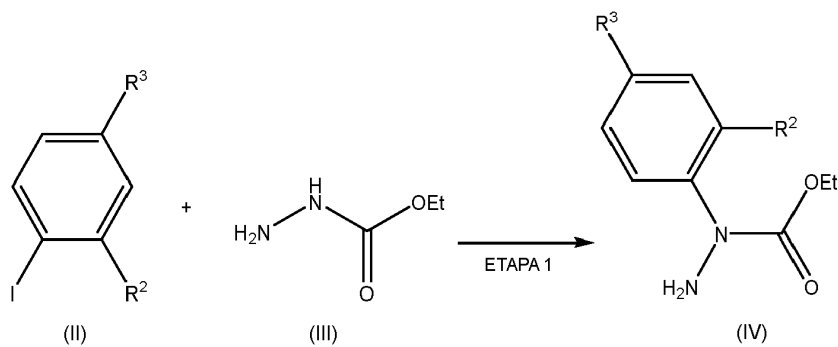


en donde:

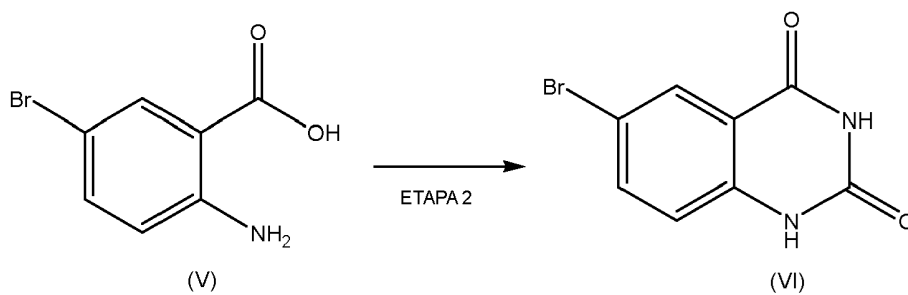
- 5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, fenilalquinilo que tiene de 2 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquinilo, fenilalquenilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena de alquenilo, fenil-alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono en la cadena de alquilo y donde el radical fenilo puede estar sustituido adicionalmente por un átomo de oxígeno o azufre en cualquier posición, piridil-alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono en la cadena de alquilo y trifluorometilo,
- 10 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno, y
R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono;

que comprende:

- 15 en la Etapa 1, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (IV):

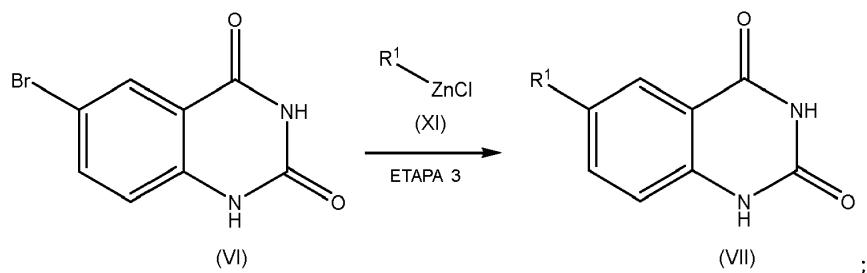


en la Etapa 2, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (VI):

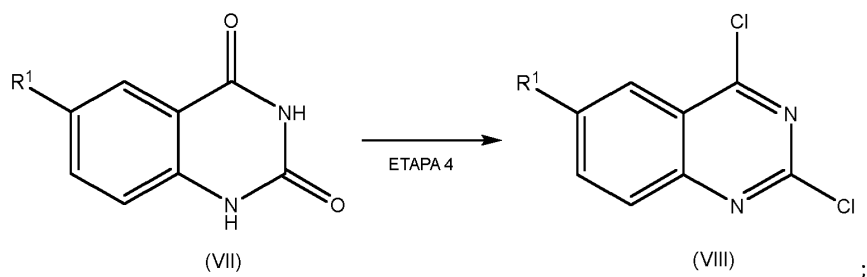


en la Etapa 3, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VI) con un reactivo de cinc de Fórmula (XI) en

condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (VII):

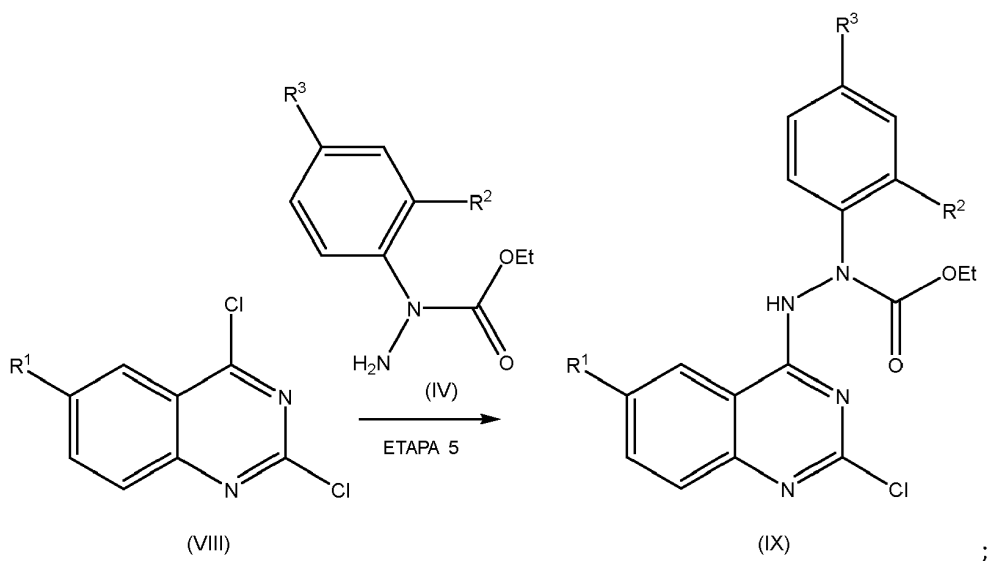


en la Etapa 4, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (VIII):



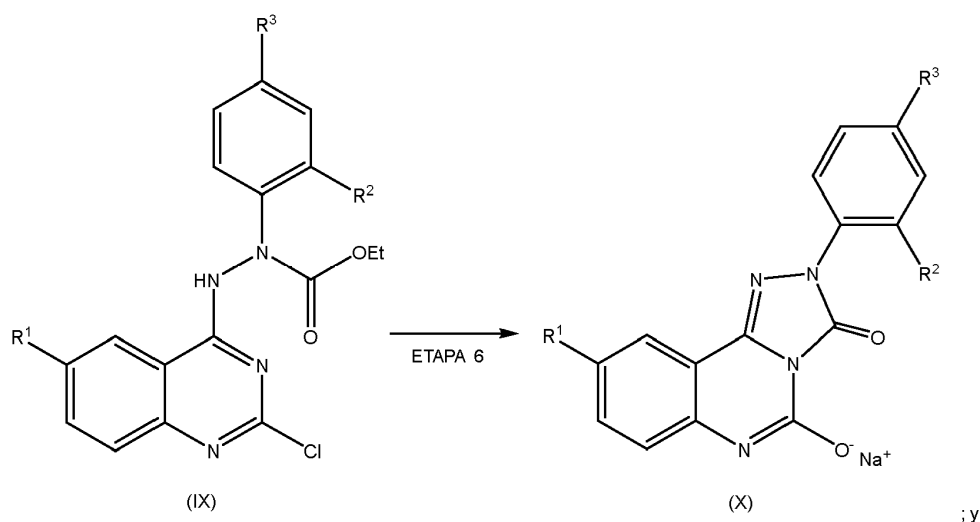
5

en la Etapa 5, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII) con un compuesto de Fórmula (IV) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (IX):

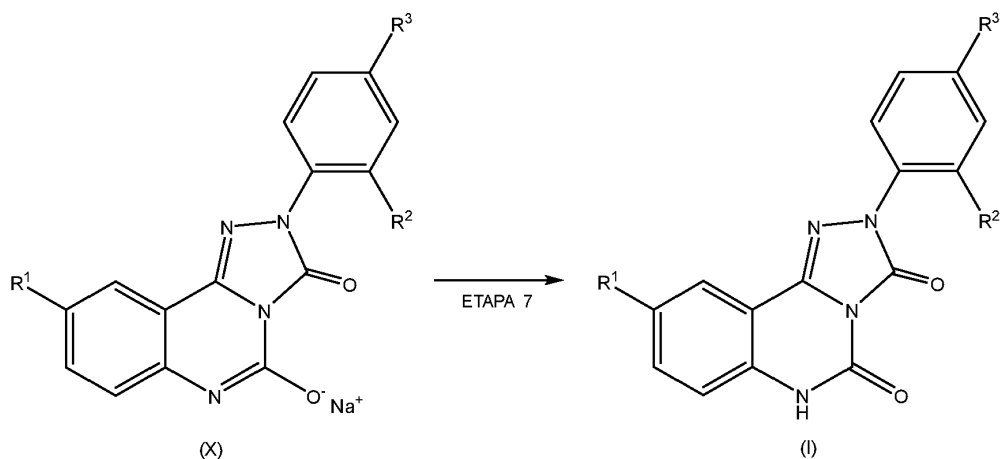


en la Etapa 6, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (X):

10



en la Etapa 7, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X) en condiciones suficientes para formar un compuesto de Fórmula (I):



- 5 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, en la Etapa 1, se hacen reaccionar dimetilsulfóxido, el compuesto de Fórmula (III), carbonato de cesio, el compuesto de Fórmula (II) y yoduro de cobre (I) en condiciones suficientes para formar un compuesto bruto de Fórmula (IV),
 en donde el compuesto bruto de Fórmula (IV) se hace reaccionar con solución de cloruro de hidrógeno en condiciones suficientes para formar una sal hidroccloruro del compuesto de Fórmula (IV), y
 10 en donde la sal hidroccloruro del compuesto de Fórmula (IV) y bicarbonato de sodio se hacen reaccionar en condiciones suficientes para formar una base libre del compuesto de Fórmula (IV).
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde el dimetilsulfóxido, el compuesto de Fórmula (III), el carbonato de cesio, el compuesto de Fórmula (II) y el yoduro de cobre (I) se hacen reaccionar en ese orden para formar el compuesto bruto de Fórmula (IV).
- 15 4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en la Etapa 2, el compuesto de Fórmula (V) y la urea se hacen reaccionar en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula (VI).
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, en la Etapa 3, el compuesto de Fórmula (VI), el reactivo de cinc de Fórmula (XI), acetato de paladio (II) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio se hacen reaccionar bajo condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula (VII).
- 20 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde un compuesto de fórmula $R^1\text{-Cl}$ se hace reaccionar en condiciones suficientes para formar el reactivo de cinc de Fórmula (XI).
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde, en la Etapa 4, el compuesto de Fórmula (VII), oxicloruro de fósforo y diisopropiletilamina se hacen reaccionar en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula (VIII).

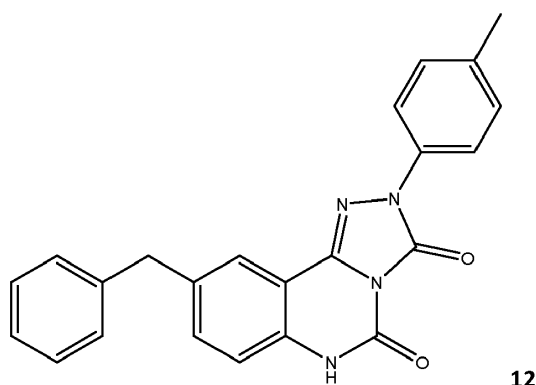
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en la Etapa 5, el compuesto de Fórmula (VIII), el compuesto de Fórmula (IV) y N,N-diisopropiletilamina se hacen reaccionar en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula (IX).

5 9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, en la Etapa 6, el compuesto de Fórmula (IX) e hidróxido de sodio se hacen reaccionar en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula (X).

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, en la Etapa 7, el compuesto de Fórmula (X) y ácido acético se hacen reaccionar en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula (I).

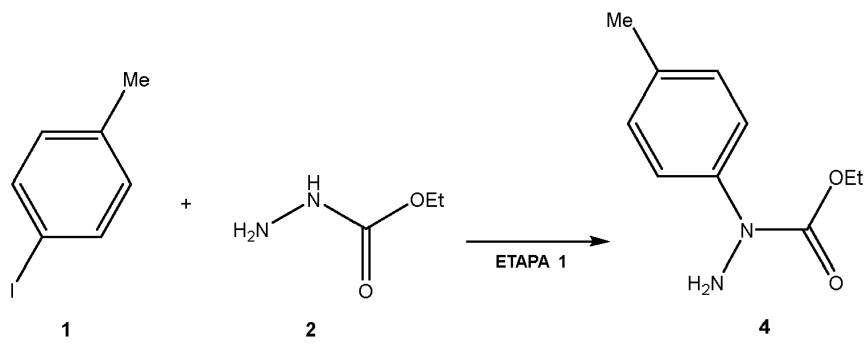
10 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto de Fórmula (I) es 9-bencil-2-(4-metilfenil)-2,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- c]quinazolino-3,5-diona.

12. El procedimiento de la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de Fórmula **12** que tiene la siguiente estructura:

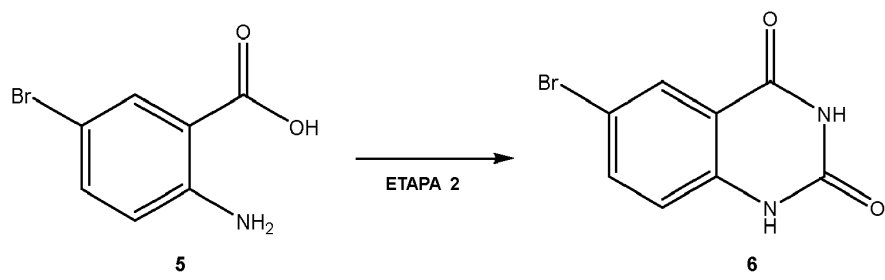


que comprende:

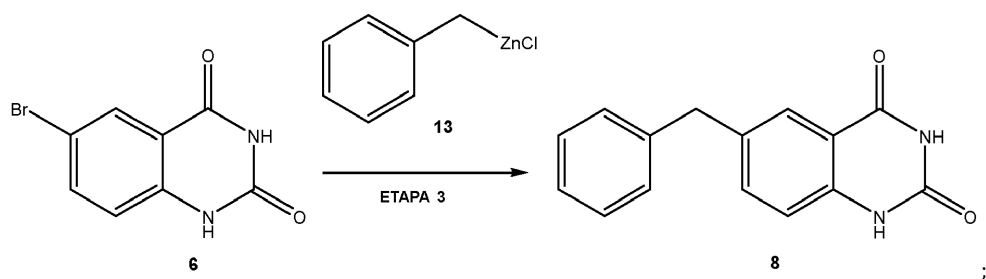
15 en la **Etapa 1**, hacer reaccionar los compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 2 en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula **4**:



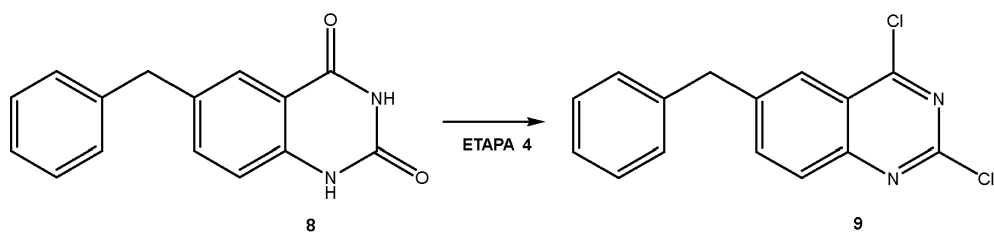
en la **Etapa 2**, hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 5 en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula **6**:



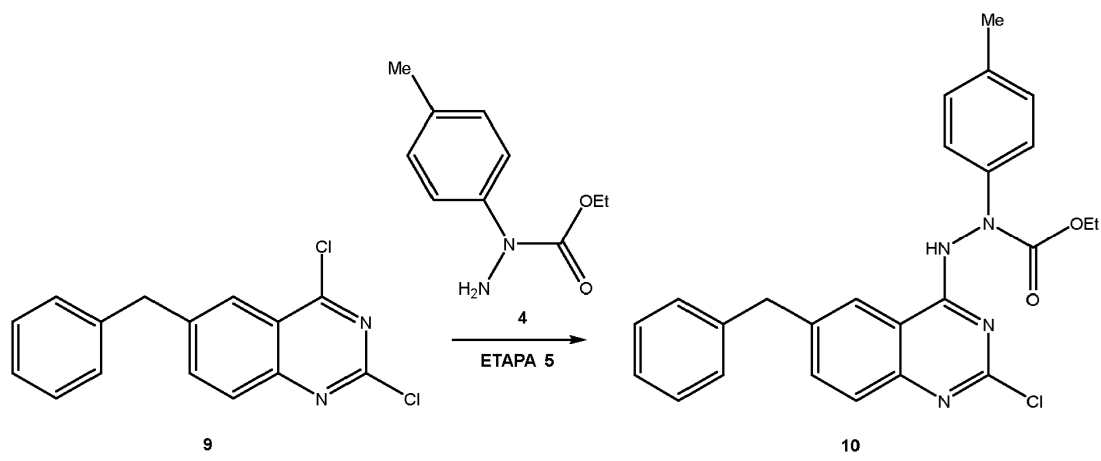
en la **Etapa 3**, hacer reaccionar el compuesto de Fórmula **6** con el reactivo de cinc de Fórmula **13** en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula **8**:



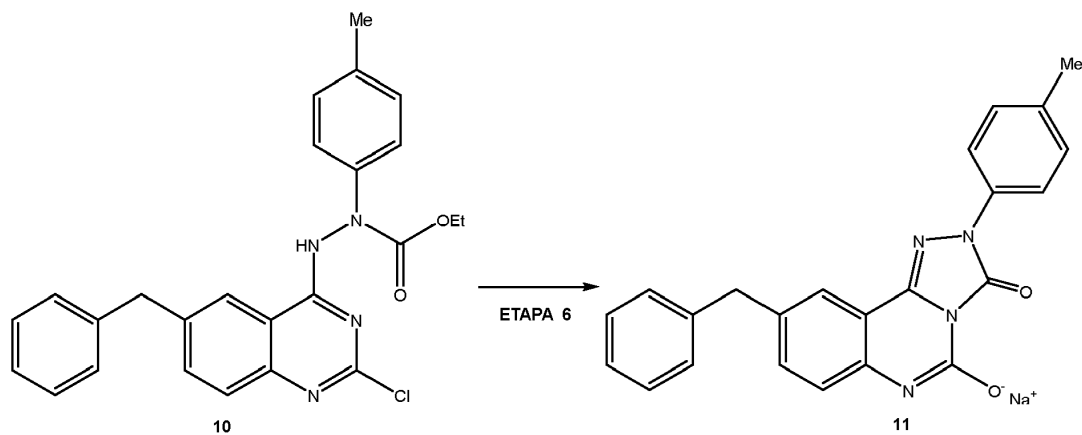
en la **Etapa 4**, hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 8 en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula 9:



5 en la **Etapa 5**, hacer reaccionar los compuestos de Fórmula 9 con el compuesto de Fórmula 4 en condiciones suficientes para formar el compuesto de Fórmula 10:

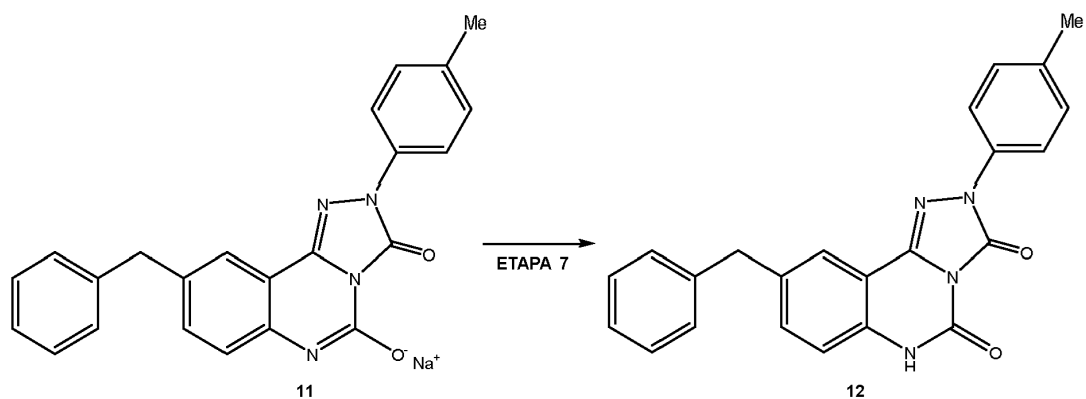


en la **Etapa 6**, hacer reaccionar el compuesto de Fórmula 10 en condiciones suficientes para form



10 y en la Etapa 7, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 11 en condiciones suficientes para formar el

compuesto de Fórmula 12:



13. El procedimiento de la reivindicación 12, en donde el cloruro de bencilo se hace reaccionar en condiciones suficientes para formar el reactivo de cinc de Fórmula **13**.

5 14. El uso de los compuestos de fórmulas (VI), (VII), (VIII) y (IX), como se define en la reivindicación 1, para la preparación del compuesto de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

15. El uso según la reivindicación 14, en donde los compuestos de fórmulas **6**, **8**, **9** o **10**, como se define en la reivindicación 12 se utiliza para la preparación del compuesto de fórmula **12**, como se define en la reivindicación 12.