



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 487**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 253/06** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 253/00** (2006.01)

**C07D 235/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02704706 .7**

86 Fecha de presentación : **11.02.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1363912**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54 Título: **Nuevas imidazotriazinonas sustituidas.**

30 Prioridad: **23.02.2001 DE 101 08 752**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2007**

73 Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**  
**51368 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es: **Niewöhner, Ulrich;**  
**Schauss, Dagmar;**  
**König, Gerhard;**  
**Hendrix, Martin;**  
**Böss, Frank-Gerhard;**  
**Van der Staay, Franz-Josef;**  
**Schreiber, Rudy;**  
**Schlemmer, Karl-Heinz;**  
**Moriwaki, Toshiya y**  
**Niewöhner, Maria Theresia**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 265 487 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

Nuevas imidazotriazinonas sustituidas.

5 La presente invención se refiere a nuevas imidazotriazinonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, y a su uso para la preparación de medicamentos, especialmente para la mejora de la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad de memoria.

10 Las fosfodiesterasas (PDE) desempeñan un papel esencial en la regulación del nivel intracelular de GMPc y AMPc. De los grupos de isoenzimas de fosfodiesterasa PDE1 a PDE10 descritas hasta ahora (Beavo y Reifsnnyder, *Trends in Pharmacol. Sci.* **1990**, 11, 150-155; Sonderling y Beavo, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2000**, 12, 174-179), son la PDE1, 2, 5, 9 y 10 las esencialmente responsables del metabolismo del GMPc. Debido a la distinta distribución de estas PDE metabolizantes de GMPc en los tejidos, inhibidores selectivos deben elevar el nivel de GMPc en los correspondientes tejidos según la distribución en tejido de la correspondiente isoenzima.

15 La particularidad de la PDE2 se basa en su cinética cooperativa positiva respecto al sustrato GMPc. Se ha postulado que se unen bajas cantidades de GMPc a los denominados dominios de unión a GMPc y se produce así una activación de la enzima. De esta manera, se eleva también la afinidad de los dominios catalíticos frente a GMPc y AMPc (Martins y col., *J. Biol. Chem.*, **1982**, 257, 1974-1979). Por eso, la PDE2 puede hidrolizar mediante cantidades pequeñas de GMPc ambos sistemas de segundo mensajero y también controlarlos así.

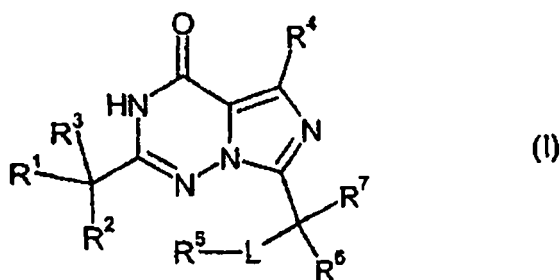
20 La PDE2 se ha aislado de distintos tejidos, por ejemplo, de corazón, glándula suprarrenal, hígado, trombocitos y especialmente cerebro. En el cerebro, se expresa fuertemente ARNm de PDE2 en la corteza cerebral (córtex), los ganglios basales, así como en el hipocampo (Sonnenburg y col., *Biol. Chem.* **1991**, 266, 17655-17661). La secuencia de la isoforma humana 2A3 de PDE se ha reseñado por Rosman y col., *Gene*, **1997**, 191, 89-95. De los tejidos examinados, se ha detectado aquí la expresión de PDE2A fuertemente en cerebro y corazón, y débilmente en hígado, músculo esquelético, riñones y páncreas.

30 El documento US-A-4.278.673 da a conocer imidazopirimidinonas con efecto inhibidor de PDE de AMPc para el tratamiento de asma y bronquitis.

De los documentos WO-A-99/67244 y WO-A-99/24433 son conocidas 7-alkil-2-fenilimidazotriazinonas con efecto inhibidor de PDE5 para el tratamiento de enfermedades vasculares.

35 Los documentos EP-A-0771799, WO-A-98/40384 y WO-A-00/12504 describen derivados de purinona, alopurinol o triazolopirimidona, su efecto inhibidor sobre PDE metabolizantes de GMPc y su idoneidad para el tratamiento de enfermedades vasculares.

40 Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I),



en la que

55 R<sup>1</sup> significa fenilo, que puede estar sustituido hasta tres veces de forma igual o distinta con restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, -NHCOR<sup>8</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

en los que

60 R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

R<sup>9</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

65 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un resto azetidín-1-ilo, pirrol-1-ilo, piperid-1-ilo, azepín-1-ilo, 4-metilpiperazín-1-ilo o morfolin-1-ilo, o

## ES 2 265 487 T3

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un resto azetidín-1-ilo, pirrol-1-ilo, piperid-1-ilo, azepín-1-ilo, 4-metilpiperazín-1-ilo o morfolin-1-ilo,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,

R<sup>4</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>5</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>6</sup> significa hidrógeno o metilo,

R<sup>7</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, y

L significa carbonilo o hidroximetanodiilo,

y sus sales, hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

*Alquilo* C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, *alquilo* C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, *alquilo* C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y *alquilo* C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10, 1 a 4, 1 a 3 ó 4 a 7 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-heptilo.

*Alqueno* C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> y *alqueno* C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> representan en el marco de la invención un resto alqueno de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono o 4 a 7 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: vinilo, alilo, isoprenilo, n-but-2-en-1-ilo, n-pent-4-en-1-ilo y n-hex-5-en-1-ilo.

*Alquino* C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> representa en el marco de la invención un resto alquino de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: etinilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-4-in-1-ilo y n-hex-5-in-1-ilo.

*Alcoxi* C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi. Se prefieren metoxi y etoxi.

*Cicloalquilo* C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> representa en el marco de la invención ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Se prefieren citar: ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

*Halógeno* representa en el marco de la invención en general flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo. Se prefieren especialmente flúor y cloro.

Como *sales* se prefieren en el marco de la invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención pueden ser sales de adición de ácido de sustancias según la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Son especialmente preferidos, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Pero como sales pueden citarse también sales con bases habituales como, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo, sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

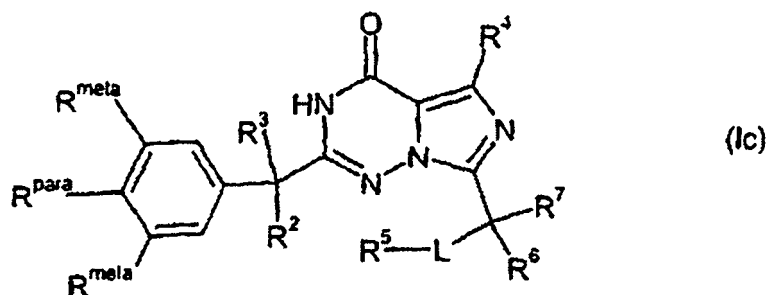
Son *hidratos* de los compuestos según la invención composiciones estequiométricas de los compuestos o sus sales con agua.

Son *solvatos* de los compuestos según la invención composiciones estequiométricas de los compuestos o sus sales con disolvente.

Los compuestos según la invención pueden existir en formas estereoisoméricas que se comportan como objeto e imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como objeto e imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros como a sus mezclas respectivas. Las formas racémicas pueden separarse igualmente que los diastereómeros de modo conocido en los componentes individuales estereoisoméricos.

Se prefieren compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup> significa fenilo, cuyas posiciones meta y/o para están sustituidas hasta tres veces de forma igual o distinta con restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y L tienen el significado dado anteriormente.

Por posiciones meta y para del anillo de fenilo se entienden aquellas posiciones que se encuentran en meta o para al grupo  $CR^2R^3$ . Estas posiciones pueden ilustrarse mediante la siguiente fórmula estructural (Ic):



Se prefieren especialmente compuestos de fórmula general (Ic) en la que las posiciones meta y una para del resto fenilo están sustituidas, y la segunda posición meta no está sustituida.

20 Se prefieren igualmente compuestos de fórmula general (I) en la que  $R^7$  significa alquilo  $C_4-C_7$  o alquenilo  $C_4-C_7$  y  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  y L tienen el significado dado anteriormente.

Se prefieren muy especialmente los compuestos de fórmula general (I),

25 en la que

$R^1$  significa fenilo, cuyas posiciones meta y/o para están sustituidas hasta tres veces de forma igual o distinta con restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  y  $-SO_2NR^{10}R^{11}$ ,

30 en los que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ,

$R^2$  y  $R^3$  significan hidrógeno,

35  $R^4$  significa metilo o etilo,

$R^5$  significa hidrógeno o metilo,

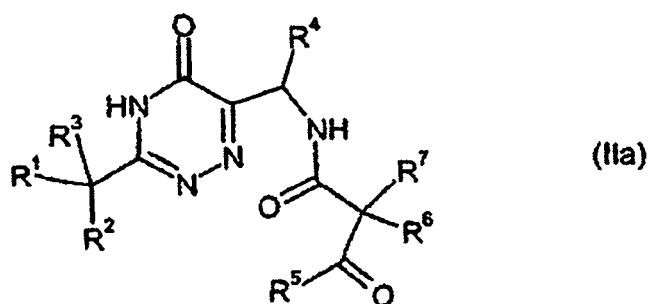
L significa carbonilo o hidroximetanodiilo, y

40  $R^7$  significa n-butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-pent-4-en-1-ilo.

Otro aspecto de la invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación para los compuestos de fórmula general (I), en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  y L tienen el significado dado anteriormente,

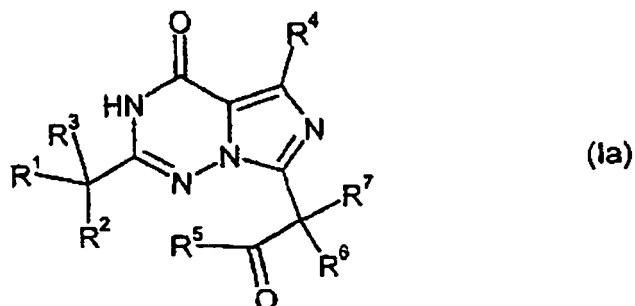
45 en el que

[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IIa)



65 en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  y  $R^7$  tienen el siguiente significado dado en la reivindicación 1,

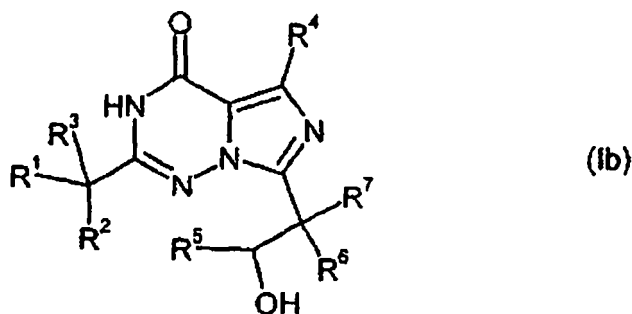
en condiciones de condensación adecuadas hasta un compuesto de fórmula general (Ia),



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1,

y después, dado el caso,

[B] se reduce hasta un compuesto de fórmula general (Ib)



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1,

en condiciones adecuadas.

40 La condensación según la etapa de reacción [A] puede realizarse mediante calentamiento de los compuestos de fórmula general (Ia) en presencia de un disolvente o en presencia de un disolvente inerte, especialmente un disolvente tal que forme una mezcla azeotrópica con agua como, por ejemplo, tolueno o xileno, dado el caso en presencia de un catalizador ácido y/o un agente hidrófilo. Como catalizador ácido es adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico, como agente hidrófilo pueden usarse, por ejemplo, cloruro de acetilo, pentóxido de fósforo u oxiclورو de fósforo. Se prefiere llevar a cabo la condensación en un disolvente inerte en presencia de 1-10, preferiblemente 3-7 equivalentes de oxiclورو de fósforo (véase *Chem. Ind.* **1983**, 331-335).

50 Como disolventes inertes para la condensación son adecuados los disolventes orgánicos habituales que no se alteren en las condiciones de reacción. Pertenecen a ellos, por ejemplo, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones del petróleo, o hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o acetato de etilo, dimetilformamida, triamida del ácido hexametilfosfórico, acetonitrilo, acetona, dimetoxietano o piridina. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere 1,2-dicloroetano.

55 La temperatura de reacción puede variar en un intervalo amplio. En general, se trabaja en un intervalo de -20°C a 200°C, preferiblemente de -20°C a 90°C.

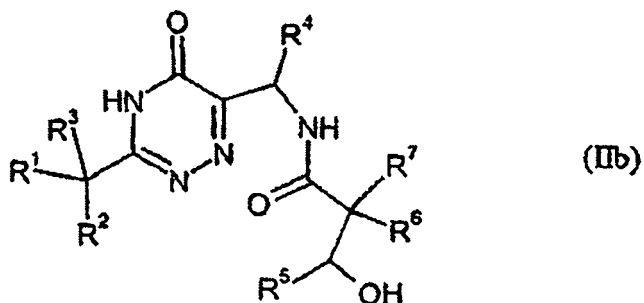
60 Las etapas de procedimiento según la invención se llevan a cabo en general a presión normal. Pero también es posible trabajar a presión elevada o reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa).

La reducción según la etapa de reacción [B] puede realizarse según procedimientos habituales.

65 Las reducciones se realizan en general con hidruros o con boranos, diboranos o sus compuestos complejos en disolventes inertes.

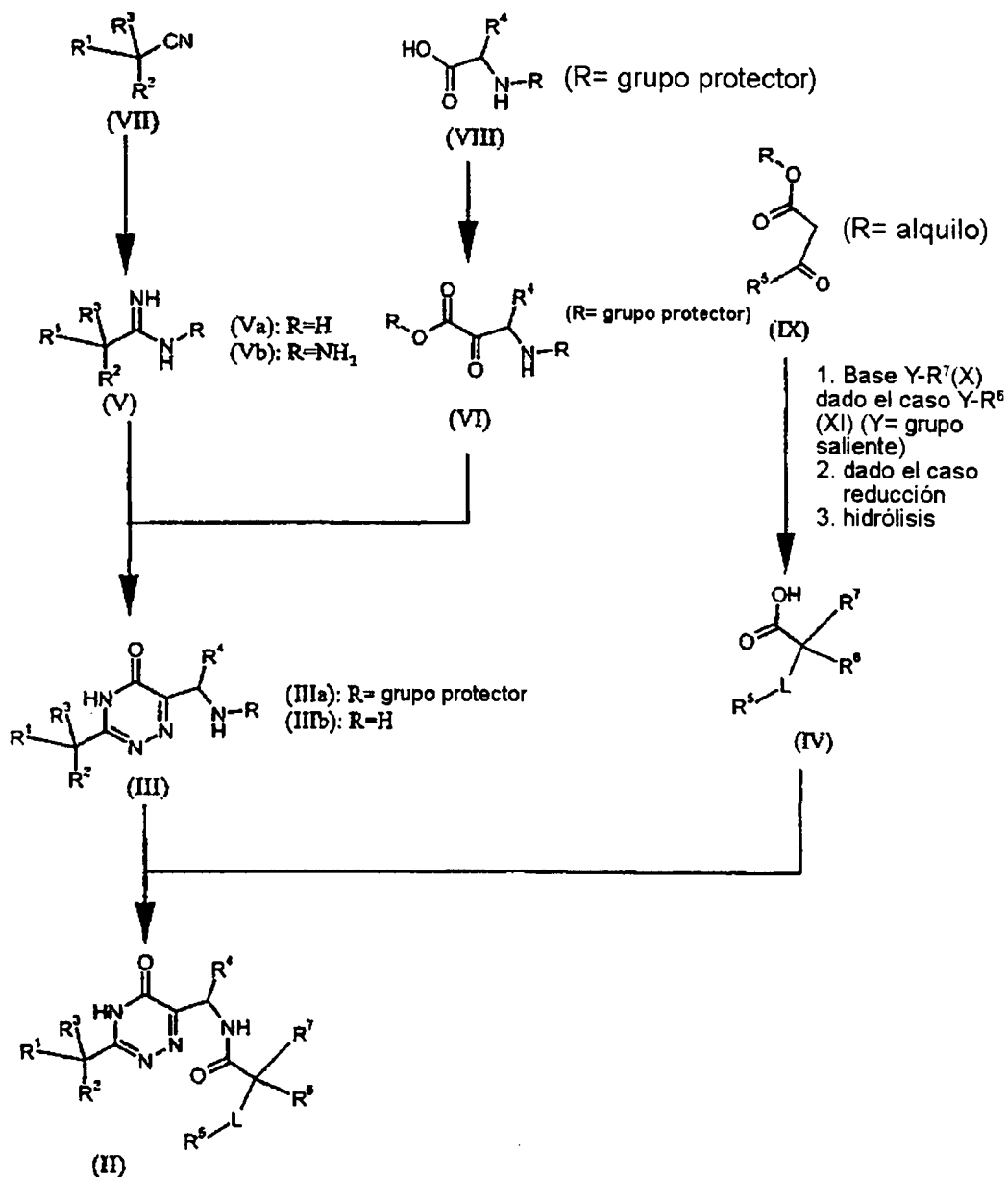


Los compuestos de fórmula general (IIa) pueden prepararse, por ejemplo, según procedimientos conocidos mediante la oxidación de los correspondientes compuestos de fórmula general (IIb),



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1, por ejemplo, mediante oxidación de Swern u oxidación de Collins (para otros procedimientos de oxidación, véase también March J.M., "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley, Nueva York, 1985, pág. 1057-1060 y la bibliografía allí citada).

20 La preparación de los compuestos de fórmula general (II) puede ilustrarse, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de síntesis:



## ES 2 265 487 T3

Los compuestos de fórmulas generales (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) y (XI) son conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos.

5 Según este esquema de reacción, se condensan las aminometiltriazinonas (IIIb) con los ácidos carboxílicos (IV) formando enlaces amida en condiciones habituales con un reactivo de deshidratación en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de una base.

10 Como reactivos de deshidratación son adecuadas carbodiimidas como, por ejemplo, diisopropilcarbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) o compuestos de carbonilo como carbonildiimidazol o compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfonato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o anhídrido del ácido propanofosfórico o cloroforniato de isobutilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio o difenilesteramida del ácido fosfórico o cloruro del ácido metanosulfónico, dado el caso en presencia de bases como trietilamina, *N*-etilmorfolina, *N*-metilmorfolina o *N*-metilpiperidina y, dado el caso, en presencia de un catalizador como *N*-hidroxisuccinimida o *N*-hidroxibenzotriazol (HOBT). Se prefiere llevar a cabo la condensación con EDC en presencia de NMM y HOBT.

Como disolventes son adecuados los disolventes inertes habituales descritos anteriormente. Se prefiere diclorometano.

20 Las aminometiltriazinonas (IIIb) se pueden obtener mediante desprotección de las correspondientes aminometiltriazinonas (IIIa) *N*-protegidas, que a su vez son accesibles mediante ciclocondensación de las correspondientes amidrazonas (Vb) y  $\alpha$ -cetoésteres (VI).

25 Como grupos protectores de amino para las etapas intermedias (IIIa), (VI) y (VIII) son adecuados, por ejemplo, restos acilo, especialmente grupos acetilo. Estos grupos pueden escindirse de las aminometiltriazinonas (IIIa) *N*-protegidas en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante calentamiento en ácido clorhídrico.

30 La ciclocondensación hasta las aminometiltriazinonas (IIIa) *N*-protegidas puede efectuarse mediante calentamiento de los componentes individuales, las amidrazonas (Vb) y los  $\alpha$ -cetoésteres (VI), en un disolvente alcohólico, preferiblemente mediante calentamiento en etanol a reflujo.

35 Las amidrazonas (Vb) pueden prepararse mediante reacción de las correspondientes amidinas (Va) con, por ejemplo, hidrato de hidrazina, y aislarse o utilizarse *in situ* en la siguiente reacción. Las amidinas (Va) son accesibles según procedimientos habituales a partir de los correspondientes nitrilos (VII), por ejemplo, mediante reacción de los nitrilos (VII) con cloruro de amonio y una disolución de trimetilaluminio en hexano, en primer lugar en un intervalo de temperatura de -20°C a temperatura ambiente, preferiblemente a 0°C, y después a 60 a 100°C, preferiblemente a 70 a 90°C, y preferiblemente a presión normal.

40 Los nitrilos (VII) son conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos. Por ejemplo, pueden prepararse arildifluoroacetónitrilos a partir de arilacetónitrilos o ariloxoacetónitrilos (véase *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8052-8057 o *J. Fluorine Chem.* **1996**, 76, 15-20).

45 Los  $\alpha$ -cetoésteres (VI) pueden prepararse a partir de los correspondientes  $\alpha$ -aminoácidos (VIII) *N*-protegidos, por ejemplo, mediante reacción con éster monoetilico de cloruro del ácido oxálico.

Los ácidos carboxílicos (IV) son accesibles mediante alquilación de los correspondientes  $\beta$ -cetoésteres (IX) con los electrófilos (X) y, dado el caso (XI), seguido de hidrólisis de éster y, dado el caso, reducción de la función  $\beta$ -carbonilo.

50 Para la alquilación, se desprotonan los  $\beta$ -cetoésteres (IX), por ejemplo, con una base, preferiblemente un hidruro como hidruro de sodio, en un disolvente inerte como, por ejemplo, tetrahidrofurano en un intervalo de temperatura de preferiblemente 0°C a temperatura ambiente, y después del aislamiento o *in situ*, se mezcla con una disolución del electrófilo (X) o (XI), preferiblemente en 1,3-dimetiltetrahidro-2-(1*H*)pirimidona, con adición de una cantidad catalítica de yoduro de potasio. Cuando R<sup>6</sup> no es hidrógeno, puede repetirse la alquilación con un segundo electrófilo, después de haber aislado, dado el caso, el producto de monoalquilación. El grupo saliente Y en el electrófilo (X) o (XI) es preferiblemente un halógeno, de forma especialmente preferida bromo.

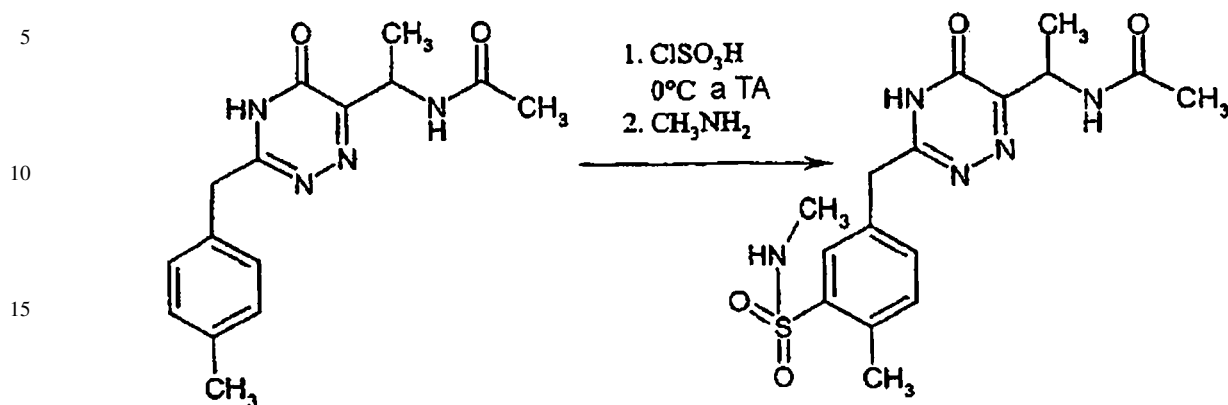
La función  $\beta$ -carbonilo puede reducirse según las condiciones descritas para la etapa de reacción [B].

60 La hidrólisis del éster a ácido carboxílico (IV) se realiza según condiciones habituales, en el caso de éster metílico o etílico, preferiblemente con lejía de sosa o potasa.

Los sustituyentes, por ejemplo en R<sup>1</sup>, pueden introducirse en los materiales de partida como, por ejemplo, en el nitrilo (VII), pero también se introducen en una etapa de procedimiento posterior o modificada.

65 Así, puede introducirse, por ejemplo, el sustituyente -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> clorosulfonando una aminometiltriazinona (IIIa) *N*-protegida correspondiente con ácido clorosulfónico, y después se hace reaccionar de nuevo con la correspondiente amina HNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> hasta la correspondiente amida del ácido sulfónico.

Esto puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de reacción:



Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológica valioso no previsible: inhiben preferiblemente PDE2 y/o muestran un perfil farmacocinético oportuno.

La inhibición de PDE2 conduce a un aumento diferenciado del GMPc. El efecto diferenciador está codeterminado por la distribución de las isoenzimas en los tejidos.

Además, los compuestos según la invención refuerzan el efecto de sustancias como, por ejemplo, EDRF (factor relajante derivado de endotelio) y ANP (péptido natriurético auricular) que aumentan el nivel de GMPc.

Debido a su inhibición selectiva de PDE2, los compuestos según la invención son adecuados especialmente para la mejora de la percepción, el rendimiento de concentración, el rendimiento de aprendizaje o el rendimiento de memoria, especialmente después de trastornos cognitivos que aparecen, por ejemplo, en situaciones/enfermedades/síndromes como "deterioro cognitivo leve", trastornos del aprendizaje y la memoria asociados a la edad, pérdida de memoria asociada a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece después de apoplejía ("demencia post-apoplejía"), traumatismo craneoencefálico post-traumático, alteraciones generales de la concentración, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia con corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia por Creutzfeld-Jakob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

Los compuestos según la invención son adecuados en general para el tratamiento y/o la profilaxis de demencia.

El principio activo puede actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, puede administrarse de modos conocidos como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante.

Para estas vías de administración, el principio activo puede administrarse en formas de administración adecuadas.

Para administración oral, son adecuadas formas de administración conocidas que liberan el principio activo de forma rápida y/o modificada como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos así como recubiertos, por ejemplo, recubrimientos gastrorresistentes), cápsulas, grageas, gránulos, píldoras, polvos, emulsiones, suspensiones y disoluciones.

La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de resorción (intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una resorción (intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para administración parenteral son adecuados como formas de administración, entre otros, preparados de inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, presentaciones farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/disoluciones nasales, pulverizadores; comprimidos o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leche, pastas, polvos finos o implantes.

Los principios activos pueden transformarse de modo en sí conocido en las formas de administración citadas. Esto se efectúa usando coadyuvantes farmacéuticamente adecuados no tóxicos inertes. Se cuentan entre ellos, entre otros,

## ES 2 265 487 T3

vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/o el olor.

En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 30 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, para conseguir resultados eficaces. En administración oral, la cantidad asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente a aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello, puede ser necesario, dado el caso, apartarse de las cantidades citadas, más concretamente dependiendo del peso corporal, modo de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en que se realiza la administración.

### Medida de la inhibición de PDE

Se aislaron la PDE estimulada por GMPc (PDE2), la PDE inhibida por GMPc (PDE3) y la PDE específica de AMPc (PDE4) a partir de miocardio de cerdo o vaca. Se aisló la PDE1 estimulable por  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina a partir de aorta porcina, cerebro porcino o preferiblemente de aorta bovina. Se aisló la PDE específica de GMPc (PDE5) a partir de intestino delgado porcino, aorta porcina, plaquetas humanas y preferiblemente de aorta bovina. La purificación se realizó mediante cromatografía de intercambio aniónico en MonoQ<sup>®</sup> Pharmacia, esencialmente según el procedimiento de Hoey, M, Houslay, M.D., *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 193-202 y Lugman y col., *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 1743-1751.

La determinación de la actividad enzimática se realiza en una preparación de ensayo de 100  $\mu\text{l}$  en tampón Tris/HCl 20 mM, pH 7,5 que contiene  $\text{MgCl}_2$  5 mM, albúmina de suero bovino 0,1 mg/l y 800 Bq [<sup>3</sup>H]-AMPc o [<sup>3</sup>H]-GMPc. La concentración final de los correspondientes nucleótidos es  $10^{-6}$  mol/l. La reacción se inicia mediante la adición de la enzima, la cantidad de enzima se mide de modo que durante un tiempo de incubación de 30 min reaccione aprox. un 50% del sustrato. Para ensayar la PDE2 estimulada por GMPc, se usa como sustrato [<sup>3</sup>H]-AMPc y se añade a la preparación GMPc no marcado  $10^{-6}$  mol/l. Para ensayar la PDE1 dependiente de Ca-calmodulina, se añaden a la preparación de reacción  $\text{CaCl}_2$  1  $\mu\text{M}$  y calmodulina 0,1  $\mu\text{M}$ . La reacción se detiene mediante la adición de 100  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo que contiene AMPc 1 mM y AMP 1 mM. Se separan 100  $\mu\text{l}$  de la preparación de reacción de la HPLC y se determinan cuantitativamente los productos de escisión en línea con un contador de centelleo de flujo. Se mide la concentración de sustancia a la que se reduce un 50% la velocidad de reacción. Adicionalmente, se usó para el experimento el “ensayo enzimático de fosfodiesterasa [<sup>3</sup>H] AMPc-SPA” y el “ensayo enzimático de fosfodiesterasa [<sup>3</sup>H] GMP-SPA” de la compañía Amersham Life Science. Se llevó a cabo el ensayo según el protocolo de experimento dado por el fabricante.

La determinación de la actividad de las sustancias de ensayo sobre PDE2 se realiza con el kit de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) de [<sup>3</sup>H]-AMPc (TRKQ7090) de Amersham International (Little Chalfont, Inglaterra) o sobre PDE1 y PDE5 con el kit de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) de [<sup>3</sup>H]-GMPc (TRKQ7100) de Amersham International (Little Chalfont, Inglaterra).

Se disolvieron las sustancias de ensayo en 100% de DMSO (10 mM), y se diluyó adicionalmente esta disolución con  $\text{H}_2\text{O}$  (concentración final máxima en el ensayo: 10  $\mu\text{M}$ ). Para la preestimulación de la PDE2, se añadió GMPc (concentración final en el ensayo:  $10^{-6}$  M). Se diluye la enzima en tampón PDE (TRIS/HCl 20 mM,  $\text{MgCl}_2$  5 mM, albúmina 0,1 mg/ml, pH 7,5). Se pipetea en una placa de 96 pocillos (Wallac, 1450-401) los siguientes volúmenes por pocillo: 10  $\mu\text{l}$  de disolución de sustancia (a un valor de 100%, 10  $\mu\text{l}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ ), 10  $\mu\text{l}$  de GMPc ( $10^{-5}$  M), 70  $\mu\text{l}$  de mezcla de ensayo [<sup>3</sup>H]-AMPc (véase el kit); 10  $\mu\text{l}$  de enzima (a un valor de 0% sin enzima, en lugar de ello + 10  $\mu\text{l}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ ) para iniciar la reacción. Después de 15 min de incubación a 30°C, se detuvo la reacción con 50  $\mu\text{l}$  de disolución de perlas de SPA (véase el kit), se selló la placa con una lámina y se agitó durante 30 segundos. Después de la separación de las perlas (aprox. 15 min), se midieron las placas en un contador beta.

Para la medida de la PDE1 se añadieron calmodulina  $10^{-7}$  M y  $\text{CaCl}_2$  1  $\mu\text{M}$  a la preparación de reacción. La PDE5 se midió con el ensayo [<sup>3</sup>H] GMPc SPA.

Los ejemplos de realización inhiben en las condiciones citadas anteriormente la PDE2 con valores de  $\text{CI}_{50}$  de menos de 1  $\mu\text{M}$ .

### Medida del aumento de la concentración de GMPc neuronal intracelular en cultivos celulares

Los inhibidores de PDE2 aumentan la concentración de GMPc neuronal intracelular después de la preestimulación de la guanilatociclasa con nitroprusiato de sodio  $10^{-4}$  M (SNP) en cultivos de células de cerebro de rata primarios.

Se decapitaron embriones de ratas y se transfirieron las cabezas a placas de disección. Se separaron la piel de la cabeza y la cubierta craneal y se transfirieron los cerebros diseccionados a otra placa Petri adicional. Con ayuda de una lupa binocular y dos pinzas, se aisló el hipocampo del cerebro (córtex) y se enfrió con hielo a 4°C. Se llevaron a cabo entonces esta disección y aislamiento de las neuronas hipocámpicas según un protocolo convencional con el

## ES 2 265 487 T3

sistema de disociación de papaína (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, Nueva Jersey 08701, EE.UU.) (Huettner y col., *J. Neurosci.* **1986**, *6*, 3044-3060). Se cultivaron las neuronas aisladas mecánicamente a 150.000 células/pocillo en 200  $\mu$ l de medio basal neuronal/pocillo (Neurobasal, Gibco/BRL; L-glutamina 2 mM en presencia de penicilina/estreptomicina) durante 7 días en placas de 96 pocillos (pretratadas con poli-D-lisina 100  $\mu$ g/ml durante 20 min) en condiciones normales (37°C, 5% de CO<sub>2</sub>). Después de 7 días, se retiró el medio y se lavaron las células con tampón HBS (Gibco/BRL). A continuación, se añadieron a las células 100  $\mu$ l de disolución de SNP y 100  $\mu$ l del racemato del ejemplo 1 (disuelto antes en 100% de DMSO: 10 mM) en HBS a las células, de modo que la concentración final de SNP se encuentre a 100 mM y la de racemato del ejemplo 1 como se da en la Figura 1, y se incubó a 37°C durante 20 min. Después, se lisan las células en 200  $\mu$ l de tampón de lisis (kit de GMPc código RPN 226, de Amersham Pharmacia Biotech) y se mide la concentración de GMPc según las instrucciones del fabricante. Todas las medidas se realizan por triplicado. La valoración estadística se realiza con Prism Software versión 2.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EE.UU.; \*\*\*p<0,001).

### Ensayo de reconocimiento de objetos

El ensayo de reconocimiento de objetos es un ensayo de memoria. Mide la capacidad de las ratas (y ratones) de diferenciar entre objetos conocidos y desconocidos, y es adecuado por tanto para la determinación del efecto mejorador de la memoria de los compuestos según la invención.

El ensayo se lleva a cabo como se ha descrito (Blokland y col., *NeuroReport* **1998**, *9*, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* **1988**, *31*, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* **1992**, *109*, 321-330; Prickaerts y col., *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *337*, 125-136).

En una primera fase, se confronta una rata con dos objetos idénticos en una plataforma de observación grande por lo demás vacía. La rata examina intensamente ambos objetos, es decir, los olfatea y toca. En una segunda fase, después de un intervalo de 24 horas, se dispone de nuevo la rata en la plataforma de observación. Ahora se sustituye uno de los objetos conocidos por un objeto desconocido nuevo. Si una rata reconoce el objeto conocido, examina ante todo el objeto desconocido. Después de 24 horas, sin embargo, una rata ha olvidado normalmente cuál objeto ha examinado ya en la primera fase, y por tanto inspecciona ambos objetos igualmente. La toma de una sustancia con efecto mejorador del aprendizaje y la memoria conduce por tanto a que una rata reconozca como conocidos objetos ya observados 24 horas antes en la primera fase. Examina el nuevo objeto desconocido más detalladamente que el ya conocido. Esta capacidad de memoria se expresa en un índice de discriminación. Un índice de discriminación de cero significa que la rata examina el mismo tiempo ambos objetos, el viejo y el nuevo; es decir, no ha reconocido el objeto viejo y reacciona ante ambos objetos como si fueran desconocidos y nuevos. Un índice de discriminación mayor de cero significa que la rata inspecciona el nuevo objeto más tiempo que el viejo, es decir, la rata ha reconocido el objeto viejo.

### Definiciones de conceptos

La cromatografía se llevó a cabo, si no se explica otra cosa, sobre gel de sílice Si 60. En la cromatografía ultrarrápida, se siguen normalmente las condiciones descritas (véase Still, *J. Org. Chem.*).

Si no se indica otra cosa, se llevan a cabo las reacciones en atmósfera de argón y, cuando sea necesario, en condiciones anhidras.

HPLC= cromatografía líquida de alta presión.

EM = espectrometría de masas.

RMN= espectroscopía de resonancia nuclear.

CL-EM= cromatografía líquida combinada con espectrometría de masas.

MeOH= metanol.

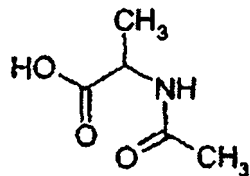
DMSO= dimetilsulfóxido.

THF= tetrahidrofurano.

d.t.= del teórico.

## Compuestos de partida

## Ejemplo 1A

5 N-Acetilalanina

10

15

20

Se disponen 134 g (1,50 mol) de DL-alanina en ácido acético y se mezclan gota a gota con 230 g (2,25 mol) de anhídrido acético. Se agita durante 2 horas a 100°C hasta la terminación de la reacción, y después se separa el disolvente a vacío. Se suspende el sólido obtenido en acetato de etilo y se separa por filtración con succión. Para purificación, se lava el sólido varias veces con dietiléter.

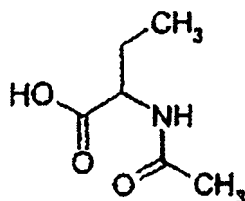
Rendimiento: 162 g (82,6% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>): δ = 1,38 (d, 3H), 1,97 (s, 3H), 4,37 (c, 1H).

25

## Ejemplo 2A

## Ácido 2-(acetilamino)butanoico



30

35

40

Se hacen reaccionar 163 g (1,58 mol) de ácido 2-aminobutírico análogamente al ejemplo 1A con 242 g (2,37 mol) de anhídrido acético hasta ácido 2-(acetilamino)butanoico.

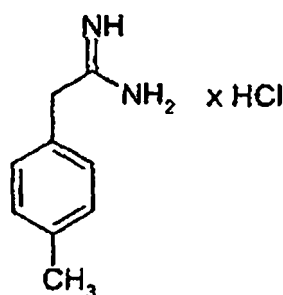
Rendimiento: 220 g (95,9% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ = 0,97 (t, 3H), 1,65-1,93 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 4,29 (c, 1H).

45

## Ejemplo 3A

## Clorhidrato de 2-(4-metilfenil)etanamidina



50

55

60

65

Se suspenden 10,8 g (201 mmol) de cloruro de amonio en 200 ml de tolueno seco y se enfría la suspensión a 0°C. Se añaden gota a gota 100 ml de una disolución 2 M de trimetilaluminio en hexano y se agita la mezcla hasta la terminación del desprendimiento de gases a temperatura ambiente. Después de añadir 13,2 g (100 mmol) de cianuro de 4-metilbencilo, se agita la mezcla de reacción durante toda la noche a 80°C (baño). Se mezcla la mezcla de reacción enfriada con enfriamiento con hielo con 35 ml de metanol, y a continuación se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Después, se separa por filtración con succión el filtrado del sólido y se lava la torta de filtrado varias veces

## ES 2 265 487 T3

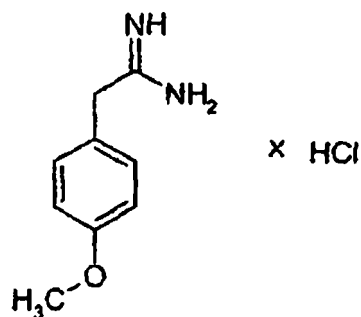
con metanol. Se concentra el filtrado, se resuspende en diclorometano/metanol 10/1 y se separa del sólido no disuelto. Después, se libera nuevamente de disolvente al filtrado a vacío.

Rendimiento: 16,4 g (88,1% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 2,35 (s, 3H), 3,77 (s, 2H); 7,21-7,29 (m, 4H).

Ejemplo 4A

10 *Clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)etanamidina*

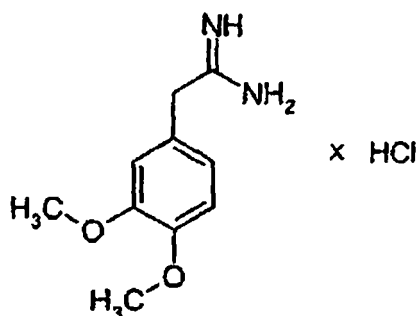


25 Análogamente al ejemplo 3A, se obtienen a partir de 21,4 g (400 mmol) de cloruro de amonio, 200 ml de una disolución de trimetilaluminio 2 M en hexano y 29,4 g (200 mmol) de cianuro de 4-metoxibencilo, 28,5 g (71,3% d.t.) de clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)etanamidina.

30 Punto de fusión: 126°C.

Ejemplo 5A

35 *Clorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamidina*

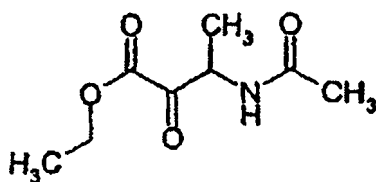


50 Análogamente al ejemplo 3A, se obtienen a partir de 72,5 g (1,35 mol) de cloruro de amonio, 672 ml de una disolución de trimetilaluminio 2 M en hexano y 120 g (677 mmol) de cianuro de 3,4-dimetoxibencilo, 112 g (71,7% d.t.) de clorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamidina.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3,62 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 3H), 6,92-7,14 (m, 3H),

55 Ejemplo 6A

*3-(Acetilamino)-2-oxobutanoato de etilo*

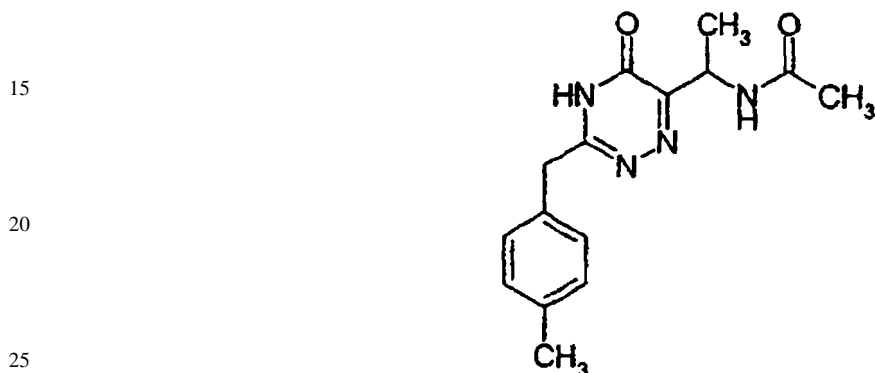


## ES 2 265 487 T3

Se incorporan 10,65 g (81,2 mmol) de acetilalanina (ejemplo 1A) a 150 ml de tetrahidrofurano y se calienta a reflujo con 19,3 g (244 mmol) de piridina y una punta de espátula de *N,N*-dimetilaminopiridina. Se añaden gota a gota a ebullición 22,2 g (162 mmol) de cloruro de éster del ácido oxálico. Se calienta a reflujo la mezcla a continuación hasta que ya no puede observarse más desprendimiento de gases. Después de enfriar, se añade la preparación a agua con hielo y se extrae la fase orgánica en acetato de etilo. Se concentra la fase orgánica secada y se hace reaccionar de nuevo directamente disuelta en etanol.

### Ejemplo 7A

10 *N*-{1-[3-(4-Metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}acetamida



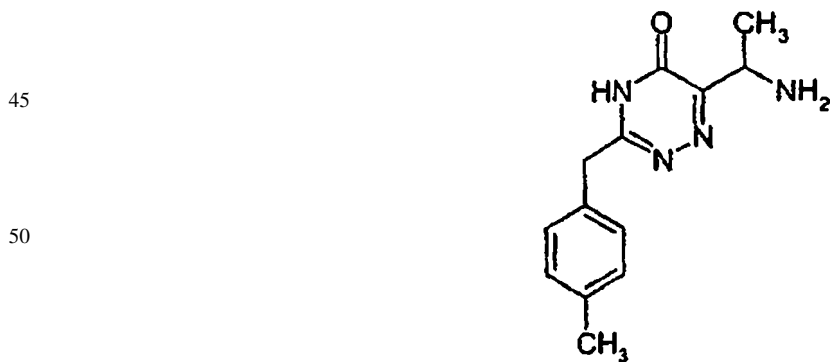
Se incorporan 10 g (54,2 mmol) de clorhidrato de 2-(4-metilfenil)etanamidina (ejemplo 3A) a 100 ml de etanol y se mezclan con 3,25 g (65,0 mmol) de hidrato de hidrazina. Se agita durante 45 min, después se realiza la adición del compuesto del ejemplo 6A. A continuación, se agita durante 4 h a 80°C (baño) y durante toda la noche a temperatura ambiente. Se purifica la sustancia mediante cromatografía ultrarrápida, separándose en primer lugar las prefracciones con acetato de etilo. Se eluye el producto con diclorometano/metanol 30/1.

Rendimiento: 5,63 g (36,3% d.t.).

35 RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>): δ = 1,40 (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 5,12 (c, 1H), 7,12-7,23 (m, 4H).

### Ejemplo 8A

40 6-(1-Aminoetil)-3-(4-metilbencil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona



Se agitan a reflujo 20 g (69,9 mmol) de *N*-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}acetamida (ejemplo 7A) en 200 ml de ácido clorhídrico 2 N durante 18 h. Después, se neutraliza la mezcla enfriada con NaOH 6 N y se practica el vacío hasta sequedad. Se suspende en metanol y se separa el filtrado de la sal. Se purifica mediante cromatografía ultrarrápida el filtrado concentrado con diclorometano/metanol 20/1 y 5/1.

Rendimiento: 8 g (46,9% d.t.).

65 RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>): δ = 1,50 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,52 (c, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,13 (d, 2H).

## ES 2 265 487 T3

### Ejemplo 9A

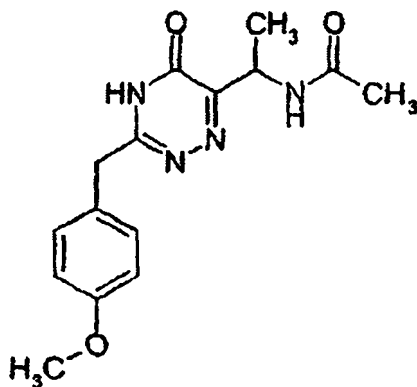
*N*-{1-[3-(4-Metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}acetamida

5

10

15

20



25

Análogamente al ejemplo 7A, se hacen reaccionar 5,1 g (25,4 mmol) de clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)etanamina (ejemplo 4A) con 1,53 g (30,5 mmol) de hidrato de hidrazina y 7,14 g (38,1 mmol) de 3-(acetilamino)-2-oxobutanoato de etilo (ejemplo 6A) hasta *N*-{1-[3-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}acetamida.

Rendimiento: 2,97 g (38,7% d.t.).

30

RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>): δ = 1,44 (d, 3H), 1,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 5,23 (c, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,28 (d, 2H).

### Ejemplo 10A

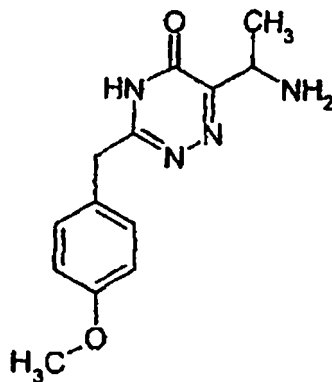
35

*6*-(1-Aminoetil)-3-(4-metoxibencil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona

40

45

50



55

Análogamente al ejemplo 8A, se hacen reaccionar 17 g (56,2 mmol) de *N*-{1-[3-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}acetamida (ejemplo 9A) hasta 6-(1-aminoetil)-3-(4-metoxibencil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona.

Rendimiento: 5 g (34,2% d.t.).

60

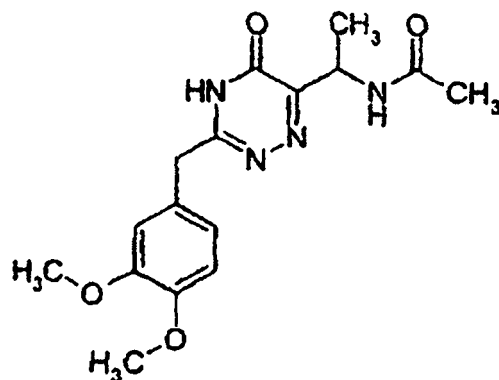
RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>): δ = 1,55 (d, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,51 (c, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,24 (d, 2H).

65

ES 2 265 487 T3

Ejemplo 11A

*N*-{1-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}acetamida



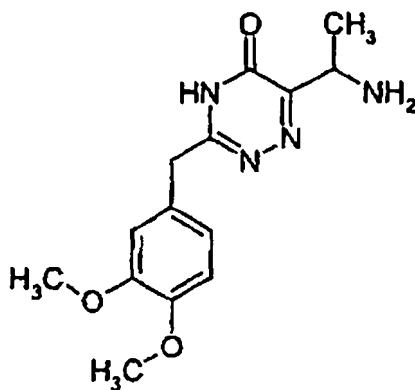
Análogamente al ejemplo 7A, se hacen reaccionar 20,0 g (86,7 mmol) de clorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamidina (ejemplo 5A) con 5,21 g (104 mmol) de hidrato de hidrazina y 24,3 g (130 mmol) de 3-(acetilamino)-2-oxobutanoato de etilo (ejemplo 6A) hasta *N*-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}acetamida.

Rendimiento: 15,5 g (77,5% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 1,40 (d, 3H), 1,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5,16 (c, 1H), 6,86-6,97 (m, 3H).

Ejemplo 12A

*6*-(1-Aminoetil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona



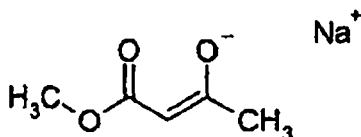
Análogamente al ejemplo 5A, se hacen reaccionar 23 g de *N*-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}acetamida (ejemplo 11A) hasta 6-(1-aminoetil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona.

Rendimiento: 10,1 g (50,4% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 1,55 (d, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 4,52 (c, 1H), 6,83-6,98 (m, 3H).

Ejemplo 13A

(*2E*)-4-Metoxi-4-oxo-2-buten-2-olato de sodio



## ES 2 265 487 T3

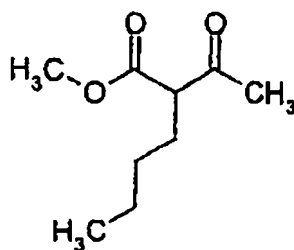
Se suspenden 60 g de una suspensión de hidruro de sodio al 30% en aceite mineral (744 mmol de NaH) en atmósfera de gas inerte en 250 ml de THF seco. Se añaden gota a gota lentamente 86,4 g (744 mmol) de acetato de metilo en 200 ml de THF, conduciéndose directamente el hidrógeno formado a la salida de aire. Después de realizada la adición gota a gota, se calienta a reflujo durante media hora y después se enfría. Se retira el disolvente a vacío y se lava el sólido restante con dietiléter.

Rendimiento: 81,9 g (79,7% d.t.).

Punto de solidificación: la sustancia se descompone a 200°C.

### Ejemplo 14A

#### 2-Acetilhexanoato de metilo



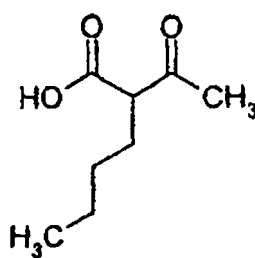
Se mezclan gota a gota 30 g (217 mmol) de (2E)-4-metoxi-4-oxo-2-buten-2-olato de sodio (ejemplo 13A) suspendidos en 1,3-dimetiltetrahidro-2(1H)-pirimidona y 1,24 g de yoduro de potasio con 29,8 g (217 mmol) de bromuro de butilo, y se agita durante 1 h a reflujo a 80°C. A continuación, se añade la mezcla enfriada a agua con hielo y se extrae con dietiléter. Se lava la fase éter con disolución de tiosulfato de sodio, se seca, se concentra y se purifica por cromatografía. Como fase móvil sirve ciclohexano con una proporción creciente de acetato de etilo.

Rendimiento: 11,6 g (30,9% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,90 (t, 3H), 1,21-1,41 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,41 (t, 1H), 3,74 (s, 3H).

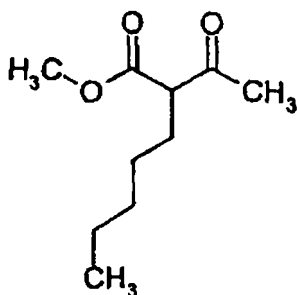
### Ejemplo 15A

#### Ácido 2-acetilhexanoico



Se disuelven 3,08 g (17,9 mmol) de 2-acetilhexanoato de metilo (ejemplo 14A) en 10 ml de dioxano y se enfría a 0°C. Se realiza la adición con enfriamiento de 7,00 ml de disolución de hidróxido de potasio 3,5 M. Después de 5 h de tiempo de reacción, se concentra la preparación, se mezcla con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua y se agita. Se obtiene la fase acuosa, se enfría a 0°C y se mezcla lentamente con enfriamiento con ácido clorhídrico 1 N hasta alcanzar pH 1. Después, se extrae con diclorometano. Se seca la fase de diclorometano y se hace reaccionar adicionalmente sin concentrar.

## Ejemplo 16A

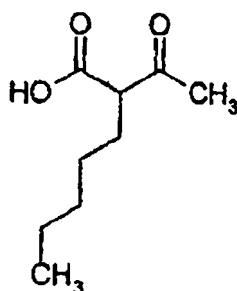
*2-Acetilheptanoato de metilo*

20 Análogamente al ejemplo 14A, se hacen reaccionar 30 g (217 mmol) de (2E)-4-metoxi-4-oxo-2-buten-2-olato de sodio (ejemplo 13A) y 1,24 g (7,5 mmol) de yoduro de potasio con 32,8 g (217 mmol) de bromuro de n-pentilo hasta 2-acetilheptanoato de metilo.

Rendimiento: 10,5 g (26,0% d.t.).

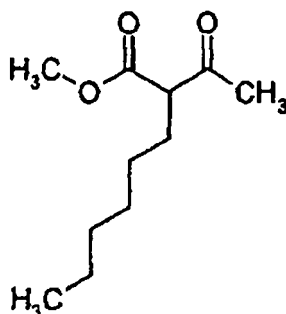
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,89 (t, 3H), 1,20-1,38 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,42 (t, 1H), 3,73 (s, 3H).

## 25 Ejemplo 17A

*Ácido 2-acetilheptanoico*

45 Análogamente al ejemplo 15A, se hacen reaccionar 900 mg (5,23 mmol) de 2-acetilheptanoato de metilo (ejemplo 16A) con 2,5 ml de una disolución de hidróxido de potasio 3,5 M hasta ácido 2-acetilheptanoico en diclorometano.

## 45 Ejemplo 18A

*2-Acetiloctanoato de metilo*

65 Análogamente al ejemplo 14A, se hacen reaccionar 30 g (217 mmol) de (2E)-4-metoxi-4-oxo-2-buten-2-olato de sodio (ejemplo 13A) y 12,4 g (7,5 mmol) de yoduro de potasio con 37,7 g (228 mmol) de bromuro de hexilo hasta 2-acetiloctanoato de metilo.

Rendimiento: 16,03 g (36,8% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0,89 (t, 3H), 1,19-1,39 (m, 8H), 1,84 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,42 (t, 1H), 3,73 (s, 3H).

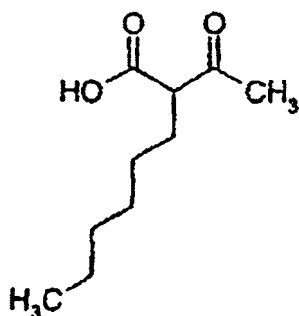
## Ejemplo 19A

*Ácido 2-acetiloctanoico*

5

10

15



20

Análogamente al ejemplo 15A, se hacen reaccionar 3,16 g (15,8 mmol) de 2-acetiloctanoato de metilo (ejemplo 18A) con 7 ml de una disolución de hidróxido de potasio 3,5 M hasta ácido 2-acetiloctanoico en diclorometano.

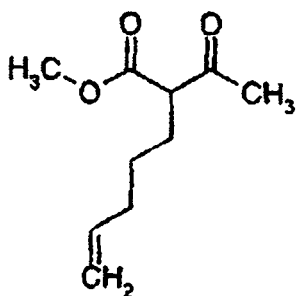
## Ejemplo 20A

*2-Acetil-6-heptenoato de metilo*

25

30

35



40

Análogamente al ejemplo 14A, se hacen reaccionar 10 g (72,4 mmol) de (2E)-4-metoxi-4-oxo-2-buten-2-olato de sodio (ejemplo 13A) y 0,4 g (2,41 mmol) de yoduro de potasio con 10,8 g (72,4 mmol) de 1-bromopenteno hasta 2-acetil-6-heptenoato de metilo.

Rendimiento: 5,0 g (37,5% d.t.).

45

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,33-1,47 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,99-2,15 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,43 (t, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,93-5,08 (m, 2H), 5,67-5,88 (m, 1H).

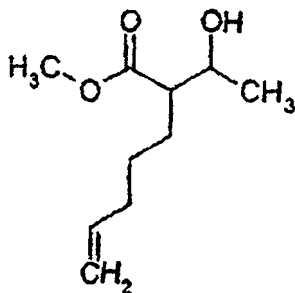
## Ejemplo 21A

*2-(1-Hidroxietil)-6-heptenoato de metilo*

50

55

60



65

Se disponen 5,00 g (27,1 mmol) de 2-acetil-6-heptenoato de metilo (ejemplo 20A) en 50 ml de metanol y se enfría con hielo. Se añaden en porciones 0,56 g (14,9 mmol) de borohidruro de sodio y se agita durante 1 h más. Después, se libera la preparación de disolvente a vacío, se incorpora a dietiléter y se lava con ácido clorhídrico 1 N. Se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida con fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo 10/1.

## ES 2 265 487 T3

Rendimiento: 4,9 g (96,9% d.t.).

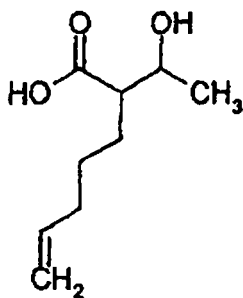
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, mezcla diastereoisomérica):  $\delta$  = 1,17-1,25 (d, 3H), 1,33-1,48 (m, 2H), 1,55-1,71 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 2H), 2,29-2,49 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,85-3,99 (m, 1H), 4,91-5,07 (m, 2H), 5,67-5,90 (m, 1H).

5

Ejemplo 22A

Ácido 2-(1-hidroxietyl)-6-heptenoico

10



15

20

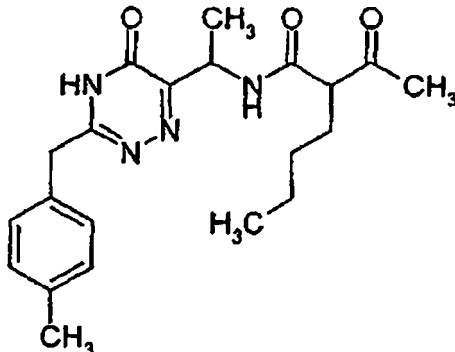
25 Análogamente al ejemplo 15A, se hacen reaccionar 4,80 g (25,8 mmol) de 2-(1-hidroxietyl)-6-heptenoato de metilo (ejemplo 21A) con 39,0 ml de una disolución de hidróxido de sodio 1 M hasta ácido 2-(1-hidroxietyl)-6-heptenoico.

Ejemplo 23A

30

2-Acetil-N-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-hexanamida

35



40

45

50 Se mezcla la cantidad de ácido 2-acetilhexanoico en diclorometano del ejemplo 15A con 2,3 g (17,0 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol y 3,44 g (34 mmol) de 4-metilmorfolina, y se enfría a -20°C. Después de añadir 3,26 g (17,0 mmol) de clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida, se agita durante 30 min. En este momento, se separa el baño de enfriamiento. Después de un nuevo enfriamiento a -20°C, se añaden 1,60 g (6,55 mmol) de 6-(1-aminoetil)-3-(4-metilbencil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (ejemplo 8A) y se agita la mezcla durante toda la noche con calentamiento a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se lava la fase de diclorometano con disolución de hidrogenosulfato de potasio 1 N y a continuación con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se concentra la fase orgánica secada y se purifica por cromatografía con fase móvil diclorometano/metanol 100/1 a 30/1.

55

Rendimiento: 1,69 g (67,1% d.t.).

60

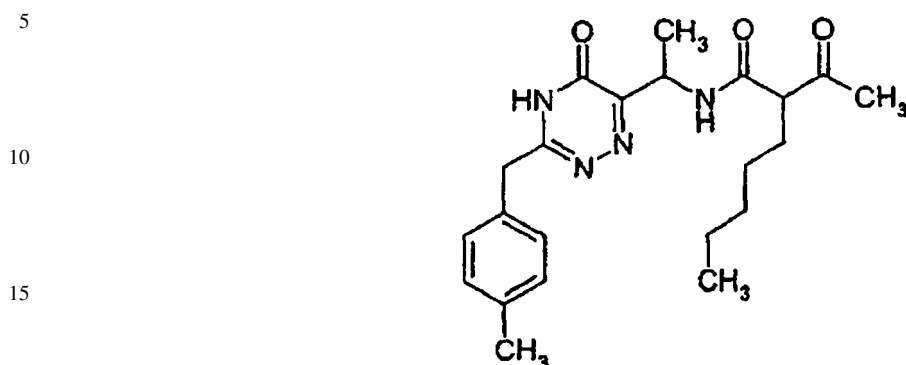
RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, mezcla diastereoisomérica):  $\delta$  = 0,83-0,93 (m, 3H), 1,16-1,40 (m, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 5,12 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 4H).

65

## ES 2 265 487 T3

### Ejemplo 24A

#### 2-Acetil-N-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-heptanamida



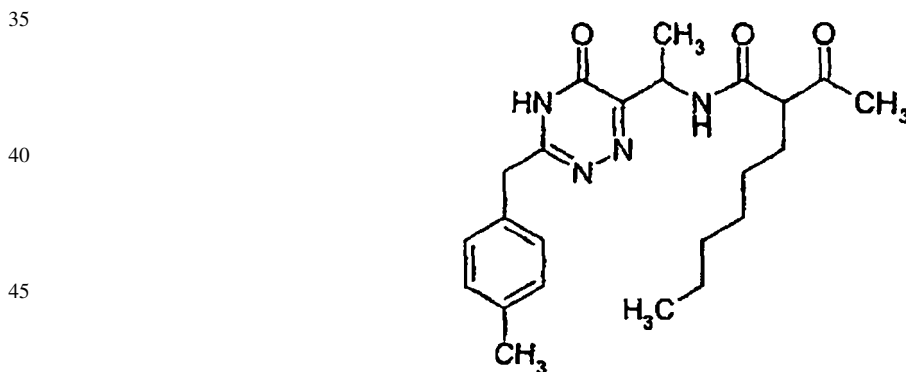
20 Se hace reaccionar la cantidad de ácido 2-acetilheptanoico en diclorometano del ejemplo 17A análogamente al ejemplo 23A con 680 mg (5,0 mmol) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 1,52 g (15,0 mmol) de 4-metilmorfolina, 960 mg (5,0 mmol) de clorhidrato de *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y 1,22 g (5,00 mmol) de 6-(1-aminoetil)-3-(4-metilbencil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona (ejemplo 8A) hasta 2-acetil-*N*-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-heptanamida.

25 Rendimiento: 533 mg (26,8% d.t.).

30 RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, mezcla diastereoisomérica): δ = 0,82-0,93 (m, 3H), 1,19-1,34 (m, 6H), 1,44 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 7,11-7,24 (m, 4H).

### Ejemplo 25A

#### 2-Acetil-N-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-octanamida



50 Se hace reaccionar la cantidad de ácido 2-acetiloctanoico en diclorometano del ejemplo 19A análogamente al ejemplo 23A con 2,14 g (15,8 mmol) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 1,90 g (18,8 mmol) de 4-metilmorfolina, 3,03 g (15,8 mmol) de clorhidrato de *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y 3,80 g (15,6 mmol) de 6-(1-aminoetil)-3-(4-metilbencil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona (ejemplo 8A) hasta 2-acetil-*N*-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-octanamida.

55 Rendimiento: 909 mg (14,2% d.t.).

CL-EM: tiempo de retención: 3,89 y 3,94 min, m/z 413,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Parámetros de CL: dis. A: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico  
dis.B: agua + 0,1% de ácido fórmico.

Estufa de columna: 40°C.

65 Columna Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm.

ES 2 265 487 T3

Gradiente:	Tiempo	%A	%B	Flujo
	0	10	90	0,5
5	4	90	10	0,5
	6	90	10	0,5
	6,1	10	90	1,0
	7,5	10	90	0,5
10	9	90	10	0,8

Ejemplo 26A

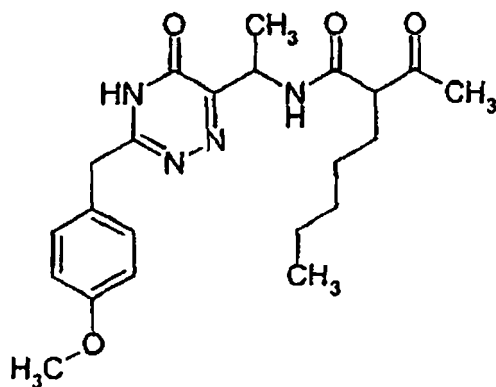
*2-Acetil-N-{1-[3-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-heptanamida*

15

20

25

30



35

Se saponifican 1,29 g (6,91 mmol) de 2-acetilheptanoato de metilo (ejemplo 16A) según el ejemplo 17A hasta ácido 2-acetilheptanoico. Se hace reaccionar el ácido en 20 ml de diclorometano análogamente al ejemplo 23A con 930 mg (6,90 mmol) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 2,02 g (20 mmol) de 4-metilmorfolina, 1,32 g (6,90 mmol) de clorhidrato de *N*'-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y 890 mg (3,4 mmol) de 6-(1-aminoetil)-3-(4-metoxibencil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona (ejemplo 10A) hasta 2-acetil-*N*-{1-[3-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-heptanamida.

Rendimiento: 357 mg (25,3% d.t.).

40

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, mezcla diastereoisomérica): δ = 0,78-0,94 (m, 3H), 1,19-1,34 (m, 6H), 1,46 (d, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,20 y 2,24 (s cada uno, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,11 (m, 1H), 6,83-7,31 (m, 4H, bajo la señal de CHCl<sub>3</sub>).

45

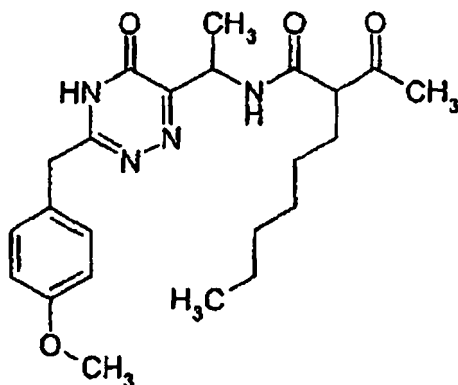
Ejemplo 27A

*2-Acetil-N-{1-[3-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-octanamida*

50

55

60



65

Se saponifican 1,18 g (5,91 mmol) de 2-acetiloctanoato de metilo (ejemplo 18A) según el ejemplo 19A hasta ácido 2-acetiloctanoico. Se hace reaccionar el ácido en 20 ml de diclorometano análogamente al ejemplo 23A con 800 mg (5,90 mmol) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 1,66 g (16,4 mmol) de 4-metilmorfolina, 1,13 g (5,9 mmol) de clorhidrato de *N*'-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y 900 mg (3,5 mmol) de 6-(1-aminoetil)-3-(4-metoxobencil)-1,2,4-

## ES 2 265 487 T3

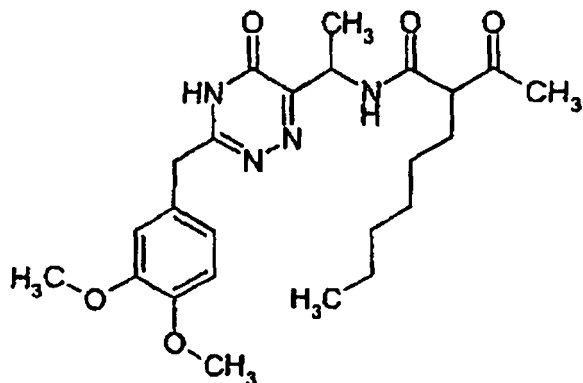
triazin-5(4H)-ona (ejemplo 10A) hasta 2-acetil-*N*-{1-[3-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-octanamida.

Rendimiento: 722 mg (48,7% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, mezcla diastereoisomérica): δ = 0,80-0,90 (m, 3H), 1,16-1,33 (m, 5H), 1,46 (d, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,20 y 2,23 (s cada uno, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,85-7,30 (m, 4H, bajo la señal de CHCl<sub>3</sub>).

Ejemplo 28A

2-Acetil-*N*-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-octanamida



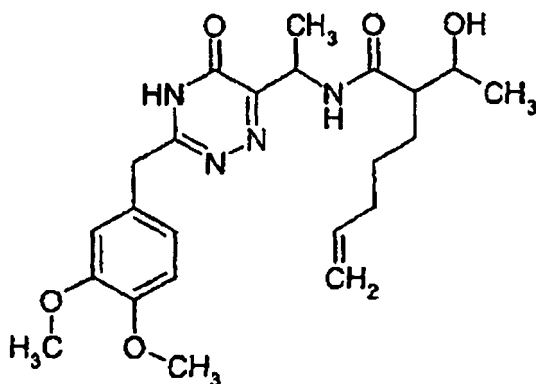
Se saponifican 601 mg (3,0 mmol) de 2-acetiloctanoato de metilo (ejemplo 18A) según el ejemplo 19A hasta ácido 2-acetiloctanoico. Se hace reaccionar el ácido en 20 ml de diclorometano análogamente al ejemplo 23A con 1,08 g (8,0 mmol) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 1,62 g (16,0 mmol) de 4-metilmorfolina, 1,53 g (8,0 mmol) de clorhidrato de *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y 870 mg (3,0 mmol) de 6-(1-aminoetil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (ejemplo 12A) hasta 2-acetil-*N*-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}octanamida.

Rendimiento: 149 mg (10,8% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, mezcla diastereoisomérica): δ = 0,79-0,90 (m, 3H), 1,08-1,34 (m, 11H), 1,59 (m, 2H), 2,08 y 2,09 (s cada uno, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,79-6,99 (m, 3H).

Ejemplo 29A

*N*-{1-[3-(3,4-Dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-2-(1-hidroxi-2-propenil)-6-heptenamida



Se hacen reaccionar 742 mg (4,31 mmol) de ácido 2-(1-hidroxi-2-propenil)-6-heptenoico (ejemplo 22A) análogamente al ejemplo 23A con 580 mg (4,31 mmol) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 870 mg (8,61 mmol) de 4-metilmorfolina, 830 mg (4,31 mmol) de clorhidrato de *N'*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y 500 mg (1,72 mmol) de 6-(1-aminoetil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (ejemplo 12A) hasta *N*-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-2-(1-hidroxi-2-propenil)-6-heptenamida.

## ES 2 265 487 T3

Rendimiento: 285 mg (37,2% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, mezcla diastereoisomérica): δ = 1,10-1,19 (m, 3H), 1,25-1,79 (m, 7H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 1H), 3,66-3,85 (m, 9H), 4,90-5,02 (m, 2H), 5,10-5,21 (m, 1H), 5,67-5,85 (m, 1H), 6,85-6,99 (m, 3H).

5

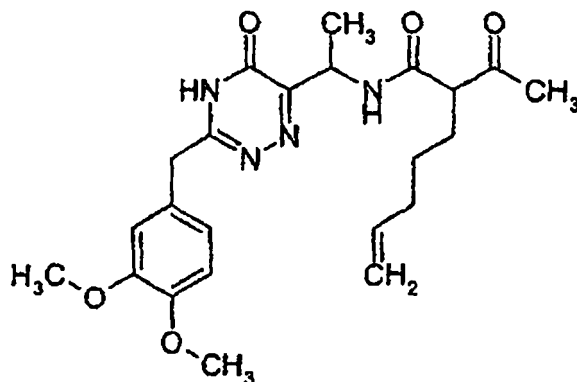
Ejemplo 30A

2-Acetil-N-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-6-heptenamida

10

15

20



25

Se mezclan gota a gota 100 mg (0,76 mmol) de dicloruro del ácido oxálico en 5 ml de diclorometano a -70°C con 130 mg (1,64 mmol) de dimetilsulfóxido. Se agita durante 30 min a -70°C, después se realiza la adición de 280 mg (0,63 mmol) de N-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-2-(1-hidroxi-2,1-hexil)-6-heptenamida (ejemplo 29A). Después de otros 30 min, durante los que la temperatura de la preparación aumenta a aproximadamente -60°C, se añaden 320 mg (3,15 mmol) de trietilamina y a continuación se separa el baño de enfriamiento. Cuando se calienta la temperatura de la preparación casi a temperatura ambiente, se añaden 10 ml de agua y se separan las fases después de agitación breve. Se purifica por cromatografía la fase orgánica secada en diclorometano/metanol 50/1.

30

35

Rendimiento: 175 mg (55,9% d.t.).

RMN-<sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>, mezcla diastereoisomérica): δ = 1,27-1,38 (m, 2H), 1,46 (d, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 8H), 4,87-5,03 (m, 2H), 5,09-5,17 (m, 1H), 5,68-5,84 (m, 1H), 6,85-6,99 (m, 3H).

40

### Ejemplos de realización

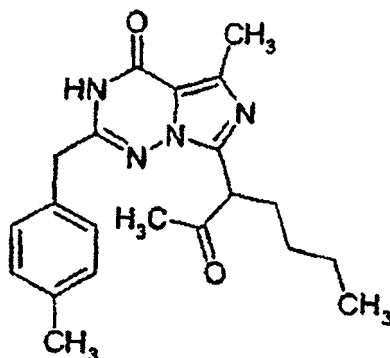
Ejemplo 1

45

7-(1-Acetilpentil)-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

50

55



60

Se mezclan 1,66 g (4,31 mmol) de 2-acetil-N-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}hexanamida (ejemplo 23A) en 20 ml de dicloroetano con 3,31 g (21,6 mmol) de oxicluro de fósforo y se agita durante 1 h a reflujo a 100°C. Se neutraliza la mezcla enfriada con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se retira el disolvente. Se purifica por cromatografía el producto con diclorometano/metanol 70/1.

65

Rendimiento: 1,58 g (cuant.).

## ES 2 265 487 T3

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,58.

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ ):  $\delta$  = 0,90 (t, 3H), 1,26-1,40 (m, 4H), 1,92-2,27 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,24 (d, 2H).

5

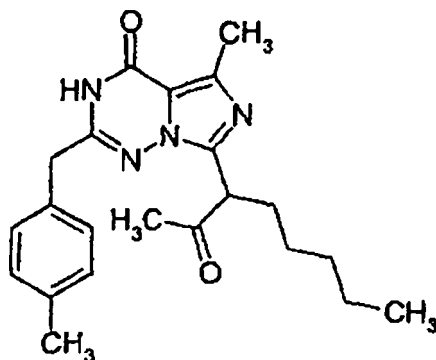
### Ejemplo 2

7-(1-Acetilhexil)-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

10

15

20



25

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 520 mg (1,30 mmol) de 2-acetil-*N*-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-heptanamida (ejemplo 24A) y 1,99 g (13,0 mmol) de oxiclورو de fósforo hasta 7-(1-acetilhexil)-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

Rendimiento: 495 mg (cuant.).

30

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,56.

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz, metanol- $d_4$ ):  $\delta$  = 0,88 (t, 3H), 1,18-1,38 (m, 6H), 1,93-2,24 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

35

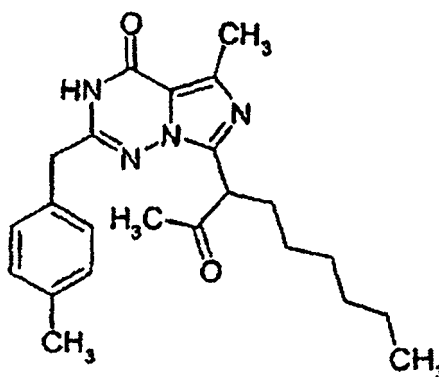
### Ejemplo 3

7-(1-Acetilheptil)-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

40

45

50



55

Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 910 mg (2,20 mmol) de 2-acetil-*N*-{1-[3-(4-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-octanamida (ejemplo 25A) y 1,65 g (10,7 mmol) de oxiclورو de fósforo hasta 7-(1-acetilheptil)-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

60

Rendimiento: 870 mg (cuant.).

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,64.

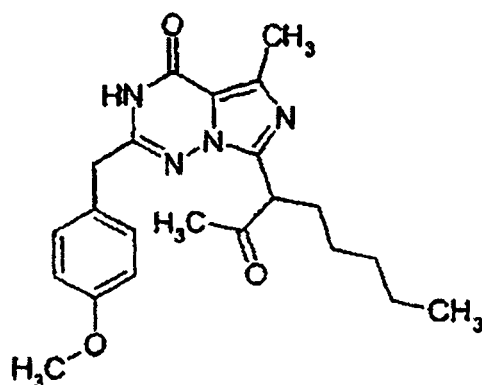
RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ ):  $\delta$  = 0,88 (t, 3H), 1,15-1,38 (m, 8H), 1,93-2,24 (m, 5H, s a 2,17), 2,31 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,24 (d, 2H).

65

ES 2 265 487 T3

Ejemplo 4

7-(1-Acetilhexil)-2-(4-metoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 340 mg (0,82 mmol) de 2-acetil-N-{1-[3-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-heptanamida (ejemplo 26A) y 540 mg (3,50 mmol) de oxiclورو de fósforo hasta 7-(1-acetilhexil)-2-(4-metoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

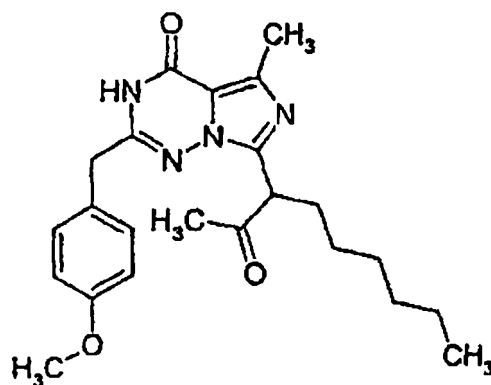
Rendimiento: 218 mg (67,0% d.t.).

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,56.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 0,85 (t, 3H), 1,18-1,35 (m, 6H), 1,95-2,12 (m, 5H, s a 2,03), 2,53 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,27 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

Ejemplo 5

7-(1-Acetilheptil)-2-(4-metoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 710 mg (1,65 mmol) de 2-acetil-N-{1-[3-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-octanamida (ejemplo 27A) y 1,23 g (8,00 mmol) de oxiclورو de fósforo hasta 7-(1-acetilheptil)-2-(4-metoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

Rendimiento: 507 mg (75,1% d.t.).

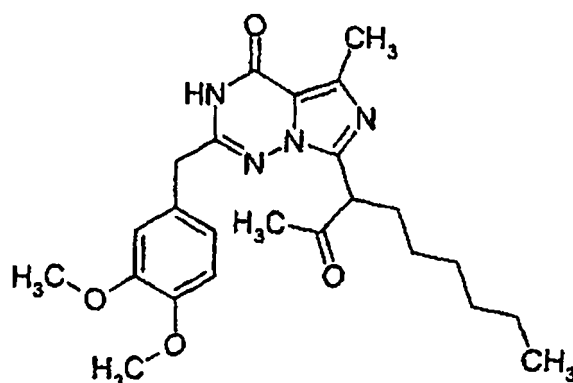
Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,47.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 0,86 (t, 3H), 1,15-1,35 (m, 8H), 1,95-2,13 (m, 5H, s a 2,03), 2,53 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

ES 2 265 487 T3

Ejemplo 6

7-(1-Acetilheptil)-2-(3,4-dimetoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 150 mg (0,32 mmol) de 2-acetil-N-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}octanamida (ejemplo 28A) y 250 mg (1,61 mmol) de oxicluro de fósforo hasta 7-(1-acetilheptil)-2-(3,4-dimetoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

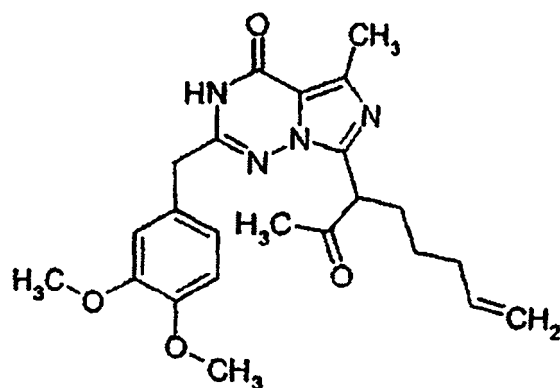
Rendimiento: 80 mg (55,9% d.t.).

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,62.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 0,85 (t, 3H), 1,15-1,32 (m, 8H), 1,99-2,14 (m, 5H, s a 2,03), 2,54 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,27 (m, 1H), 6,87-6,97 (m, 3H).

Ejemplo 7

7-(1-Acetil-5-hexenil)-2-(3,4-dimetoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



Análogamente al ejemplo 1, se hacen reaccionar 160 g (0,36 mmol) de 2-acetil-N-{1-[3-(3,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il]etil}-6-heptenamida (ejemplo 30A) y 0,06 mg (0,36 mmol) de oxicluro de fósforo hasta 7-(1-acetil-5-hexenil)-2-(3,4-dimetoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

Rendimiento: 115 mg (74,9% d.t.).

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,58.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 1,22-1,37 (m, 2H), 1,97-2,15 (m, 7H, s a 2,02), 2,54 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,28 (m, 1H), 4,87-4,98 (m, 2H), 5,68-5,80 (m, 1H), 6,89-6,95 (m, 3H).

ES 2 265 487 T3

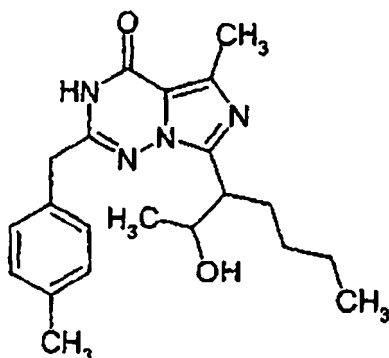
Ejemplo 8

7-[1-(1-Hidroxietil)pentil]-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

5

10

15



20 Se disuelven 200 mg (0,55 mmol) de 7-(1-acetilpentil)-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (ejemplo 1) en 5 ml de etanol y se mezclan en porciones con 38 mg (1,00 mmol) de borohidruro de sodio. Se agita la preparación durante 1 h a temperatura ambiente, después se neutraliza con varias gotas de ácido clorhídrico 2 N. Se retira el disolvente a vacío, después se purifica por cromatografía con fase móvil diclorometano/metanol 40/1.

25 Rendimiento: 46 mg (22,9% d.t.).

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,44.

30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, mezcla diastereoisomérica):  $\delta$  = 0,82 (t, 3H), 0,91-1,37 (m, 7H), 1,68-2,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 y 2,54 (s cada uno, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,97-4,13 (m, 1H), 7,10-7,26 (m, 4H).

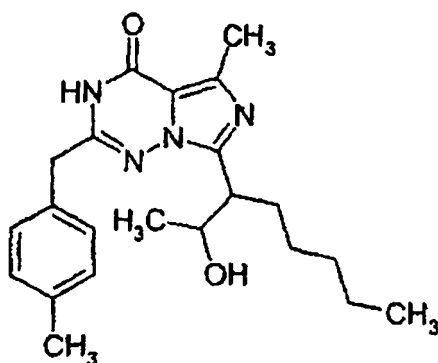
Ejemplo 9

7-[1-(1-Hidroxietil)hexil]-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

35

40

45



50

Se hacen reaccionar 100 mg (0,26 mmol) de 7-(1-acetilhexil)-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (ejemplo 2) análogamente al ejemplo 8 con 15 mg (0,39 mmol) de borohidruro de sodio hasta 7-[1-(1-hidroxietil)etil]-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

55 Rendimiento: 43 mg (42,8% d.t.).

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,44.

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, mezcla diastereoisomérica):  $\delta$  = 0,81-0,91 (m, 3H), 1,05 y 1,12 (d cada uno, 3H), 1,18-1,36 (m, 6H), 1,80-2,08 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,62 y 2,67 (s cada uno, 3H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,84 y 3,86 (s cada uno, 2H), 3,97-4,16 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

65

ES 2 265 487 T3

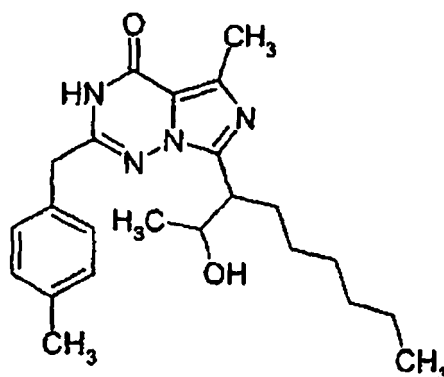
Ejemplo 10

7-[1-(1-Hidroxietil)heptil]-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

5

10

15



20

Se hacen reaccionar 100 mg (0,25 mmol) de 7-(1-acetilheptil)-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (ejemplo 3) análogamente al ejemplo 8 con 10 mg (0,25 mmol) de borohidruro de sodio hasta 7-[1-(1-hidroxietil)heptil]-5-metil-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

25

Rendimiento: 33 mg (32,8% d.t.).

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,54.

30

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, mezcla diastereoisomérica):  $\delta$  = 0,80-0,94 (m, 3H), 1,05 y 1,12 (d cada uno, 3H), 1,18-1,38 (m, 8H), 1,78-2,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,62 y 2,67 (s cada uno, 3H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,84 y 3,88 (s cada uno, 2H), 3,97-4,15 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,25 (d, 2H).

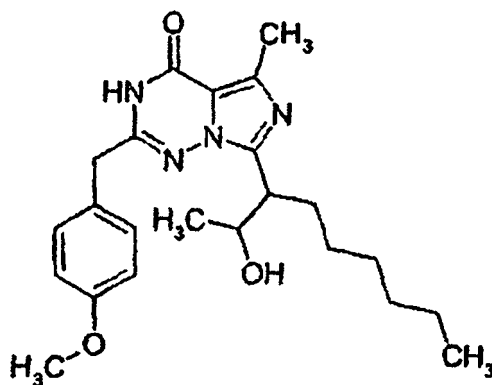
Ejemplo 11

7-[1-(1-Hidroxietil)heptil]-2-(4-metoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

40

45

50



55

Se hacen reaccionar 100 mg (0,024 mmol) de 7-(1-acetilheptil)-2-(4-metoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (ejemplo 5) análogamente al ejemplo 8 con 17 mg (0,45 mmol) de borohidruro de sodio hasta 7-[1-(1-hidroxietil)heptil]-2-(4-metoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

Rendimiento: 14 mg (13,9% d.t.).

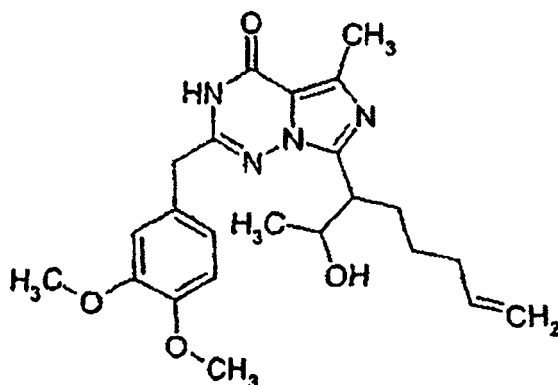
60

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>, mezcla diastereoisomérica):  $\delta$  = 0,84 (t, 3H), 0,84-1,37 (m, 11H), 1,67-2,09 (m, 2H), 2,53 y 2,54 (s cada uno, 3H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,76-3,78 (m, 5H), 3,98-4,13 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,26 (d, 2H).

65

## Ejemplo 12

2-(3,4-Dimetoxibencil)-7-[1-(1-hidroxietil)-5-hexenil]-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona



Se hacen reaccionar 90 mg (0,20 mmol) de 7-(1-acetil-5-hexenil)-2-(3,4-dimetoxibencil)-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (ejemplo 7) análogamente al ejemplo 8 con 8 mg (0,20 mmol) de borohidruro de sodio hasta 2-(3,4-dimetoxibencil)-7-[1-(1-hidroxietil)-5-hexenil]-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona.

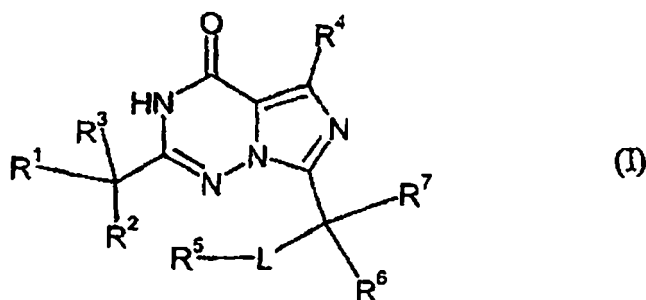
Rendimiento: 43 mg (50,4% d.t.).

Valor de  $R_f$  (diclorometano/metanol 10/1): 0,40.

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ , mezcla diastereoisomérica):  $\delta$  = 0,92-1,25 (m, 5H, d cada uno a 0,94 y 1,19), 1,70-2,12 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 8H), 3,98-4,13 (m, 1H), 4,85-4,94 (m, 2H), 5,64-5,76 (m, 1H), 6,87-6,98 (m, 3H).

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula general (I)



en la que

20 R<sup>1</sup> significa fenilo, que puede estar sustituido hasta tres veces de forma igual o distinta con restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, -NHCOR<sup>8</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

en los que

R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

R<sup>9</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

30 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un resto azetidín-1-ilo, pirrol-1-ilo, piperid-1-ilo, azepín-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o morfolín-1-ilo, o

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un resto azetidín-1-ilo, pirrol-1-ilo, piperid-1-ilo, azepín-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o morfolín-1-ilo,

35 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,

R<sup>4</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

40 R<sup>5</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>6</sup> significa hidrógeno o metilo,

45 R<sup>7</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, y

L significa carbonilo o hidroximetanodiilo,

y sus sales, hidratos y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

50 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R<sup>1</sup> significa fenilo, cuyas posiciones meta y/o para están sustituidas hasta tres veces de forma igual o distinta con restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, y en los que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1.

55 3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R<sup>7</sup> significa alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o alquenoilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>.

4. Compuestos según la reivindicación 1,

en los que

60 R<sup>1</sup> significa fenilo, cuyas posiciones meta y/o para están sustituidas hasta tres veces de forma igual o distinta con restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

en los que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

65 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan hidrógeno,

R<sup>4</sup> significa metilo o etilo,

R<sup>5</sup> significa metilo,

R<sup>6</sup> significa hidrógeno o metilo

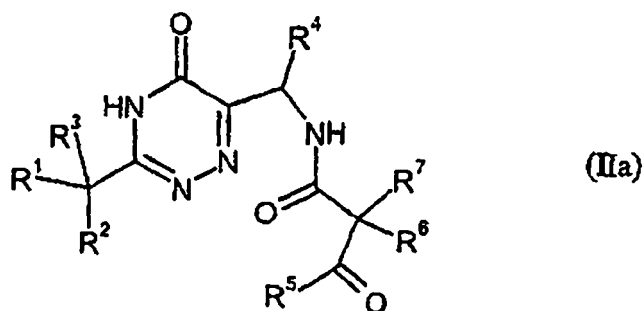
5 L significa carbonilo o hidroximetanodiilo, y

R<sup>7</sup> significa n-butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-pent-4-en-1-ilo.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1,

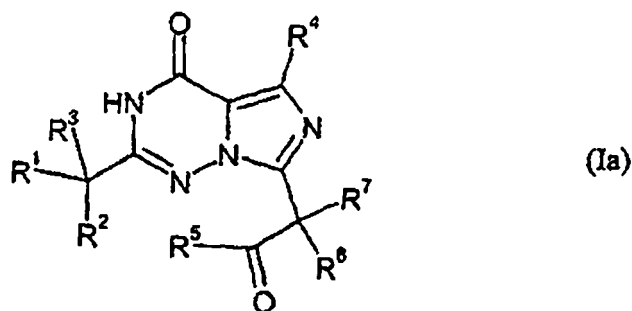
10 en el que

[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IIa)



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1,

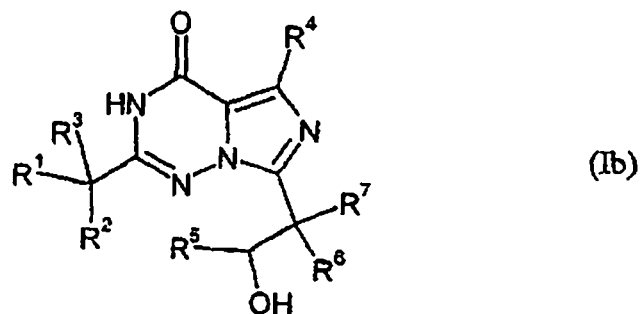
30 en condiciones de condensación adecuadas hasta un compuesto de fórmula general (Ia),



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1,

y después, dado el caso,

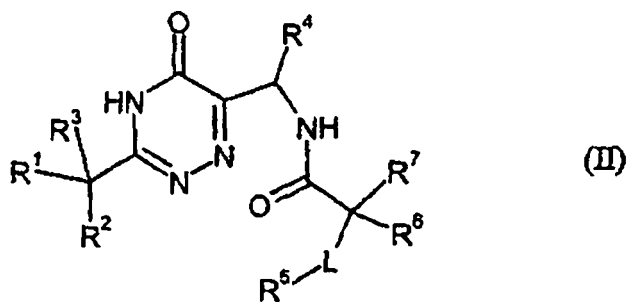
50 [B] se reduce hasta un compuesto de fórmula general (Ib)



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen el significado dado en la reivindicación 1,

en condiciones adecuadas.

## 6. Compuestos de fórmula general (II)



15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y L tienen el significado dado en la reivindicación 1,  
y sus sales.

20 7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

8. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.

25 9. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la mejora de la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad de memoria.

10. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de la percepción, de la capacidad de concentración, de la capacidad de aprendizaje y/o de la capacidad de memoria.

30 11. Uso de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para la mejora de la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad de memoria.

35 12. Uso de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de la percepción, de la capacidad de concentración, de la capacidad de aprendizaje y/o de la capacidad de memoria.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que el trastorno es una consecuencia de una demencia.

40 14. Uso de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de demencia.

45

50

55

60

65