

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
27 de Febrero de 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/016285 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 233/68, 233/64, C07C 311/16, A61K 31/4164
- (74) Mandatario: ISERN JARA, Jorge; Avda. Diagonal, 463
bis 2º, E-08036 Barcelona (ES).
- (21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00385
- (81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Fecha de presentación internacional:
1 de Agosto de 2002 (01.08.2002)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P0101853 7 de Agosto de 2001 (07.08.2001) ES
- (84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*):
J. URIACH & CIE. S.A. [ES/ES]; C/Camí Reial, 51-57,
E-08184 Palau-Solità i Plegamans, Barcelona (ES).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): AL-
MANSA ROSALES, Carmen [ES/ES]; Teodora
Lamadrid 41 entresol 4a, E-08022 Barcelona (ES).
GONZALES GONZALES, Concepción [—/—]; Juan
Fernández, 114-116, 3º, 1a, E-08940 Cornellà Barcelona
(ES).
- Publicada:
— con informe de búsqueda internacional
- Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

(54) Title: METHOD OF PREPARING 4-(IMIDAZOLE-1-IL)BENZENESULPHONAMIDE DERIVATIVES

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 4-(IMIDAZOL-1-IL)BENCENOSULFONAMIDA

(57) Abstract: The invention relates to a method of preparing 4-(imidazole-1-il) benzenesulphonamide derivatives having formula (I), wherein R¹ represents an optionally substituted aryl or heteroaryl group. The inventive method is characterised in that it comprises the treatment of a compound having formula (II), wherein R¹ has the same meaning as described in formula (I) and Bu¹ represents *tert*-butyl, with an acid. The 4-(imidazole-1-il)benzenesulphonamide derivatives having formula (I) can be used as anti-inflammatory agents.

(57) Resumen: Procedimiento para la preparación de derivados de 4-(imidazol-1-il)bencenosulfonamida de fórmula (I), donde R¹ representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, caracterizado porque comprende tratar un compuesto de fórmula (II), donde R¹ tiene el mismo significado descrito para la fórmula (I) y Bu¹ representa *tert*-butilo, con un ácido. Los derivados de 4-(imidazol-1-il)bencenosulfonamida de fórmula (I) son útiles como agentes antiinflamatorios.



WO 03/016285 A1

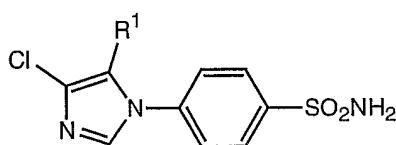
Procedimiento para la preparación de derivados de 4-(imidazol-1-il)bencenosulfonamida.

Sector de la técnica al que se refiere la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la
5 preparación de derivados de 4-(imidazol-1-il)bencenosulfonamida, los cuales poseen aplicación en el campo terapéutico.

Descripción del estado de la técnica

En la solicitud de patente WO 00/23426 se describen una serie de
derivados de imidazol con una potente actividad antiinflamatoria. Un subgrupo
10 preferido de compuestos dentro de esta patente son los imidazoles que poseen un sustituyente de tipo fenilsulfonamida, los cuales se pueden representar por la fórmula I:



I

en donde:

15 R^1 representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, R^2OC_{0-8} alquilo, R^2SC_{0-8} alquilo, ciano, nitro, $-NR^2R^4$, $-NR^2SO_2R^3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^2R^4$ o $-CONR^2R^4$;

20 R^2 representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo o aril C_{0-8} alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C_{1-8} alquilo, halógeno, C_{1-8} haloalquilo, ciano, nitro, R^5OC_{0-8} alquilo, R^5SC_{0-8} alquilo, $-NR^5R^6$, $-NR^5COR^3$, $-COR^5$ o $-COOR^5$);

R^3 representa un grupo C_{1-8} alquilo o C_{1-8} haloalquilo;

25 R^4 representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo, aril C_{1-8} alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C_{1-8} alquilo, halógeno, C_{1-8} haloalquilo, ciano, nitro, R^5OC_{0-8} alquilo, R^5SC_{0-8} alquilo, $-NR^5R^6$, $-NR^5COR^3$, $-COR^5$, ó $-COOR^5$), $-COR^6$ o $-COOR^6$;

R^5 representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo o bencilo;

R^6 representa C_{1-8} alquilo o C_{1-8} haloalquilo;

30 arilo representa fenilo o naftilo; y

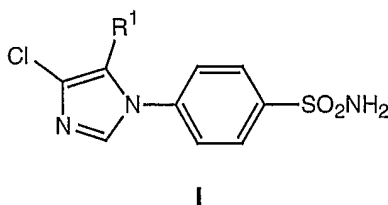
heteroarilo representa piridina, pirazina, pirimidina o piridazina, que pueden estar opcionalmente fusionadas a un anillo de benceno.

De entre los compuestos de fórmula I son especialmente preferidos la 4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida y la 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

El método descrito en WO 00/23426 para preparar estos derivados de 4-(imidazol-1-il)bencenosulfonamida de fórmula I consiste en transformar el correspondiente derivado metilsulfóxido $-SOCH_3$ (esto es, un [4-(imidazol-1-il)fenil]metilsulfóxido) en la sulfonamida $-SO_2NH_2$ mediante un procedimiento que comprende el tratamiento de dicho derivado $-SOCH_3$ con anhídrido acético para dar el correspondiente acetoximetiltio derivado ($-SCH_2OAc$), el cual se oxida para dar el derivado $-SO_2CH_2OAc$, tratamiento de éste con una base para dar el correspondiente sulfinato de sodio $-SO_2Na$, y finalmente tratamiento del derivado $-SO_2Na$ con el ácido hidroxilamino-O-sulfónico. Esta síntesis tiene un número elevado de etapas, por lo que el rendimiento global del proceso de obtención de los compuestos de fórmula I es bajo. Se plantea así la necesidad de encontrar un procedimiento alternativo para preparar los derivados de sulfonamida de fórmula I. Este problema queda solventado con el procedimiento objeto de la presente invención, el cual posee un número menor de etapas que el descrito en el estado de la técnica, proporciona los compuestos de fórmula I con mejores rendimientos y puede ser utilizado a escala industrial.

Descripción de la invención

Así, pues, un aspecto de la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,



en donde:

R^1 representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, R^2OC_{0-8} alquilo, R^2SC_{0-8} alquilo, ciano, nitro, $-NR^2R^4$, $-NR^2SO_2R^3$,

-SOR³, -SO₂R³, -SO₂NR²R⁴ o -CONR²R⁴;

R² representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo o arilC₀₋₈ alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C₁₋₈ alquilo, halógeno, C₁₋₈ haloalquilo, ciano, nitro, R⁵OC₀₋₈ alquilo, R⁵SC₀₋₈ alquilo, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR³, -COR⁵ o -COOR⁵);

R³ representa un grupo C₁₋₈ alquilo o C₁₋₈ haloalquilo;

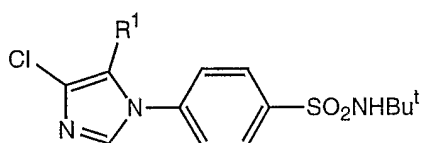
R⁴ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo, arilC₁₋₈ alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C₁₋₈ alquilo, halógeno, C₁₋₈ haloalquilo, ciano, nitro, R⁵OC₀₋₈ alquilo, R⁵SC₀₋₈ alquilo, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR³, -COR⁵, ó -COOR⁵), -COR⁶ o -COOR⁶;

R⁵ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo o bencilo;

R⁶ representa C₁₋₈ alquilo o C₁₋₈ haloalquilo;

arilo representa fenilo o naftilo; y

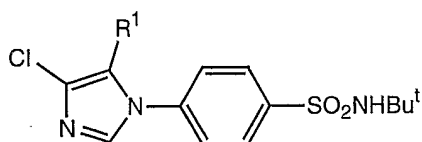
heteroarilo representa piridina, pirazina, pirimidina o piridazina, que pueden estar opcionalmente fusionadas a un anillo de benceno; caracterizado porque comprende tratar un compuesto de fórmula II



II

donde R¹ tiene el significado anteriormente definido para la fórmula I y Bu^t representa *tert*-butilo, con un ácido.

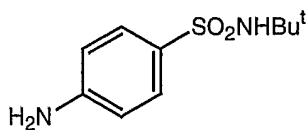
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II



II

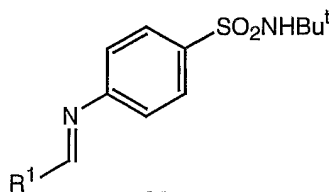
donde R¹ tiene el significado anteriormente definido para la fórmula I y Bu^t representa *tert*-butilo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar la 4-amino-N-*tert*-butilbencenosulfonamida de fórmula III

4



III

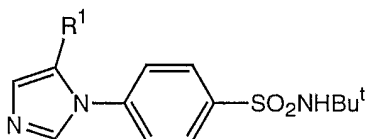
donde Bu^t representa *tert*-butilo, con un aldehído de fórmula R^1-CHO (IV), donde R^1 tiene el significado anteriormente definido, para dar una imina de fórmula V



V

5

donde R^1 y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, a continuación hacer reaccionar dicha imina de fórmula V con un metilisocianuro de fórmula $L-CH_2-NC$ (VI), donde L representa un buen grupo saliente, en presencia de una base, para dar un derivado de imidazol de fórmula VII

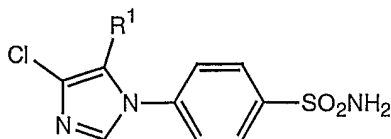


VII

10

donde R^1 y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, y finalmente clorar dicho compuesto de fórmula VII mediante tratamiento con un agente clorante.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I

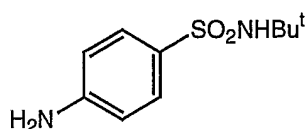


I

15

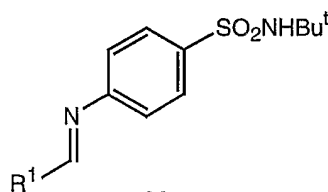
donde R^1 tiene el significado anteriormente definido, caracterizado porque comprende hacer reaccionar la 4-amino-N-*tert*-butilbencenosulfonamida de fórmula III

5



III

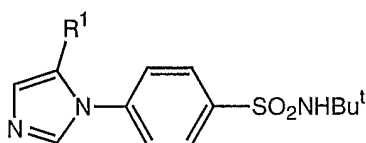
donde Bu^t representa *tert*-butilo, con un aldehído de fórmula R^1-CHO (IV), donde R^1 tiene el significado anteriormente definido, para dar una imina de fórmula V



V

5

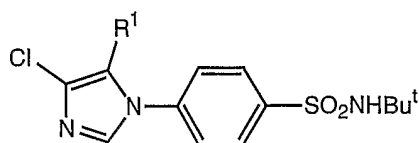
donde R^1 y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, a continuación hacer reaccionar dicha imina de fórmula V con un metilisocianuro de fórmula $L-CH_2-NC$ (VI), donde L representa un buen grupo saliente, en presencia de una base, para dar un derivado de imidazol de fórmula VII



VII

10

donde R^1 y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, a continuación clorar dicho compuesto de fórmula VII mediante tratamiento con un agente clorante para dar un compuesto de fórmula II



II

15 donde R^1 y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, y finalmente tratar dicho compuesto de fórmula II con un ácido.

Los nuevos intermedios de fórmulas II, V y VII, útiles para preparar los compuestos de fórmula I, constituyen otro aspecto de la presente invención.

20 En las definiciones anteriores, el término C_{1-8} alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8

átomos de carbono. Ejemplos incluyen entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. Un grupo C₀₋₈ alquilo significa que adicionalmente el grupo alquilo puede estar ausente (es decir, que está presente un enlace covalente).

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o iodo.

Un grupo C₁₋₈ haloalquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C₁₋₈ alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o iodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, nonafluorobutilo, 5-fluoropentilo, 6-fluorohexilo, 7-fluoroheptilo y 8-fluorooctilo.

Un grupo arilC₁₋₈ alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C₁₋₈ alquilo por un grupo arilo como los definidos anteriormente, es decir fenilo o naftilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos según se ha descrito anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 1-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 7-fenilheptilo y 8-feniloctilo, donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido. Un grupo arilC₀₋₈ alquilo significa que incluye adicionalmente un grupo arilo cuando el grupo alquilo está ausente (es decir, cuando es C₀ alquilo).

Como ya se ha mencionado anteriormente en cada una de las definiciones en las que aparece, el grupo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más, preferiblemente de uno a tres, grupos elegidos en cada caso de entre un determinado grupo de sustituyentes. El o los sustituyentes, cuando haya más de uno, pueden hallarse en cualquier posición disponible del grupo arilo o heteroarilo.

En una realización preferida, en los procedimientos de preparación arriba detallados R¹ representa fenilo o piridina opcionalmente sustituidos por uno o

más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, R²OC₀₋₈ alquilo, R²SC₀₋₈ alquilo, ciano, nitro, -NR²R⁴, -NR²SO₂R³, -SOR³, -SO₂R³, -SO₂NR²R⁴, o -CONR²R⁴.

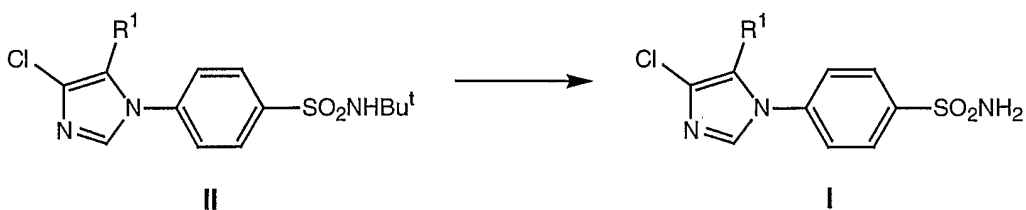
En una realización más preferida, R¹ representa fenilo o piridina
5 opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, R²OC₀₋₈ alquilo, R²SC₀₋₈ alquilo, -NR²R⁴ o -SO₂R³.

En una realización aún más preferida, R¹ representa fenilo opcionalmente
10 sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno y R²OC₀₋₈ alquilo.

En una realización especialmente preferida, R¹ representa 3-fluoro-4-metoxifenilo y el compuesto de fórmula I obtenido es la 4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

En otra realización especialmente preferida, R¹ representa 4-etoxifenilo y
15 el compuesto de fórmula I obtenido es la 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los compuestos de fórmula I se obtienen a partir de los compuestos de fórmula II por eliminación del grupo *tert*-butilo protector de la sulfonamida, tal como se muestra en el siguiente
20 esquema:



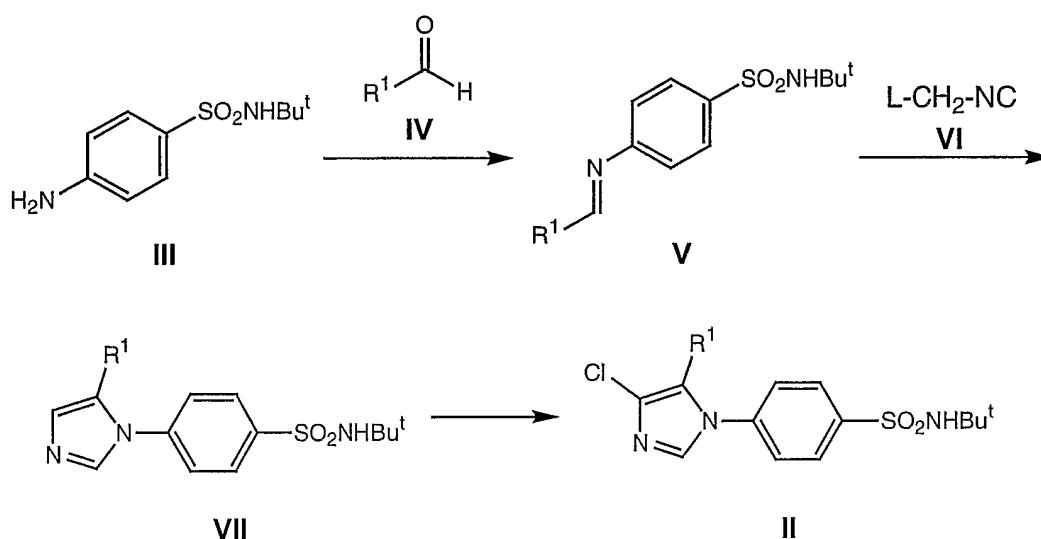
donde R¹ tiene el significado anteriormente descrito y Bu^t representa *tert*-butilo.

25 La eliminación del grupo *tert*-butilo de un compuesto de fórmula II se lleva a cabo mediante tratamiento con un ácido. Ejemplos de ácidos útiles para dicha desprotección son el ácido trifluoroacético, el ácido clorhídrico y el ácido fosfórico. La reacción se puede llevar a cabo opcionalmente en el seno de un disolvente y a una temperatura comprendida preferiblemente entre temperatura
30 ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente, en caso que éste esté

presente. Como condiciones preferidas de reacción se puede citar el ácido clorhídrico en medio acuoso y a temperatura de reflujo, o bien el ácido trifluoroacético, opcionalmente en el seno de diclorometano, a temperatura ambiente.

5 El compuesto de fórmula I así obtenido puede aislarse de forma convencional y se puede purificar por los métodos habituales bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo por recristalización en un disolvente adecuado tal como por ejemplo acetonitrilo, metanol, etanol o isopropanol.

10 Los compuestos de fórmula II se obtienen según se muestra en el siguiente esquema:



donde R¹ tiene el significado anteriormente descrito para los compuestos de fórmula I, L representa un buen grupo saliente y Bu^t representa *tert*-butilo.

15 En una primera etapa, se hace reaccionar la 4-amino-N-*tert*-butilbencenosulfonamida de fórmula III con un aldehído de fórmula R¹-CHO (IV), donde R¹ tiene el significado anteriormente descrito, para dar una imina de fórmula V. Dicha condensación se lleva a cabo calentando a reflujo en el seno de un disolvente adecuado como tolueno o benceno y opcionalmente en presencia de catálisis ácida tal como por ejemplo el ácido *p*-toluensulfónico, en un sistema de destilación azeotrópica.

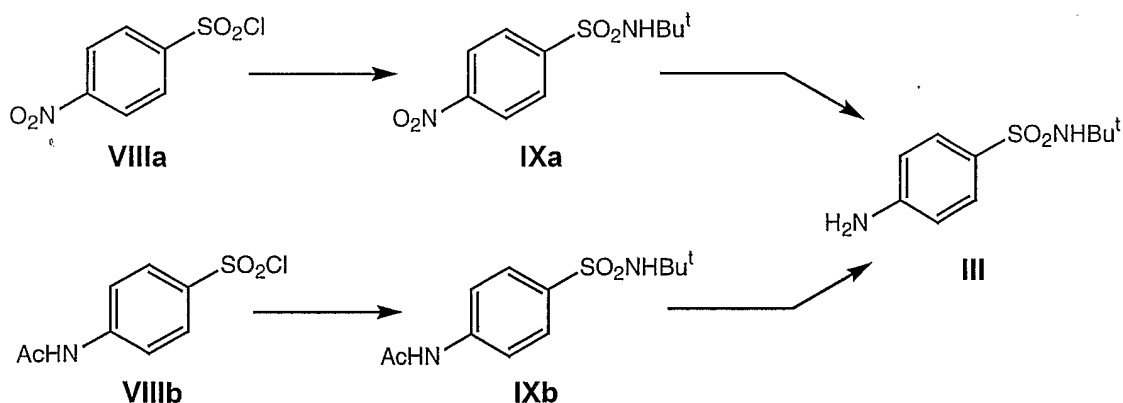
20

La imina obtenida (V) se hace reaccionar a continuación con un metilisocianuro de fórmula L-CH₂-NC (VI), donde L es un buen grupo saliente,

en presencia de una base, en el seno de un disolvente adecuado y a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, para dar un imidazol de fórmula **VII**. Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo utilizando como reactivo de fórmula **VI** el tosilmetilisocianuro, una base tal como K_2CO_3 y un disolvente tal como la dimetilformamida o mezclas metanol-dimetoxietano, y calentando, preferiblemente a reflujo.

Finalmente, el imidazol obtenido (**VII**) se clora en la posición 4 del anillo mediante tratamiento con un agente clorante adecuado y en el seno de un disolvente adecuado, para dar un compuesto de fórmula **II**. Como agente clorante preferido podemos citar la N-clorosuccinimida y como disolvente preferido el acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo calentando, preferiblemente a reflujo.

La 4-amino-N-*tert*-butilbencenosulfonamida de partida (**III**) se puede obtener por ejemplo mediante cualquiera de las dos vías indicadas en el siguiente esquema:



donde Bu^t representa *tert*-butilo y Ac representa acetilo.

Así, la 4-amino-N-*tert*-butilbencenosulfonamida **III** se puede preparar a partir de una N-*tert*-butilbencenosulfonamida de fórmula **IXa** ó **IXb**. Si se parte de la N-*tert*-butil-4-nitrobenzenesulfonamida (**IXa**), el compuesto **III** se obtiene por reducción del grupo nitro mediante cualquiera de los métodos de reducción de grupos nitro ampliamente descritos en la literatura. Así, por ejemplo, se puede utilizar como agente reductor el hidrógeno en presencia de paladio sobre

carbono y en el seno de un disolvente adecuado como etanol o metanol, o bien SnCl₂ en el seno de un disolvente adecuado como por ejemplo el etanol. Si se parte de la 4-acetilamino-N-*tert*-butilbencenosulfonamida (**IXb**), el compuesto **III** se obtiene por desprotección de la amina, por ejemplo en medio básico, utilizando una base tal como KOH en el seno de un disolvente adecuado, por ejemplo agua o mezclas agua-metanol. Las N-*tert*-butilbencenosulfonamidas de fórmulas **IXa** y **IXb** se pueden obtener a partir del cloruro de sulfonilo correspondiente (**VIIIa** y **VIIIb**, respectivamente) por reacción con *tert*-butilamina en el seno de un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahidrofurano, dimetoxietano o acetato de etilo, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmulas **VI**, **VIIIa** y **VIIIb** son comerciales. Los aldehidos de fórmula **IV**, en función de su estructura, son comerciales o bien se pueden obtener por métodos descritos en la literatura, por ejemplo según se describe en WO 00/23426.

La invención se ilustra a continuación con los siguientes ejemplos, que no deben entenderse en ningún modo como limitativos del ámbito de la presente invención.

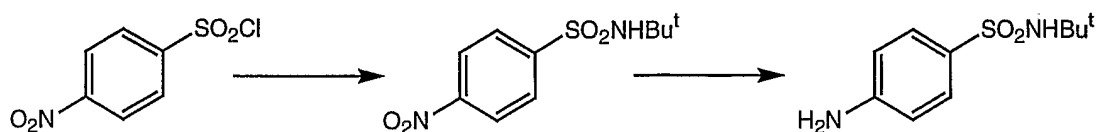
Las siguientes abreviaturas se han utilizado en los ejemplos:

THF: tetrahidrofurano
TMS: tetrametilsilano
EtOH: etanol
DME: dimetoxietano
Et₂O: éter dietílico
MeOH: metanol
AcOEt: acetato de etilo
Bu^t: *tert*-butilo
Ac: acetilo

EJEMPLO 1

4-Amino-N-*tert*-butilbencenosulfonamida

Método A:



a) *N-tert*-Butil-4-nitrobencenosulfonamida

Sobre una solución de *tert*-butilamina (0.47 L, 6.4 mol) en THF (0.55 L) se
 5 añade lentamente, a 0 °C, una solución de cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo
 (50 g, 0.23 mol) en THF (0.55 L) y la mezcla resultante se agita durante 24 h a
 temperatura ambiente. Se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en una
 mezcla CHCl₃/HCl 0.5 N, se separan las fases y la acuosa se extrae con CHCl₃.
 Las fases orgánicas juntas se lavan con H₂O y solución saturada de NaCl y se
 10 secan sobre MgSO₄. Se elimina el disolvente, obteniéndose 56.3 g de un sólido
 amarillento que se utiliza directamente en la siguiente reacción (rto. 97%).

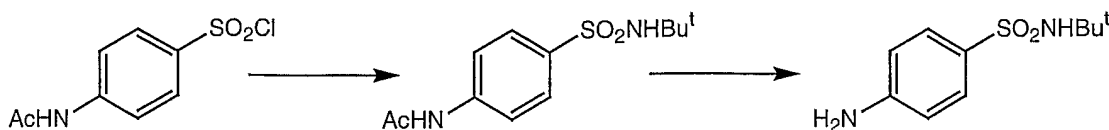
Pf: 105-109 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.29 (s, 9 H), 5.07 (s, 1 H),
 8.13 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.39 (d, J = 9 Hz, 2 H).

b) Compuesto titular

15 Una solución de *N-tert*-butil-4-nitrobencenosulfonamida (10.0 g, 39 mmol)
 en EtOH (100 mL) se agita durante 48 h bajo atmósfera de H₂ en presencia de
 Pd/C al 10% (1.50 g). Se filtra y se concentra para dar el producto deseado en
 forma de un sólido ligeramente coloreado (8.7 g, rto. 98%).

20 Pf: 127 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (TMS): 1.19 (s, 9 H), 3.74 (s,
 CD₃OD + 1 H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 9 Hz, 2 H).

Método B:



25

a) 4-Acetilamino-*N-tert*-butilbencenosulfonamida

Sobre una suspensión de cloruro de 4-acetilaminobencenosulfonilo (10 g,
 43 mmol) en DME (103 mL) se adiciona, a 0 °C, *tert*-butilamina (9 mL, 86 mmol)
 en DME (103 mL). A continuación se agita la mezcla de reacción durante 4 h a

reflujo. Se elimina el disolvente y se añade CHCl_3 . La suspensión resultante se filtra y el sólido se lava con CHCl_3 , H_2O y Et_2O . El sólido obtenido se seca al vacío para dar 8.0 g del producto en forma de sólido blanco (rto. 68%).

Pf: 200-201 °C; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (TMS): 1.15 (s, 9 H), 2.12 (s, 3 H), 4.21 (s, 2H + CD_3OD), 7.66 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 9$ Hz, 2 H).

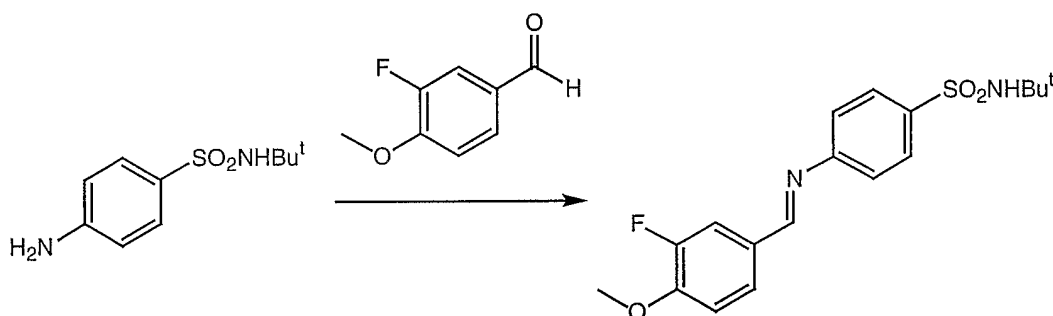
b) Compuesto titular

Una solución de 4-acetilamino-*N-tert*-butilbencenosulfonamida (8.0 g, 29.6 mmol), KOH (8.30 g, 148 mmol), H_2O (6 mL) y MeOH (24 mL) se calienta a 100 °C durante 2 h. Se añade H_2O (24 mL) y se calienta durante 2 h más. Se deja enfriar, se añade H_2O y se lleva a pH 8 con HCl 1 N. Se extrae con AcOEt, se seca sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente. Se obtienen 6.0 g del producto en forma de un sólido blanco (rto. 89%).

EJEMPLO 2

N-tert-Butil-4-[(3-fluoro-4-metoxibenziliden)amino]bencenosulfonamida

15



Una mezcla de 4-amino-*N-tert*-butilbencenosulfonamida (52.3 g, 0.23 mol, obtenida en el ejemplo 1), 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (35.3 g, 0.23 mol) y tolueno (2.5 L) se calienta a reflujo en un Dean-Stark durante 24 h. Se elimina el disolvente, obteniéndose 83.5 g del compuesto titular (rto. cuantitativo).

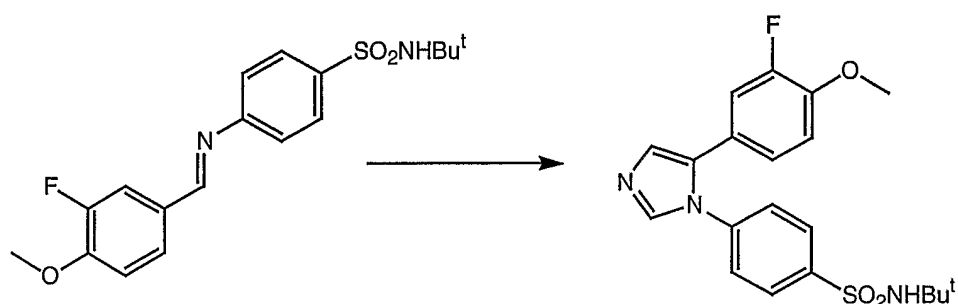
20

Pf: 129-131 °C; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1.23 (s, 9 H), 3.98 (s, 3 H), 4.65 (s, 1 H), 7.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.73 (dd, $J_{\text{H-F}} = 11.8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 8.33 (s, 1 H).

25

EJEMPLO 3

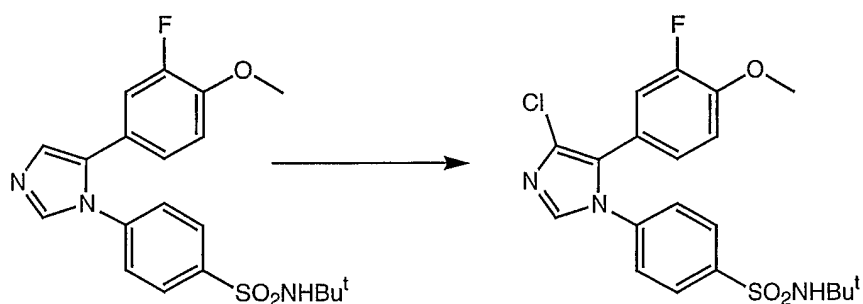
N-tert-Butil-4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida



Una mezcla de *N-tert*-butil-4-[(3-fluoro-4-metoxibenziliden)amino]bencenosulfonamida (41.5 g, 114 mmol, obtenida en el ejemplo 2), tosilmetilisocianuro (33.22 g, 171 mmol), K_2CO_3 (31.1 g, 228 mmol), DME (340 mL) y MeOH (778 mL) se calienta a reflujo durante 3 h. Se elimina el disolvente y el residuo se redissuelve en una mezcla $CHCl_3/H_2O$ y se separan las fases. La acuosa se extrae con $CHCl_3$ y las fases orgánicas juntas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. Se obtiene un crudo que se lava con Et_2O varias veces para dar 41.40 g de un sólido cremoso que se utiliza directamente en la siguiente reacción (rto. 90%).

Pf: 229-232 °C; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 1.24 (s, 9 H), 3.89 (s, 3 H), 4.51 (s, 1 H), 6.90 (m, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H).

15

EJEMPLO 4***N-tert*-Butil-4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida**

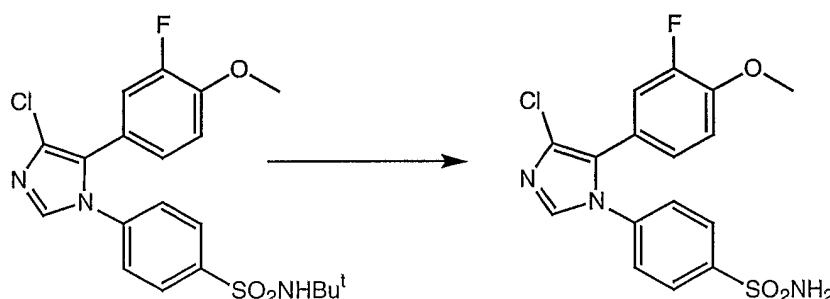
20

Una mezcla de *N-tert*-butil-4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (41.40 g, 103 mmol, obtenida en el ejemplo 3) y acetonitrilo (840 mL) se calienta a reflujo y se añade acetonitrilo hasta completa

disolución (200 mL más). Seguidamente se adiciona N-clorosuccinimida (15.0 g, 113 mmol) y se mantiene a reflujo durante 24 h. Se elimina el disolvente y el residuo se suspende en AcOEt y HCl 1 N y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido obtenido y en el mismo filtro se lava con HCl 1 N, NaOH 1 N, solución saturada de NH₄Cl, H₂O y Et₂O. Se obtiene un sólido que se seca al vacío para dar 37.0 g del producto en forma de un sólido cremoso (rto: 82%).

Pf: 208-210 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.24 (s, 9 H), 3.89 (s, 3 H), 4.51 (s, 1 H), 6.90 (m, 3 H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

10

EJEMPLO 5**4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida**

15

Una mezcla de N-*tert*-butil-4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (37.0 g, 85 mmol, obtenida en el ejemplo 4), HCl concentrado (200 mL) y H₂O (200 mL) se calienta a reflujo durante 3 h. Se deja enfriar y se basifica con NaOH 6 N a pH 6. Se forma un precipitado blanco que se filtra y se lava con abundante H₂O y después con CHCl₃. Se obtienen 31 g del compuesto titular del ejemplo (rto. 97%), que se recristalizan en acetonitrilo.

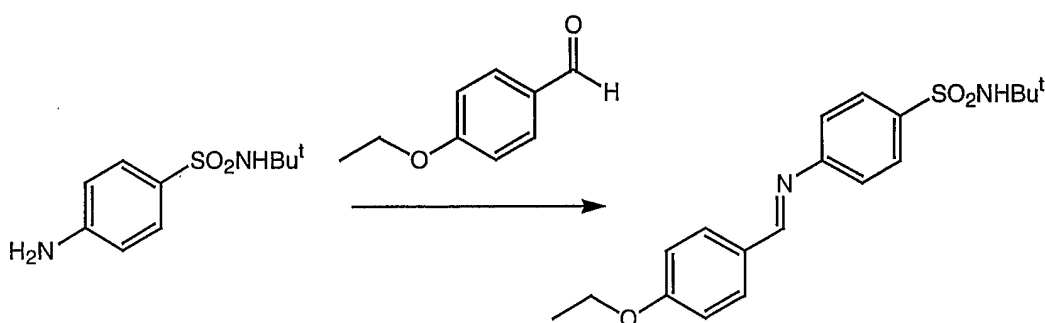
20

Pf: 211-212 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (TMS): 3.90 (s, 3 H), 4.16 (s, CD₃OD + 2 H), 6.93 (m, 3 H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

EJEMPLO 6

25

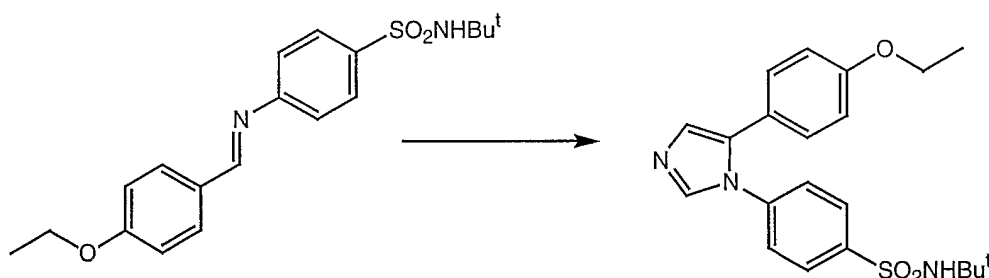
N-*tert*-Butil-4-[(4-etoxibeniliden)amino]bencenosulfonamida



5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pero utilizando 4-etoxibenzaldehído en lugar de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído, se obtiene el compuesto titular con un rendimiento cuantitativo.

Pf: 188 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (TMS): 1.23 (s, 9 H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 3.83 (s, CD₃OD + 1 H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.38 (s, 1H).

10

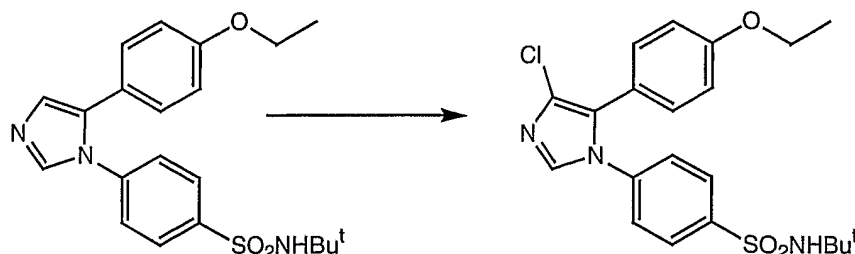
EJEMPLO 7**N-tert-Butil-4-[5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida**

15

partiendo de *N*-tert-butil-4-[(4-etoxibenziliden)amino]bencenosulfonamida (obtenida en el ejemplo 6) en lugar de *N*-tert-butil-4-[(3-fluoro-4-metoxibenziliden)amino]bencenosulfonamida, se obtiene el compuesto titular del ejemplo con un rendimiento del 77%.

20

Pf: 215 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.25 (s, 9 H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.59 (s, 1 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).

EJEMPLO 8**N-tert-Butil-4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida**

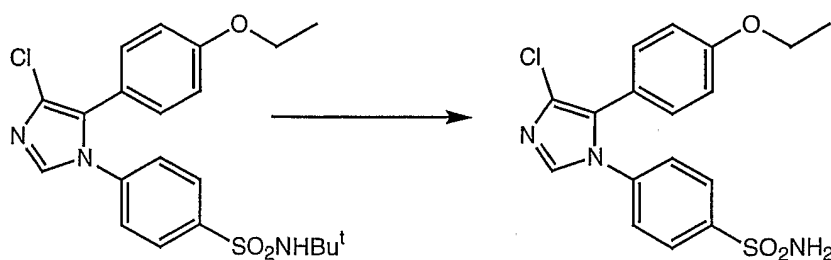
5

Seguindo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4, pero partiendo de N-tert-butil-4-[5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (obtenida en el ejemplo 7) en lugar de N-tert-butil-4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida, se obtiene el compuesto titular con un rendimiento del 81%.

10

Pf: 189 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.24 (s, 9 H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.49 (s, 1 H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H)

15

EJEMPLO 9**4-[4-Cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida**20 **Método A**

Seguindo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, pero partiendo de N-tert-butil-4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (obtenida en el ejemplo 8) en lugar de N-tert-butil-4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida, se obtiene el compuesto titular con un rendimiento del 89%.

25

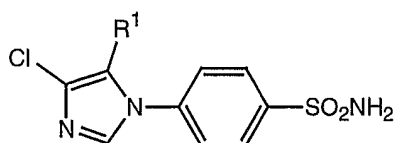
Pf: 265-267 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (TMS): 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2 H).

5 Método B

Una mezcla de N-*tert*-butil-4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (0.25 g, 0.565 mmol, obtenida en el ejemplo 8) y ácido trifluoroacético (3 mL) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentra y se reparte entre CHCl₃ y H₂O. Se basifica con NaOH 1 N y se separan las fases. La fase orgánica se extrae con NaOH 0.1 N y una vez separadas, la acuosa se lleva a pH 5 con HCl 1 N. Se filtra el sólido formado y se lava con H₂O. Se obtienen 173 mg del compuesto titular (rto: 81%).

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,



I

5

en donde:

R¹ representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, R²OC₀₋₈ alquilo, R²SC₀₋₈ alquilo, ciano, nitro, -NR²R⁴, -NR²SO₂R³,
10 -SOR³, -SO₂R³, -SO₂NR²R⁴ o -CONR²R⁴;

R² representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo o arilC₀₋₈ alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C₁₋₈ alquilo, halógeno, C₁₋₈ haloalquilo, ciano, nitro, R⁵OC₀₋₈ alquilo, R⁵SC₀₋₈ alquilo, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR³, -COR⁵ o -COOR⁵);

15 R³ representa un grupo C₁₋₈ alquilo o C₁₋₈ haloalquilo;

R⁴ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo, arilC₁₋₈ alquilo (donde el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C₁₋₈ alquilo, halógeno, C₁₋₈ haloalquilo, ciano, nitro, R⁵OC₀₋₈ alquilo, R⁵SC₀₋₈ alquilo, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR³, -COR⁵, -COOR⁵), -COR⁶ o -COOR⁶;

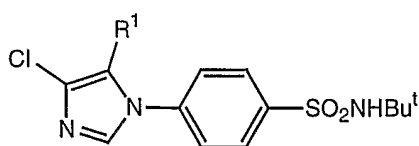
20 R⁵ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo o bencilo;

R⁶ representa C₁₋₈ alquilo o C₁₋₈ haloalquilo;

arilo representa fenilo o naftilo; y

heteroarilo representa piridina, pirazina, pirimidina o piridazina, que pueden estar opcionalmente fusionadas a un anillo de benceno;

25 caracterizado porque comprende tratar un compuesto de fórmula II



II

donde R^1 tiene el significado definido para la fórmula I y Bu^t representa *tert*-butilo, con un ácido.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 representa fenilo o piridina opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, R^2OC_{0-8} alquilo, R^2SC_{0-8} alquilo, ciano, nitro, $-NR^2R^4$, $-NR^2SO_2R^3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^2R^4$, o $-CONR^2R^4$.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 representa fenilo o piridina opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, R^2OC_{0-8} alquilo, R^2SC_{0-8} alquilo, $-NR^2R^4$ o $-SO_2R^3$.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno y R^2OC_{0-8} alquilo.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 representa 3-fluoro-4-metoxifenilo y el compuesto de fórmula I obtenido es la 4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

20 6.- Procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 representa 4-etoxifenilo y el compuesto de fórmula I obtenido es la 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el ácido es ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fosfórico.

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde la reacción se lleva a cabo opcionalmente en el seno de un disolvente.

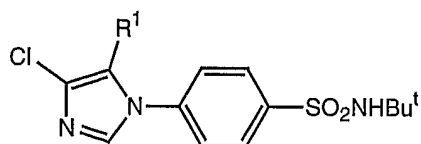
25 9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde la reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético, opcionalmente en el seno de diclorometano.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9 donde la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

30 11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde la reacción se lleva a cabo con ácido clorhídrico en medio acuoso.

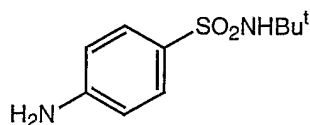
12.- Procedimiento según la reivindicación 11 donde la reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo.

13.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II



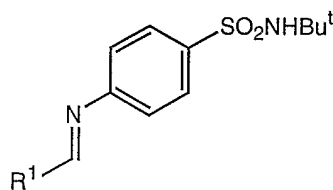
II

donde R¹ tiene el significado definido en la reivindicación 1 y Bu^t representa *tert*-butilo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar la 4-amino-*N-tert*-butilbencenosulfonamida de fórmula III



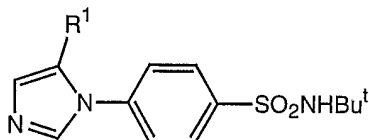
III

donde Bu^t representa *tert*-butilo, con un aldehído de fórmula R¹-CHO (IV), donde R¹ tiene el significado anteriormente definido, para dar una imina de fórmula V



V

donde R¹ y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, a continuación hacer reaccionar dicha imina de fórmula V con un metilisocianuro de fórmula L-CH₂-NC (VI), donde L representa un buen grupo saliente, en presencia de una base, para dar un derivado de imidazol de fórmula VII



VII

donde R¹ y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, y finalmente clorar dicho compuesto de fórmula VII mediante tratamiento con un agente clorante.

14.- Procedimiento según la reivindicación 13 donde R¹ representa fenilo o piridina opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, R²OC₀₋₈

alquilo, R^2SC_{0-8} alquilo, ciano, nitro, $-NR^2R^4$, $-NR^2SO_2R^3$, $-SOR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^2R^4$, o $-CONR^2R^4$.

5 15.- Procedimiento según la reivindicación 13 donde R^1 representa fenilo o piridina opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, R^2OC_{0-8} alquilo, R^2SC_{0-8} alquilo, $-NR^2R^4$ o $-SO_2R^3$.

16.- Procedimiento según la reivindicación 13 donde R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno y R^2OC_{0-8} alquilo.

10 17.- Procedimiento según la reivindicación 13 donde R^1 representa 3-fluoro-4-metoxifenilo y el compuesto de fórmula II obtenido es la N-*tert*-butil-4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

15 18.- Procedimiento según la reivindicación 13 donde R^1 representa 4-etoxifenilo y el compuesto de fórmula II obtenido es la N-*tert*-butil-4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

19.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18 donde la reacción de III con IV se lleva a cabo en el seno de tolueno o benceno a la temperatura de reflujo y opcionalmente en presencia de catálisis ácida.

20 20.- Procedimiento según la reivindicación 19 donde la reacción se lleva a cabo en presencia de catálisis ácida.

21.- Procedimiento según la reivindicación 20 donde como catálisis ácida se utiliza el ácido *p*-toluensulfónico.

22.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21 donde el metilsocianuro de fórmula VI es el tosilmetilisocianuro.

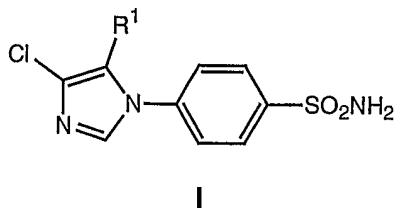
25 23.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22 donde la reacción de V con VI se lleva a cabo usando K_2CO_3 como base.

24.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23 donde la reacción de V con VI se lleva a cabo en el seno de dimetilformamida o mezclas metanol-dimetoxietano.

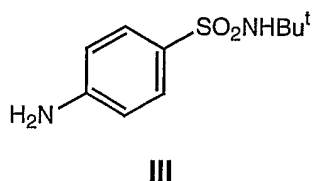
30 25.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 24 donde el agente clorante es la N-clorosuccinimida.

26.- Procedimiento según la reivindicación 25 donde la cloración se lleva a cabo en acetonitrilo.

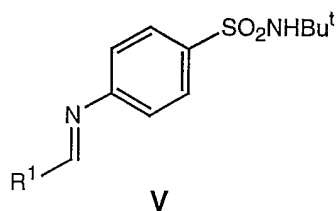
27.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,



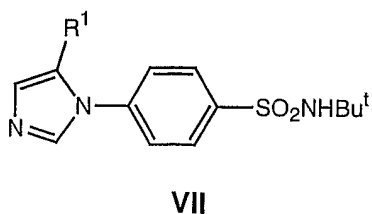
5 donde R¹ tiene el significado definido en la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar la 4-amino-N-*tert*-butilbencenosulfonamida de fórmula III



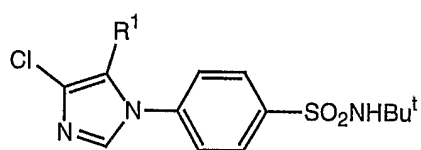
donde Bu^t representa *tert*-butilo, con un aldehído de fórmula R¹-CHO (IV), donde R¹ tiene el significado anteriormente definido, para dar una imina de fórmula V



10 donde R¹ y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, a continuación hacer reaccionar dicha imina de fórmula V con un metilisocianuro de fórmula L-CH₂-NC (VI), donde L representa un buen grupo saliente, en presencia de una base, para dar un derivado de imidazol de fórmula VII



15 donde R¹ y Bu^t tienen el significado anteriormente definido, a continuación clorar dicho compuesto de fórmula VII mediante tratamiento con un agente clorante, para dar un compuesto de fórmula II



II

donde R¹ y Bu¹ tienen el significado anteriormente definido, y finalmente tratar dicho compuesto de fórmula II con un ácido.

28.- Procedimiento según la reivindicación 27 donde R¹ representa fenilo o
 5 piridina opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, R²OC₀₋₈ alquilo, R²SC₀₋₈ alquilo, ciano, nitro, -NR²R⁴, -NR²SO₂R³, -SOR³, -SO₂R³, -SO₂NR²R⁴, o -CONR²R⁴.

29.- Procedimiento según la reivindicación 27 donde R¹ representa fenilo o
 10 piridina opcionalmente sustituidos por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, R²OC₀₋₈ alquilo, R²SC₀₋₈ alquilo, -NR²R⁴ o -SO₂R³.

30.- Procedimiento según la reivindicación 27 donde R¹ representa fenilo
 15 opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos independientemente de entre halógeno y R²OC₀₋₈ alquilo.

31.- Procedimiento según la reivindicación 27 donde R¹ representa 3-fluoro-4-metoxifenilo y el compuesto de fórmula I obtenido es la 4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

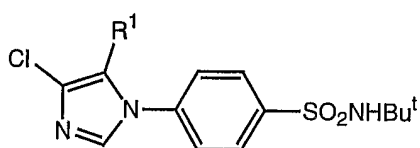
32.- Procedimiento según la reivindicación 27 donde R¹ representa 4-etoxifenilo
 20 y el compuesto de fórmula I obtenido es la 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida.

33.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32 donde el ácido utilizado para tratar un compuesto de fórmula II es ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido fosfórico.

34.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 33 donde la
 25 reacción de II con el ácido se lleva a cabo opcionalmente en el seno de un disolvente.

35.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34 donde la
 30 reacción de II con el ácido se lleva a cabo con ácido trifluoroacético, opcionalmente en el seno de diclorometano.

- 36.- Procedimiento según la reivindicación 35 donde dicha reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.
- 37.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34 donde la reacción de **II** con el ácido se lleva a cabo con ácido clorhídrico en medio acuoso.
- 38.- Procedimiento según la reivindicación 37 donde dicha reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo.
- 39.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 38 donde la reacción de **III** con **IV** se lleva a cabo en el seno de tolueno o benceno a la temperatura de reflujo y opcionalmente en presencia de catálisis ácida.
- 40.- Procedimiento según la reivindicación 39 donde la reacción se lleva a cabo en presencia de catálisis ácida.
- 41.- Procedimiento según la reivindicación 40 donde como catálisis ácida se utiliza el ácido *p*-toluensulfónico.
- 42.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 41 donde el metilsocianuro de fórmula **VI** es el tosilmetilisocianuro.
- 43.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 42 donde la reacción de **V** con **VI** se lleva a cabo usando K_2CO_3 como base.
- 44.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 43 donde la reacción de **V** con **VI** se lleva a cabo en el seno de dimetilformamida o mezclas metanol-dimetoxietano.
- 45.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 27 a 44 donde el agente clorante es la N-clorosuccinimida.
- 46.- Procedimiento según la reivindicación 45 donde la cloración se lleva a cabo en acetonitrilo.
- 47.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y 27 a 46 donde el compuesto de fórmula **I** obtenido se purifica por recristalización.
- 48.- Procedimiento según la reivindicación 47 donde el disolvente utilizado para la recristalización es acetonitrilo, metanol, etanol o isopropanol.
- 49.- Un compuesto de fórmula **II**



II

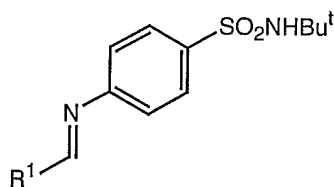
donde R¹ tiene el significado definido en la reivindicación 1 y Bu^t representa *tert*-butilo.

50.- Un compuesto según la reivindicación 49 donde R¹ representa 3-fluoro-4-metoxifenilo.

5

51.- Un compuesto según la reivindicación 49 donde R¹ representa 4-etoxifenilo.

52.- Un compuesto de fórmula V



V

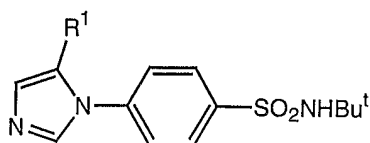
10 donde R¹ tiene el significado definido en la reivindicación 1 y Bu^t representa *tert*-butilo.

53.- Un compuesto según la reivindicación 52 donde R¹ representa 3-fluoro-4-metoxifenilo.

54.- Un compuesto según la reivindicación 52 donde R¹ representa 4-etoxifenilo.

15

55.- Un compuesto de fórmula VII



VII

donde R¹ tiene el significado definido en la reivindicación 1 y Bu^t representa *tert*-butilo.

20 56.- Un compuesto según la reivindicación 55 donde R¹ representa 3-fluoro-4-metoxifenilo.

57.- Un compuesto según la reivindicación 55 donde R¹ representa 4-etoxifenilo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 02/00385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D 233/68, 233/64, C07C 311/16 // A61K 31/4164		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D, C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 0023426 A (URIACH), 27.04.2000, claim 12, claims, examples	13-48 1-13, 49-57
P,Y A	WO 0170704 A (URIACH), 27.09.2001, claim 18, claims, examples	13-48 1-13, 49-57
A	WO 9964415 A (PFIZER), 16.12.1999, claim 1	1-57
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 October 2002 (30.10.02)		20 November 2002 (20.11.02)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 02/00385

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0023426 A	27.04.2000	MX 2001003679 A AU 6204899 A NO 200101790 A EP 1122243 A BR 9914571 A KR 2201080186 A	01.07.2001 08.05.2000 14.06.2001 08.08.2001 06.11.2001 22.08.2001
WO 0170704 A	27.09.2001	ES 2159489 A AU 200139311 A	01.10.2001 03.10.2001
WO 9964415 A	16.12.1999	JP 2002517496 T AU 3841499 A EP 1086097 A ZA 9903897 A US 2002045654 A	18.06.2002 30.12.1999 28.03.2001 28.03.2001 18.04.2002

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES 02/00385

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 233/68, 233/64, C07C 311/16 // A61K 31/4164

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07D, C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
Y A	WO 0023426 A (URIACH), 27.04.2000, reivindicación 12 reivindicaciones, ejemplos.	13-48 1-13, 49-57
P,Y A	WO 0170704 A (URIACH), 27.09.2001, reivindicación 18 reivindicaciones, ejemplos.	13-48 1-13, 49-57
A	WO 9964415 A (PFIZER), 16.12.1999, reivindicación 1.	1-57

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 30 Octubre 2002 (30.10.2002)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

20 NOV 2002 20. 11. 02

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O. E. P. M.

C/ Panamá 1, 28071 Madrid, España
nº de fax +3491 3495304

Funcionario autorizado

P. FERNÁNDEZ

nº de teléfono 34 913495352

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES 02/00385

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0023426 A	27.04.2000	MX 2001003679 A AU 6204899 A NO 200101790 A EP 1122243 A BR 9914571 A KR 2201080186 A	01.07.2001 08.05.2000 14.06.2001 08.08.2001 06.11.2001 22.08.2001
WO 0170704 A	27.09.2001	ES 2159489 A AU 200139311 A	01.10.2001 03.10.2001
WO 9964415 A	16.12.1999	JP 2002517496 T AU 3841499 A EP 1086097 A ZA 9903897 A US 2002045654 A	18.06.2002 30.12.1999 28.03.2001 28.03.2001 18.04.2002