



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 141**

51 Int. Cl.:  
**C07C 209/42** (2006.01)  
**C07C 213/02** (2006.01)  
**C07D 249/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03766572 .6**  
96 Fecha de presentación : **28.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1527041**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54 Título: **Proceso para la preparación de aminas primarias.**

30 Prioridad: **30.07.2002 FR 02 09674**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.08.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.08.2010**

73 Titular/es:  
**Clariant Specialty Fine Chemicals (France)**  
**52 avenue des Champs Pierreux**  
**92000 Nanterre, FR**

72 Inventor/es: **Serradeil Albalat, Muriel;**  
**Vallejos, Jean-Claude;**  
**Roussel, Christian y**  
**Wilhelm, Didier**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 344 141 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

Proceso para la preparación de aminas primarias.

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de aminas primarias, de aminas primarias ópticamente activas y de nuevos compuestos intermedios útiles para este propósito.

10 Las aminas primarias y más particularmente aminas primarias ópticamente activas son compuestos que pueden utilizarse en la preparación de medicamentos, de productos para protección de las plantas y sus compuestos intermedios o como agentes de resolución para aminas ópticamente activas exclusivamente.

Si bien existen numerosos métodos para la síntesis de aminas primarias, pocos métodos permiten acceder a aminas primarias ópticamente activas.

15 Es sabido que estas aminas ópticamente activas pueden prepararse enzimáticamente. Sin embargo, este método exhibe diversas desventajas, tales como el uso de grandes cantidades de enzima, tiempos de reacción muy largos, medios de reacción diluidos y etapas de purificación complicadas.

20 Otro método es la resolución óptica de una mezcla racémica utilizando, por ejemplo, un ácido ópticamente activo. La principal desventaja de este proceso es la pérdida de 50% del producto.

25 Se han utilizado otros métodos, tales como la hidrogenación asimétrica de iminas en presencia de un ligando quiral o la reducción de iminas con un hidruro de metal alcalino ópticamente activo. Finalmente, se han desarrollado métodos que utilizan un inductor quiral para inducción asimétrica a fin de acceder a estas aminas ópticamente activas, tales como, por ejemplo, la metodología desarrollada por Enders (en *Asymmetric Synthesis*, editado por Morrison J.D., Academic, Orlando (1984); vol. 3B, p. 275) con los adyuvantes quirales SAMP, (S)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidona, y RAMP, (R)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidona.

Sin embargo, estos diversos métodos utilizan sustancias reaccionantes que son caras y difíciles de preparar.

30 Por consiguiente, sería deseable tener a disposición un proceso para la preparación de aminas primarias ópticamente activas que haga posible resolver los problemas anteriores partiendo al propio tiempo de materiales comercialmente disponibles y económicos.

35 Katritzky, A.R. *et al.* (*Tetrahedron: Asymmetry* (1996), vol. 7, No. 6, 1621-1630) describe el uso del sintón quiral (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-hidroxietil)-1,2,4-triazol, preparado a partir de ácido (S)-láctico e hidrato de hidrazina, en reacciones de alquilación diastereoselectivas sobre los enlaces CN de las hidrazonas, pero no se describe la liberación de las aminas quirales.

40 La Compañía Solicitante ha descubierto que la reacción de una sal de triazolío, derivada de sintones de 4-amino-1,2,4-triazol, con un hidruro da como resultado aminas primarias o aminas primarias ópticamente activas sin epimerización del centro estereogénico.

45 Es por esto que un objeto de la presente solicitud es un proceso para la preparación de aminas primarias de fórmula (I):



en la cual

55 R3 representa

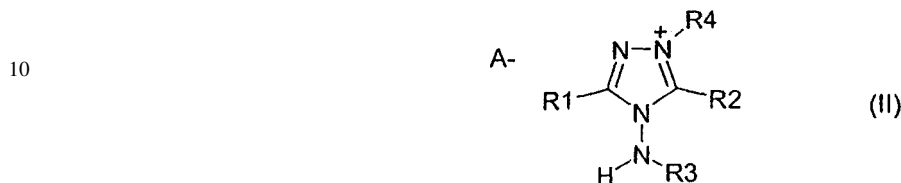
60 - un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, grupos amino, grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos arilo que incluyen de 6 a 10 átomos de carbono, estando los grupos arilo sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o más grupos fenilo,

65 - un grupo cicloalquilo que incluye de 5 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,

## ES 2 344 141 T3

- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o más grupos fenilo,

5 por reacción de una sal de triazolio de fórmula (II):



en la cual

20 R1 y R2, que son idénticos o diferentes, representan

- hidrógeno,
- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}'''$  en los cuales n representa un número entero comprendido entre 1 y 4 y R''' es un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono, grupos -O-arilo que incluyen de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo, o grupos -O-aralquilo que incluyen de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo;
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo;
- un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

35 R3 tiene el significado ya indicado,

40 R4 representa

- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con un radical -COOH o un grupo -COOR''' en el cual R''' representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono,
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o un radical -COOH o un grupo -COOR''' en el cual R''' representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono,
- un residuo de un polímero orgánico funcionalizado por un grupo alquilante,

55 A representa

- un halógeno,
- un grupo alquilsulfonato que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno,
- un grupo arilsulfonato que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 4 átomos de carbono,
- un grupo alquilsulfato que incluye de 1 a 6 átomos de carbono,

## ES 2 344 141 T3

- un grupo hidrogenosulfato,
- un grupo hemisulfato,
- 5 - un grupo perclorato,
- un grupo hidróxido,

con un hidruro, para obtener la amina de fórmula (I), que se aísla, en caso deseado.

Preferiblemente, el grupo R3 comprende un carbono asimétrico  $\alpha$  respecto a nitrógeno.

En la presente invención y subsiguientemente, cuando R'', R'1, R'2, R1, R2, R4, R5, R6 o R7 representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo y preferiblemente un radical metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Cuando R3 representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo o isohexilo, y preferiblemente un radical etilo, propilo, isopropilo, butilo o sec-butilo.

Cuando R3 representa un grupo cicloalquilo que incluye 5 a 7 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical ciclopentilo o ciclohexilo.

Cuando R5, R6 o R7 representa un grupo cicloalquilo que incluye de 3 a 7 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y preferiblemente un radical ciclopentilo o ciclohexilo.

Cuando R'', R'1, R'2, R1, R2, R5, R6 o R7 representa un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical fenilo o naftilo y preferiblemente un radical fenilo.

Cuando R'', R'1, R'2, R1, R2, R3, R4, R5, R6 o R7 representa un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, 1- o 2-naftilmetilo, 1- o 2-naftiletilo, 1- o 2-naftilpropilo o 1- o 2-naftilbutilo, y preferiblemente un radical bencilo o feniletilo.

Cuando R''' o R'''' representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo o butilo, y preferiblemente un radical metilo o etilo.

Cuando R4 representa un residuo de un polímero orgánico funcionalizado por un grupo alquilante, el mismo es, por ejemplo, un residuo poliestireno o poli(estireno-co-divinilbenceno) y preferiblemente un residuo poliestireno.

Cuando A representa un grupo alquilsulfonato que incluye 1 a 6 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical metilsulfonato, etilsulfonato o propilsulfonato, y preferiblemente un radical metilsulfonato o etilsulfonato.

Cuando A representa un grupo arilsulfonato que incluye de 6 a 10 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical fenilsulfonato o naftilsulfonato, y preferiblemente un radical fenilsulfonato.

Cuando A representa un grupo alquilsulfato que incluye de 1 a 6 átomos de carbono, el mismo es, por ejemplo, un radical metilsulfato, etilsulfato, propilsulfato o butilsulfato, y preferiblemente un radical metilsulfato o etilsulfato.

Cuando A representa un halógeno, el mismo es, por ejemplo, un radical Cl, Br, F o I, y preferiblemente un radical Cl o Br.

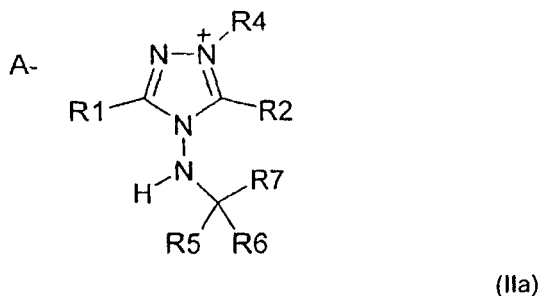
En la presente invención y subsiguientemente, en lo que respecta a los sustituyentes, el término "radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono" denota, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo o pentilo y preferiblemente un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; el término "radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono" denota, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo, y preferiblemente un radical metilo, etilo, propilo o isopropilo; el término "radical alcoxi que incluye de 1 a 6 átomos de carbono" denota, por ejemplo, un radical metoxi, etoxi, propoxi o butoxi, y preferiblemente un radical metoxi o etoxi; el término "-O-arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono" denota, por ejemplo, un radical fenoxi o naftoxi y preferiblemente un radical fenoxi; el término "-O-aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono" denota, por ejemplo, un radical benciloxi o naftilmetoxi, y preferiblemente un radical benciloxi.

En condiciones de implementación preferidas del proceso descrito anteriormente, la reacción de la sal de triazolío de fórmula (II) con un hidruro se lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte, tal como THF, a una temperatura comprendida entre 0°C y 200°C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del medio de reacción, en particular durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 hora y 24 horas.

## ES 2 344 141 T3

Puede hacerse mención, como ejemplos de hidruros, de hidruro de diisobutiraluminio (DIBAL-H), hidruro de aluminio y litio ( $\text{LiAlH}_4$ ), borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ), poli(metilhidrosiloxano) (PMHS), triacetoxiborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ), trimetoxiborohidruro de sodio ( $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$ ) o borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ) y preferiblemente borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ).

En condiciones de implementación preferidas del proceso descrito anteriormente, la sal de triazolol de fórmula (II) corresponde de a la fórmula (IIa):



en la cual

R1, R2, R4 y A tienen el significado ya indicado y

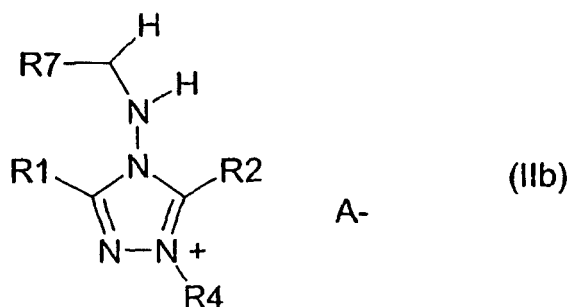
R5 representa:

- un hidrógeno,
- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo o grupos amino,
- un grupo cicloalquilo que incluye de 3 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

R6 representa

- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo o grupos amino,
- un grupo cicloalquilo que incluye de 3 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

- un grupo aminotriazolio de fórmula



en la cual

20 R1, R2, R4 y A tienen el significado ya indicado,

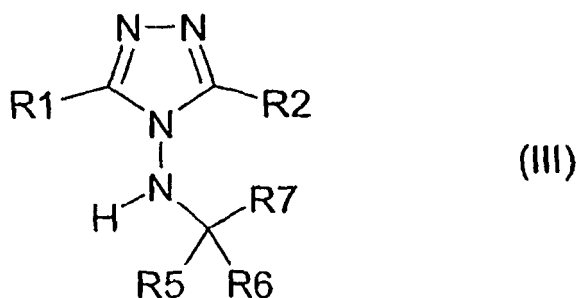
R7 representa

- un hidrógeno,
- 25 - un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo o grupos amino,
- un grupo cicloalquilo que incluye de 3 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,
- 30 - un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,
- 35 - un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo, o

40 R5 y R6 pueden formar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo que comprende de 5 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,

45 entendiéndose que el carbono que lleva los radicales R5, R6 y R7 tiene que ser asimétrico.

En otras condiciones preferidas adicionales para implementación del proceso descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (II) corresponde a la fórmula (IIa) definida anteriormente y, adicionalmente, dicho compuesto de fórmula (IIa) se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (III):

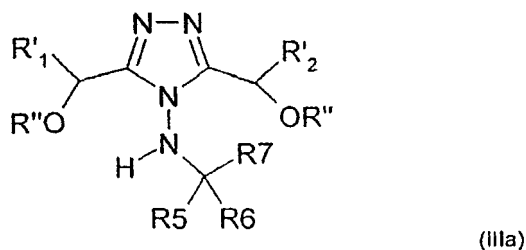


65 en la cual R1, R2, R5, R6 y R7 tienen el significado ya indicado anteriormente,

con un agente para la cuaternización de un nitrógeno, a fin de producir el compuesto de fórmula (IIa), que se aísla, en caso deseado, o que se emplea directamente en la etapa siguiente.

## ES 2 344 141 T3

En otras condiciones preferidas adicionales para la implementación del proceso descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (II) corresponde a la fórmula (IIa) definida anteriormente y, adicionalmente, dicho compuesto de fórmula (IIa) se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (IIIa):



en la cual

R5, R6 y R7 tienen el significado ya indicado,

R'1 y R'2 representan

- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo, o
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

y

R'' representa

- hidrógeno,
- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,
- un grupo  $-(CH_2CH_2O)_nR'''$  en el cual n representa un número entero comprendido entre 1 y 4 y R''' es un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono,

con un agente para la cuaternización de un nitrógeno, a fin de producir el compuesto de fórmula (IIa), que se aísla, en caso deseado, o que se emplea directamente en la etapa siguiente.

En condiciones preferidas para la implementación del proceso descrito anteriormente, la reacción del compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IIIa) con un agente para la cuaternización de un nitrógeno se lleva a cabo por aplicación o adaptación de los métodos descritos en la bibliografía, tales como: Pinner, A., Chem. Ber., (1894), 27, 1006; Glover, E.E. *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1974), 1792-1794; Becker, H.G.O. *et al.*, J. Prakt. Chem., (1988), 330, 325-337; Matsuda, Y. *et al.*, Heterocycles, (1995), 41, 2777-2784; Alcade, E. *et al.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1995), 1239-1240. Esta reacción se lleva a cabo generalmente por adición, en atmósfera seca, de una cantidad equimolar o un ligero exceso del agente para la cuaternización de un nitrógeno, con agitación, al compuesto de fórmula (III) o de fórmula (IIIa), con el uso opcional de un disolvente inerte, preferiblemente THF, a la temperatura ambiente o con calentamiento, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 hora y 48 horas.

Los compuestos de fórmula (III) o de fórmula (IIIa) pueden cuaternizarse con agentes para la cuaternización de un nitrógeno conocidos por una persona experta en la técnica, con inclusión, por ejemplo, de yoduro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, dimetilsulfato, dietilsulfato, bromuro de bencilo o bromuro de  $\alpha$ -feniletilo.

## ES 2 344 141 T3

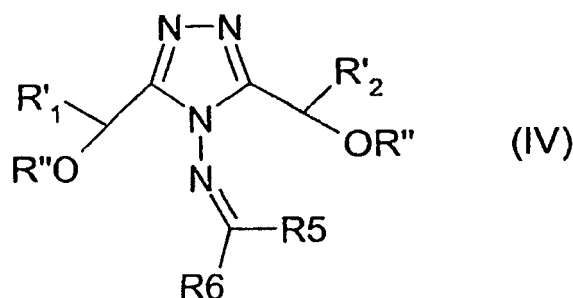
Los iones designados  $A^-$  en los compuestos de fórmula (II) o (IIa) se obtienen por la acción de agentes para la cuaternización de un nitrógeno o pueden obtenerse por métodos convencionales para intercambios de aniones.

En otras condiciones preferidas adicionales para la implementación del proceso descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (IIIa) se prepara adicionalmente por reacción de un compuesto organometálico de fórmula



en la cual R7 tiene el significado ya indicado anteriormente y M representa un grupo  $MgX$  o  $CeX_2$  en donde X representa un átomo de halógeno y M representa un metal, tal como Li, Cu o  $(1/2)Zn$ ,

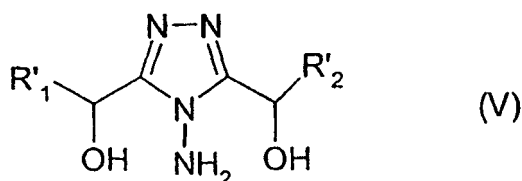
con un compuesto de fórmula (IV)



en la cual R'1, R'2, R'', R5 y R6 tienen el significado ya indicado, entendiéndose que, cuando R'' es un hidrógeno, al menos uno de R5 y R6 es un grupo arilo opcionalmente sustituido, para producir el compuesto de fórmula (IIIa), que se aísla, en caso deseado, o que se emplea directamente en la etapa siguiente.

En condiciones preferidas para la implementación del proceso descrito anteriormente, la reacción del compuesto organometálico de fórmula R7-M con un compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo por aplicación o adaptación de los métodos descritos en *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, 4th edition, 6-35, páginas 934-935, y las referencias citadas. Esta reacción se lleva a cabo generalmente utilizando entre 2 y 10 equivalentes del compuesto R7-M con respecto al compuesto de fórmula (IV), en atmósfera inerte, en un disolvente inerte (THF, éter, tolueno o diclorometano, por ejemplo), a una temperatura comprendida entre  $-100^{\circ}C$  y la temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 hora y 24 horas.

En otras condiciones preferidas adicionales para la implementación del proceso descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (IV) se prepara por eterificación y reacción de un compuesto de fórmula (V):



en la cual R'1 y R'2 tienen el significado ya indicado anteriormente, con un compuesto de fórmula



en la cual R5 y R6 tienen el significado ya indicado,

para producir el compuesto de fórmula (IV), que se aísla, en caso deseado, o que se emplea directamente en la etapa siguiente.

En condiciones preferidas para la implementación del proceso descrito anteriormente, la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula  $O=CR5R6$  se lleva a cabo utilizando una cantidad equimolar o un ligero exceso de una de las dos sustancias reaccionantes en un disolvente, en caso necesario (tolueno, ciclohexano o 1,2-dicloroetano, por ejemplo), utilizando opcionalmente un catalizador ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del medio de reacción, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 24 horas, opcionalmente con eliminación azeotrópica del agua.



## ES 2 344 141 T3

La eterificación se lleva a cabo por aplicación o adaptación de los métodos descritos por: Katritzky, A.R. *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* (1996), 7, 1621-1630.

La eterificación puede tener lugar antes de la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula  $O=CR_5R_6$ . La misma puede tener lugar también después de la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula



entendiéndose que al menos uno de  $R_5$  y  $R_6$  representa un grupo arilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos en la bibliografía y pueden prepararse por aplicación o adaptación de los métodos descritos por Martínez-Díaz, M.V. *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, (1994), 5, 1291-1296; Alonso, J.M. *et al.*, *J. Heterocycles*, (1987), 26, 989-1000.

En otras condiciones preferidas adicionales para la implementación del proceso descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (IIIa) se prepara adicionalmente por la acción de un hidruro de metal alcalino, tal como borohidruro de litio o borohidruro de sodio, sobre un compuesto de la fórmula (IV) definida anteriormente o por hidrogenación de dicho compuesto de fórmula (IV), entendiéndose que  $R_5$  no puede, en este caso, representar hidrógeno.

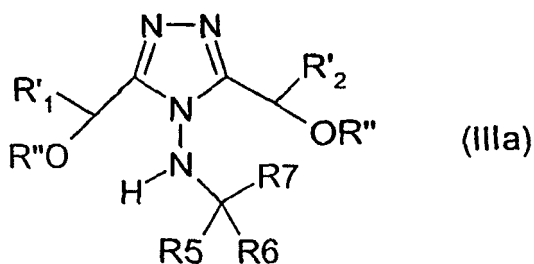
En condiciones preferidas para la implementación del proceso descrito anteriormente, la reducción de un compuesto de fórmula (IV) por la acción de un hidruro de metal alcalino se lleva a cabo por aplicación o adaptación de los métodos descritos en *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, John Wiley & Sons, 4ª edición, 6-26, página 918, y 9-51, página 1219, y las referencias citadas. Esta reducción se lleva a cabo generalmente por utilización de una cantidad equimolar o un ligero exceso de hidruro de metal alcalino en un disolvente (THF o MeOH, por ejemplo), a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del medio de reacción, durante un periodo de tiempo de entre 1 h y 24 h.

En condiciones preferidas para la implementación del proceso descrito anteriormente, la reducción de un compuesto de fórmula (IV) por hidrogenación se lleva a cabo con un catalizador (níquel Raney, por ejemplo), en un disolvente, tal como metanol o etanol, a una presión de hidrógeno de  $10^5$  Pa (1 bar) hasta  $50 \times 10^5$  Pa (50 bar), a la temperatura ambiente o con calentamiento, y durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 h y 2 días.

La reacción de los compuestos de fórmula (II) con un hidruro hace posible la síntesis de aminas primarias ópticamente activas sin epimerización del centro estereogénico si los compuestos de fórmula (II) son ópticamente puros.

Estas propiedades justifican el uso de los compuestos de fórmula (IIIa) descrito anteriormente, que son precursores de los compuestos de fórmula (II), en la implementación de un proceso descrito anteriormente.

Otra materia que constituye objeto de la presente solicitud son nuevos compuestos intermedios para preparación de una amina de fórmula  $H_2N-CHR_6R_7$ , a saber los compuestos siguientes de fórmula (IIIa):

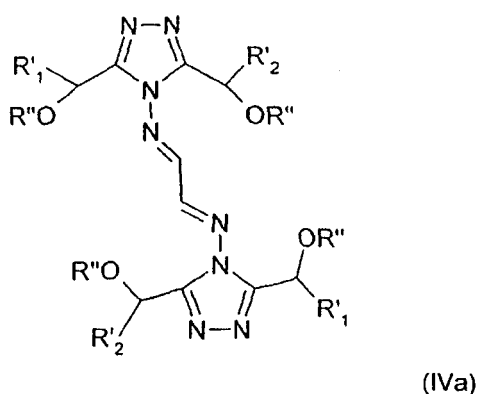
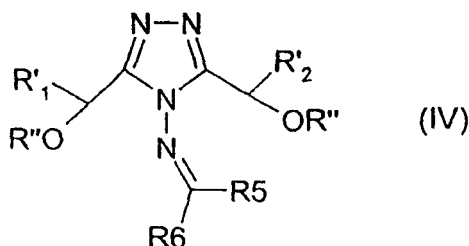


- 4-[(S)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-[(R)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-[(S)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-[(R)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Fenil-2,2-dimetoxietilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Etil-2,2-dimetoxietilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-(2-metoxietil)etil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Etilbutilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxi-etil)-1,2,4-triazol

## ES 2 344 141 T3

- 4-(1-Etilisobutilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxi-etil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Fenilpropilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxi-etil)-1,2,4-triazol
- 5 - 4-(1-Feniletilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxi-etil)-1,2,4-triazol
- (Hexil-3,4-diamino)-4,4'-bis[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol].

10 Otra materia que constituye objeto de la presente solicitud son nuevos compuestos intermedios para preparación de una amina de fórmula  $H_2N-CR_5R_6R_7$ , a saber los compuestos siguientes de fórmulas (IV) y (IVa):



- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]butilimina
- 45 N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]isobutilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-(etoxicarbonil)metilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-feniletilimina
- 50 N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-metil-2,2-dimetoxietilimina
- Bis[N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]metilimina]
- 55 N-[(S,S)-3,5-Bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-(2-metoxietoxi)etil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina.

60 En otras condiciones preferidas para la implementación del proceso descrito anteriormente, los estereoisómeros de fórmula (III) o (IIIa) se preparan por cromatografía líquida de alta resolución, opcionalmente quirál.

En todavía otras condiciones adicionales preferidas para la implementación del proceso descrito anteriormente, los diastereoisómeros de fórmula (IIIa) se separan por cristalización después de la cuaternización.

65 Por esta razón, otra materia que constituye objeto de la presente solicitud es un diastereoisómero enantioméricamente puro de un compuesto de fórmula (IIa) obtenido de acuerdo con el proceso anterior.

## ES 2 344 141 T3

Una materia adicional que constituye objeto de la presente solicitud es bromuro de 1-bencil-4-[(R)-1-fenil-2,2-dimetoxietilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazolio enantioméricamente puro.

5 Una última materia que constituye objeto de la presente solicitud es el uso de los compuestos intermedios descrito anteriormente en la fabricación de una amina primaria de fórmula (I).

Las condiciones preferidas para la implementación de los procesos descrito anteriormente son también aplicables a las otras materias que constituyen objeto de la invención propuestas anteriormente, en particular a los compuestos intermedios.

10

Los ejemplos que siguen ilustran la presente solicitud.

### Ejemplo 1

15

#### *1-Fenil-2,2,-dimetoxietilamina*

6 ml de tetrahidrofurano (THF) y 3,5 mmol de bromuro de 1-bencil-4-(1-fenil-2,2-dimetoxietilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazolio se introducen en un matraz de 100 ml con fondo redondo, equipado con condensador de reflujo y agitador magnético y se añaden luego 1,75 ml de una solución de 2 mol/l de borohidruro de litio en THF a la temperatura ambiente durante un periodo de 1 a 2 h aproximadamente. El medio de reacción se deja en agitación subsiguientemente a la temperatura ambiente durante 3 h y se lleva luego a reflujo durante 3 h. Después de volver a la temperatura ambiente, se añaden 20 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio y a continuación se extrae la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra luego. La amina se purifica por destilación. Se obtienen 0,19 g del compuesto esperado.

25

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H, CH), 4,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H, CH), 7,33-7,45 (m, 5H, H<sub>aromático</sub>) ppm.

30

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  55,26 (CH<sub>3</sub>), 55,62 (CH<sub>3</sub>), 57,99 (CH), 108,79 (CH), 125,39-128,74 (CH<sub>aromático</sub>), 141,28 (C<sub>aromático</sub>) ppm.

T<sub>p.eb.</sub> = 108°C bajo 400 Pa (3 mmHg)

35

### Ejemplo 2

#### *1-Etil-2,2-dimetoxietilamina*

El compuesto se prepara como en el Ejemplo 1, pero utilizando bromuro de 1-bencil-4-(1-etil-2,2-dimetoxietilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazolio. La amina se purifica por destilación. Se obtienen 0,45 g del compuesto esperado.

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,99 (m, 1H, CH), 3,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H, CH), 6,2 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm.

45

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,35 (CH<sub>3</sub>), 21,14 (CH<sub>2</sub>), 54,08 (CH), 54,68 (CH<sub>3</sub>), 54,84 (CH<sub>3</sub>), 108,25 (CH) ppm,

T<sub>p.eb.</sub> = 62-63°C bajo 2666,4 Pa (20 mmHg)

50

### Ejemplo 3

*Bromuro de 1-bencil-4-[(R)-1-fenil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazolio (cuaternización de un compuesto de fórmula (IIIa))*

55

1,5 g de 4-[(R)-1-fenil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol y 0,6 g de bromuro de bencilo se introducen en un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y tubo desecador de cloruro de calcio. El medio de reacción se deja en agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. Se añaden subsiguientemente 3 ml de THF y se filtra la mezcla. El sólido obtenido se recrystaliza en THF.

60

$[\alpha]_D^{25} = -143,70^\circ$  (c = 1,137, CHCl<sub>3</sub>) P.f. = 170-172°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CH), 4,90 (m, 2H, CH), 5,50 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+CH), 7,13-7,41 (m, 10H, H<sub>aromático</sub>), 8,33 (s, 1H, NH) ppm.

65

## ES 2 344 141 T3

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 14,85 (CH<sub>3</sub>), 18,57 (CH<sub>3</sub>), 54,16 (CH<sub>3</sub>), 55,03 (CH<sub>2</sub>), 55,67 (CH<sub>3</sub>), 57,52 (CH<sub>3</sub>), 59,98 (CH<sub>3</sub>), 67,25 (CH), 68,39 (CH), 69,18 (CH), 104,98 (CH), 127,52-129,19 (CH<sub>aromático</sub>), 132,27 (C<sub>aromático</sub>), 136,65 (C<sub>aromático</sub>), 156,03 (N-C=N), 158,08 (N-C=N) ppm.

### 5 Ejemplo 4

4-[1-Metil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol (tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto organometálico)

10 Se introducen 0,86 g de cloruro de cerio bajo nitrógeno en 30 ml de tetrahidrofurano en un matraz de 100 ml con 3 bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Esta mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 min y luego mediante ultrasonidos durante 30 min más. Después de detener el tratamiento ultrasónico, el medio de reacción se lleva a una temperatura de -78°C (baño de etanol/nitrógeno líquido). Se añaden a esta temperatura, 15 6,5 ml de una solución 1,6M de metil-litio durante aproximadamente 15 min. El medio se mantiene luego a una temperatura de -78°C durante 1 h. La temperatura del medio de reacción se lleva a continuación a una temperatura de 0°C durante aproximadamente 10 min. El medio de reacción se lleva luego nuevamente a -78°C. Se añade a esta temperatura 1 g de N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilamina, en solución en 10 ml de tetrahidrofurano, durante 1 hora. Al final de esta adición, la temperatura se mantiene a -78°C durante 2 h y se lleva 20 luego nuevamente el medio de reacción a la temperatura ambiente durante una noche. El medio de reacción se vierte sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo y se combinan las fases orgánicas; la fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser concentrada. Se obtienen 0,8 g del compuesto esperado.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): Presencia de los dos diastereoisómeros, señales de división o solapamiento: δ 0,85 (d, J, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,5 (d, J, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,1-3,3 (m, 12+1H, CH<sub>3</sub>+CH), 4,1 (d, J, 1H, CH), 4,5-4,8 (q, J, 2H, CH), 5,3 (d, J, 1H, NH) ppm.

30 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 13,27-13,62 (CH<sub>3</sub>), 17,14-20,06 (CH<sub>3</sub>), 54,17-57,3 (CH<sub>3</sub>), 69,2169,77 (CH), 106,027-106,297 (CH), 154,78-155,10 (N-C=N) ppm.

### Ejemplo 5

35 4-[(R y S)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol (tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto organometálico)

40 1 g de N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilamina y 1,3 g de bromuro de magnesio se introducen bajo nitrógeno en 60 ml de diclorometano en un matraz de 100 ml con 3 bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. El medio de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 20 min y se enfría luego a 0°C. Se añaden subsiguientemente gota a gota 0,018 mol de bromuro de etilmagnesio preparados de antemano en dietil-éter (15 ml) durante aproximadamente 1 hora. Al final de esta adición, se mantiene el medio de reacción en agitación a 0°C durante 3 horas. Se vierte el medio de reacción sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa con 5 veces 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se combinan y la fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser concentrada. Se obtienen 1,09 g de la mezcla 45 de los diastereoisómeros.

La mezcla de los diastereoisómeros se cromatografía (m = 0,63 g) en una columna de 10 mm x 250 mm en la cual la fase estacionaria es Chiralpack AD<sup>®</sup> (amilosa-tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)) en las condiciones siguientes:

- 50 - Temperatura ambiente  
- Caudal de 4 ml/min  
55 - Fase móvil hexano/isopropanol (60/40)  
- Separación medida por absorción a 210 nm

60 4-[(S)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +25,42° (c = 0,676, CHCl<sub>3</sub>) P.f. = 74°C

65 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,28 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,293 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,37 (m, 1H, CH), 4,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H, CH), 4,75 (q, J = 6,6 Hz, 2H, CH), 5,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,55 (CH<sub>3</sub>), 16,83 (CH<sub>3</sub>), 21,78 (CH<sub>2</sub>), 54,76 (CH<sub>3</sub>), 54,95 (CH<sub>3</sub>), 56,02 (CH<sub>3</sub>), 62,27 (CH), 69,41 (CH), 105,43 (CH), 154,77 (N-C=N) ppm.

## ES 2 344 141 T3

4-[(R)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol

$[\alpha]_D^{25} = -13,57^\circ$  ( $c = 1,024$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) P.f. = 67-68°C

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,82 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,61 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,26 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,35 y 3,37 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,39 (m, 1H, CH), 4,3 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H, CH), 4,75 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 5,33 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H, NH) ppm.

10  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,12 ( $\text{CH}_3$ ), 17,27 ( $\text{CH}_3$ ), 21,50 ( $\text{CH}_2$ ), 54,87 ( $\text{CH}_3$ ), 54,96 ( $\text{CH}_3$ ), 55,54 ( $\text{CH}_3$ ), 62,44 (CH), 69,19 (CH), 104,84 (CH), 154,97 (N-C=N) ppm.

### Ejemplo 6

15 *4-[1-Fenil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol (tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto organometálico)*

Se introducen 4,3 g de cloruro de cerio bajo nitrógeno en 50 ml de THF en un matraz de 100 ml con tres bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Esta mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 h y luego bajo ultrasonidos durante una hora más. Después de detener el tratamiento ultrasónico, el medio de reacción se lleva a una temperatura de -78°C (baño de etanol/nitrógeno líquido) y se añade luego una solución de bromuro de fenilmagnesio (0,0175 mol) durante aproximadamente 15 min. Se mantiene luego el medio a una temperatura de -78°C durante 2 h con agitación. La temperatura del medio de reacción se lleva subsiguiente a una temperatura de -100°C. Se añade a esta temperatura 1 g (0,0035 mol) de N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina, en solución en 10 ml de THF, durante una hora. El medio de reacción se mantiene luego en agitación a -100°C durante 2 h y se lleva después nuevamente a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte el medio de reacción sobre una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml). Se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo y se combinan luego las fases orgánicas. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser concentrada. Se obtienen 1,60 g del compuesto esperado.

30  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Mezcla de diastereoisómeros 6 t33 o 1,5 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,21 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,28 o 4,5 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H, CH), 4,52 (m, 1H, CH), 4,71 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H, CH), 5,78 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, NH), 7,13-7,28 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromático}}$ ) ppm.

35  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Mezcla de diastereoisómeros 6 16,47 y 18,00 ( $\text{CH}_3$ ), 54,43 y 55,88 ( $\text{CH}_3$ ), 67,102 y 67,35 (CH), 68,21 y 70,47 (CH), 105,30 y 105,50 (CH), 128,78-129,26 ( $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 136,07 ( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 154,28 y 155,10 (N-C=N) ppm.

### 40 Ejemplo 7

*4-[(R y S)-1-etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol (tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto organometálico)*

45 1 g de N-[(S,S)-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina se introducen bajo nitrógeno en 60 ml de diclorometano en un matraz de 100 ml con tres bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. La temperatura se lleva subsiguientemente a 0°C y se añaden luego gota a gota 0,018 mol de bromuro de etilmagnesio preparado de antemano en dietil-éter (15 ml) durante aproximadamente 1 hora. Al final de esta adición, el medio de reacción se mantiene en agitación a 0°C durante 3 horas. Se vierte el medio de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa con 5 veces 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se combinan luego las fases orgánicas. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser concentrada. Se obtienen 1,00 g de la mezcla de los diastereoisómeros.

55 La mezcla de los diastereoisómeros se cromatografía ( $m = 0,45$  g) en una columna de 10 mm x 250 mm en la cual la fase estacionaria es Chiralpack AD<sup>®</sup> (amilosa-tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)) en las condiciones siguientes:

- Temperatura ambiente
- Caudal de 4 ml/min
- 60 - Fase móvil hexano/isopropanol (80/20)
- Separación medida por absorción a 210 nm

65 4-[(R)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol

$[\alpha]_D^{25} = +7,85^\circ$  ( $c = 0,764$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) P.f. = 94°C

## ES 2 344 141 T3

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,22 (t, J = 7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,5 (ni, 5H, CH<sub>2</sub> y CH), 4,42 (d, J = 5 Hz, 1 H, CH), 4,91 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH), 5,58 (d, J = 5 Hz, 1H, NH) ppm.

5 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  15,36 (CH<sub>3</sub>), 17,91 (CH<sub>3</sub>), 21,47 (CH<sub>2</sub>), 55,05 (CH<sub>3</sub>), 55,81 (CH<sub>3</sub>), 62,65 (CH), 62,97 (CH<sub>2</sub>), 68,06 (CH), 105,01 (CH), 155,10 (N-C=N) ppm.

10 4-[(S)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +45,42° (c = 1,114, CHCl<sub>3</sub>) P.f. = 88°C

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,14 (t, J = 7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,45 (m, 5H, CH<sub>2</sub> y CH), 4,20 (d, J = 5 Hz, 1H, CH), 4,81 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH), 5,59 (d, J = 5 Hz, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  15,41 (CH<sub>3</sub>), 17,53 (CH<sub>3</sub>), 21,15 (CH<sub>2</sub>), 54,73 (CH<sub>3</sub>), 56,07 (CH<sub>3</sub>), 62,60 (CH), 63,06 (CH<sub>2</sub>), 68,36 (CH), 105,44 (CH), 155,05 (N-C=N) ppm.

20 Ejemplo 8

25 4-[1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-(2-metoxietoxi)etil)-1,2,4-triazol (tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto organometálico)

30 Se introducen 0,7 g de N-[(S,S)-3,5-bis(1-(2-metoxietoxi)etil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilamina bajo nitrógeno en 40 ml de diclorometano en un matraz de 100 ml con 3 bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. La temperatura se lleva subsiguientemente a 0°C y se añaden luego gota a gota 0,093 mol de bromuro de etilmagnesio preparado previamente en dietil-éter (7 ml) durante aproximadamente 1 hora. El medio de reacción se mantiene subsiguientemente agitado a 0°C durante 3 horas. El medio de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa con 5 veces 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se reúnen las fases orgánicas. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser concentrada. Se obtienen 0,80 g del compuesto esperado.

35 Tiempos de retención en la cromatografía de gases:

$t_R$  = 18,42 min con las condiciones siguientes:

- 40 - Detección: detector de ionización de llama
- Columna capilar: CP-sil 5 (longitud 30 m; espesor 0,25  $\mu$ m; diámetro 0,25  $\mu$ m) fabricada por Chrompack
- Temperatura del inyector: 300°C
- 45 - Temperatura del detector: 300°C
- Temperatura de la columna: 180°C a 280°C (8°C/min), luego 20 min a 280°C, y

50  $t_R$  = 27,13 min con las condiciones siguientes:

- 55 - Detector: detector de ionización de llama
- Columna capilar: CP-sil 5 CB-MF (longitud 30 m; espesor 0,25  $\mu$ m; diámetro 0,32 mm), fabricada por Chrompack®
- Temperatura del inyector: 250°C
- Temperatura del detector: 300°C
- 60 - Temperatura de la columna: 170°C durante 5 min, luego 170°C a 280°C (3°C/min), y finalmente 30 min a 280°C.

65 EI MS m/z (intensidad relativa, %): 329 (M-75, 39), 253 (34), 212 (10), 177 (24), 122 (27), 75 (100), 59 (36), 45 (57): análisis por Espectrometría de Masas acoplada a Cromatografía de Gases (instrumento Varian 3500 GC acoplado a un detector para espectrometría de masas Unicam Automass 150) en las condiciones siguientes:

- Columna capilar: BPX35 (longitud 30 m; espesor 0,25  $\mu$ m; diámetro 0,25 mm, fabricada por SGE

## ES 2 344 141 T3

- Temperatura del inyector: 300°C
- Temperatura del detector: 300°C
- 5 - Temperatura de la columna: 120°C a 220°C (10°C/min), luego 5 min a 220°C, y finalmente 220°C a 280°C (10°C/min).

### Ejemplo 9

10 *4-[1-Etilbutilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol (tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto organometálico)*

15 Se introducen 25 ml de THF bajo nitrógeno en un matraz de 100 ml con tres bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Se añade la solución de bromuro de etilmagnesio preparada de antemano en dietil-éter. Se lleva el medio de reacción a una temperatura de 0°C. Se añade una solución de N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]butilimina (0,7 g, 5 ml de THF) durante aproximadamente 1 hora. Al final de esta adición, la temperatura del medio se mantiene a 0°C durante 3 horas. Se vierte el medio de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa varias veces con diclorometano y las fases orgánicas se combinan. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser concentrada. Se obtienen 0,85 g del compuesto esperado.

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,3 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,2 (m, 1H, CH), 3,28 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,7 (q, J = 6,6 Hz, 2H, CH), 5,07 (d, J = 3,8 Hz, 1H, NH) ppm.

25 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,63 (CH<sub>3</sub>), 14,25 (CH<sub>3</sub>), 17,52 (CH<sub>3</sub>), 18,64 (CH<sub>2</sub>), 21,14 (CH<sub>2</sub>), 33,87 (CH<sub>2</sub>), 55,28 (CH<sub>3</sub>), 61,41 (CH), 70,03 (CH), 155,06 (N-C=N) ppm.

### 30 Ejemplo 10

*4-[1-Etilisobutilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol (tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto organometálico)*

35 Se introducen 25 ml de THF bajo nitrógeno en un matraz de 100 ml con tres bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Se añade la solución de bromuro de etilmagnesio preparada de antemano en dietiléter. El medio de reacción se lleva a una temperatura de 0°C y se añade luego una solución de N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]isobutilimina (0,5 g, 5 ml de THF) durante aproximadamente 1 hora. Al final de esta adición, la temperatura del medio se mantiene a 0°C durante 3 h. Se vierte el medio de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano y se combinan las fases orgánicas. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser concentrada.

Rendimiento bruto: 100%; m = 0,60 g.

45 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,84 (d, J = 6,88 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,4 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,8 (m, 1 H, CH), 3,05 (m, 1H, CH), 3,25 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,68 (q, J = 6,6 Hz, 2H, CH), 5,06 (d, J = 3,4 Hz, 1 H, NH) ppm.

50 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,75 (CH<sub>3</sub>), 16,81 (CH<sub>3</sub>), 17,26 (CH<sub>3</sub>), 18,04 (CH<sub>3</sub>), 20,80 (CH<sub>2</sub>), 28,18 (CH), 55,13 (CH<sub>3</sub>), 65,71 (CH), 69,74 (CH), 155,19 (N-C=N) ppm.

### Ejemplo 11

55 *4-[1-Fenilpropilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol (tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto organometálico)*

60 Se introducen 4,05 ml de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio en dietil-éter bajo nitrógeno en 35 ml de THF en un matraz de 100 ml con tres bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Se lleva el medio de reacción a una temperatura de 0°C y se añade luego una solución de N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]bencilimina (0,7 g, 5 ml de THF) durante aproximadamente 1 hora. Al final de esta adición, la temperatura del medio se mantiene a 0°C durante 3 h. Se vierte el medio de reacción sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano y se combinan las fases orgánicas. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro antes de ser concentrada. Se obtienen 0,90 g del compuesto esperado.

## ES 2 344 141 T3

Tiempos de retención en la cromatografía de gases:

$t_R = 27,27$  min (S,S,S)

5  $t_R = 27,69$  min (S,S,R), con las condiciones siguientes:

- Detección: detector de ionización de llama
- Columna capilar: CP-SIL 5 (longitud 30 m; espesor 0,25  $\mu$ m; diámetro 0,25 mm), fabricada por Chrompack
- 10 - Temperatura del inyector: 300°C
- Temperatura del detector: 300°C
- 15 - Temperatura de la columna: 120°C a 230°C (7°C/min), luego 230°C hasta 280°C (3°C/min), y finalmente 10 min a 280°C.

20 El MS m/z (intensidad relativa, %): 318 (M, 1), 289 (M-29, 19), 257 (46), 225 (14), 170 (43), 134 (45), 122 (41), 91 (100), 59 (57): análisis por Espectrometría de Masas acoplada a Cromatografía de Gases (instrumento Varian 3500 GC acoplado a un detector para espectrometría de masas Unicam Automass 150) en las condiciones siguientes:

- Columna capilar: BPX35 (longitud 30 m; espesor 0,25  $\mu$ m; diámetro 0,25 mm), fabricada por SGE
- 25 - Temperatura del inyector: 300°C
- Temperatura del detector: 300°C
- Temperatura de la columna: 120°C a 220°C (10°C/min), luego 5 min a 220°C, y después 220°C a 280°C (10°C/min).
- 30

### Ejemplo 12

35 *N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-(2,2-dimetoxietilimina) (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un aldehído)*

40 60 ml de 1,2-dicloroetano, 7,8 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol y 8,1 g de una solución acuosa de dimetoxietanal se introducen en un matraz de 100 ml con 3 bocas equipado con agitador magnético y aparato Dean y Stark de fase densa coronado por un condensador de reflujo y un embudo de goteo. El medio de reacción se lleva a reflujo para eliminar el agua por destilación azeotrópica. Se introducen luego 0,15 g de ácido para-toluenosulfónico (PTSA) y el medio de reacción se lleva a reflujo durante 3 h. Después de volver a la temperatura ambiente, se neutraliza el medio por adición de trietilamina y se concentra luego. El residuo se recoge en heptano en condiciones calientes, se filtra y se seca. Se obtienen 10,3 g del producto esperado.

45 P.f. = 96-100°C

$[\alpha]_D^{25} = -72,29^\circ$  (c = 1,256, CHCl<sub>3</sub>)

50 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,62 (d, J = 6,7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,52 (2 s adherentes, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,7 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH), 4,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H, CH), 8,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H, CH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  17,21 (CH<sub>3</sub>), 54,33 (CH<sub>3</sub>), 54,56 (CH<sub>3</sub>), 55,85 (CH<sub>3</sub>), 70,31 (CH), 101,75 (CH), 151,90 (N-C=N), 165,69 (CH) ppm.

### 55 Ejemplo 13

60 *N-[(S,S)-3,5-Bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un aldehído)*

El compuesto se prepara como en el Ejemplo 12, excepto que se utiliza (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol). Se obtienen 5,2 g de producto bruto (aceite).

65  $[\alpha]_D^{25} = -65,75^\circ$  (c = 1,142, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-1 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,02 (t, J = 7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,36 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,63 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH), 4,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H, CH), 8,08 (d, J = 5,4 Hz, 1H, CH) ppm.



## ES 2 344 141 T3

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,921 ( $\text{CH}_3$ ), 17,476 ( $\text{CH}_3$ ), 54,067 ( $\text{CH}_3$ ), 54,335 ( $\text{CH}_3$ ), 63,749 ( $\text{CH}_2$ ), 68,641 ( $\text{CH}$ ), 101,561 ( $\text{CH}$ ), 152,066 ( $\text{N-C=N}$ ), 165,574 ( $\text{CH}$ ) ppm.

### 5 Ejemplo 14

*N-[(S,S)-3,5-Bis(1-(2-metoxietoxi)metil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un aldehído)*

10 El compuesto se prepara como en el Ejemplo 12, excepto que se utiliza (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-(2-metoxietoxi)etil)-1,2,4-triazol. Se obtienen 1,8 g de producto bruto (aceíte).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,56 (d, J = 6,8 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,21 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,45 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,50 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 4,77 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH), 4,94 (d, J = 4,8 Hz, 1 H, CH), 8,33 (d, J = 5 Hz, 1H, CH) ppm.

15  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,367 ( $\text{CH}_3$ ), 53,816 ( $\text{CH}_3$ ), 54,038 ( $\text{CH}_3$ ), 58,562 ( $\text{CH}_3$ ), 67,102 ( $\text{CH}_2$ ), 69,016 ( $\text{CH}$ ), 71,415 ( $\text{CH}_2$ ), 101,272 ( $\text{CH}$ ), 151,769 ( $\text{N-C=N}$ ), 167,890 ( $\text{CH}$ ) ppm.

### 20 Ejemplo 15

*N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]butilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un aldehído)*

25 Se introducen 0,54 g de butiraldehído y 1,5 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol en tolueno (20 ml) en presencia de una cantidad catalítica (0,02 mol. eq.) de ácido para-toluenosulfónico en un matraz de 100 ml con fondo redondo equipado con agitador magnético y aparato Dean y Stark coronado por un condensador de reflujo. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 3 h. Después de volver a la temperatura ambiente y neutralizar por adición de trietilamina, se concentra el medio. Se obtienen 1,80 g del compuesto esperado (producto aceitoso).

30  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,7 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,23 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,6 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH), 8,07 (t, J = 5,4 Hz, 1H, CH) ppm.

35  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,56 ( $\text{CH}_3$ ), 17,14 ( $\text{CH}_3$ ), 18,74 ( $\text{CH}_2$ ), 35,00 ( $\text{CH}_2$ ), 55,66 ( $\text{CH}_3$ ), 70,22 ( $\text{CH}$ ), 151,35 ( $\text{N-C-N}$ ), 175,08 ( $\text{CH}$ ) ppm.

### Ejemplo 16

40 *N-[(S,S)-3,5-Bis(1-Metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]isobutilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un aldehído)*

45 Se introducen 0,36 g de isobutiraldehído y 1 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol en tolueno (10 ml) en presencia de una cantidad catalítica (0,02 mol. eq.) de ácido para-tolueno sulfónico en un matraz de 100 ml con fondo redondo equipado con agitador magnético y aparato Dean y Stark coronado con un condensador de reflujo. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 3 h. Después de volver a la temperatura ambiente y neutralizar por adición de trietilamina, se concentra el medio. Se obtienen 1,20 g del compuesto esperado (producto aceitoso).

50  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,12 (d, J = 6,85 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,46 (d, J = 6,75 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,72 (m, 1H, CH), 3,16 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,53 (q, J = 6,75 Hz, 2H, CH), 7,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,17 ( $\text{CH}_3$ ), 18,67 ( $\text{CH}_3$ ), 32,48 (CH), 55,85 ( $\text{CH}_3$ ), 70,34 (CH), 151,44 ( $\text{N-C=N}$ ), 179,57 (CH) ppm.

### 55 Ejemplo 17

60 *N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-(etoxicarbonil)metilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un aldehído)*

65 Se introducen 0,64 g de una solución al 50% de glioxilato de etilo en tolueno y 0,6 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol en tolueno (10 ml) en presencia de una cantidad catalítica (0,02 mol. eq.) de ácido para-toluenosulfónico en un matraz de 100 con fondo redondo equipado con agitador magnético y aparato Dean y Stark coronado por un condensador de reflujo. Se calienta a reflujo el medio de reacción durante 3 h. Después de volver a la temperatura ambiente, se concentra el medio. Se obtienen 0,80 g del compuesto esperado (producto aceitoso).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23 (t, J = 7,12 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,45 (d, J = 6,75 Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,18 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,25 (q, J = 7,12 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,63 (q, J = 6,75 Hz, 2H, CH), 8,32 (s, 1H, CH) ppm.

## ES 2 344 141 T3

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 13,915 (CH<sub>3</sub>), 16,979 (CH<sub>3</sub>), 55,983 (CH<sub>3</sub>), 62,485 (CH<sub>2</sub>), 70,058 (CH), 152,305 (N-C=N), 152,761 (COOR), 161,425 (CH) ppm.

### 5 Ejemplo 18

*N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]bencilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un aldehído)*

10 Se introducen 1,8 g de benzaldehído y 3,4 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol en tolueno (60 ml) en presencia de una cantidad catalítica (0,02 mol. eq.) de ácido para-toluenosulfónico en un matraz de 100 ml con fondo redondo equipado con un agitador magnético y un aparato Dean y Stark coronado por un condensador de reflujo. Se calienta el medio de reacción a reflujo durante 3 h. Después de volver a la temperatura ambiente y neutralizar por adición de trietilamina, se concentra la mezcla. El residuo se agita en hexano a fin de eliminar las trazas de benzaldehído. Se obtienen 4,20 g del compuesto esperado (producto aceitoso).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,65 (d, J = 6,75 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,36 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,77 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH), 7,50-7,62 (m, 3H, H<sub>aromático</sub>), 7,87-7,92 (m, 2H, H<sub>aromático</sub>), 8,82 (s, 1H, CH) ppm.

20 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 17,35 (CH<sub>3</sub>), 56,09 (CH<sub>3</sub>), 70,47 (CH), 129,10-133,09 (C<sub>aromático</sub>), 151,98 (N-C=N), 167,31 (CH) ppm.

### Ejemplo 19

25 *N,N'-Bis[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]metilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con un aldehído)*

30 1 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol y 0,36 g de una solución acuosa al 40% de glioxal se introducen en un matraz de 100 ml con tres bocas equipado con agitador magnético y un aparato Dean y Stark de fase densa coronado por un condensador de reflujo. Después de agitar durante 2 h, se añaden 15 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se deja en agitación durante 1 h, se introduce luego una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico (0,02 mol. eq.) y el medio de reacción se lleva a reflujo durante 3 h. Después de volver a la temperatura ambiente, se concentra el medio. Se obtiene un aceite incoloro.

35 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>), 3,29 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 4,75 (q, J = 6,7 Hz, 4H, CH), 8,85 (s, 2H, CH) ppm.

40 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 17,10 (CH<sub>3</sub>), 55,91 (CH<sub>3</sub>), 70,29 (CH), 152,46 (N-C=N), 159,22 (CH) ppm.

### Ejemplo 20

45 *N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-metilbencilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con una cetona).*

50 Se introducen 0,6 g de acetofenona y 1 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol en orto-xileno (10 ml) en presencia de una cantidad catalítica (0,02 mol. eq.) de ácido para-toluenosulfónico en un matraz de 100 ml con fondo redondo equipado con agitador magnético y aparato Dean y Stark coronado por un condensador de reflujo. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 40 h (cambio monitorizado por cromatografía de gases (GC)). Después de volver a la temperatura ambiente, se neutraliza el medio con trietilamina y se concentra. El residuo se recoge varias veces en hexano en caliente y se separa la fase sobrenadante. Se forma un sólido en la fase separada. Se obtienen 1,00 g del compuesto esperado.

55 P.f. = 102°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): (señales del anillo de triazol en el pico no resuelto) 6 1.60 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.6 (m, 2H, CH), 7.52-7.61 (m, 3H, H<sub>aromático</sub>), 7.96-8.02 (m, 2H, H<sub>aromático</sub>) ppm.

60 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 17.05 (CH<sub>3</sub>), 17.468 (CH<sub>3</sub>), 55-56 (CH<sub>3</sub>), 70-71 (CH), 127.61135.61 C<sub>aromático</sub>), 151 (N-C=N), 179.99 (C<sub>cuaternario</sub>) ppm.

65

## ES 2 344 141 T3

### Ejemplo 21

*N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxi-1-metiletilimina (tratamiento de un compuesto de fórmula (V) con una cetona)*

5 Se introducen 0,79 g de piruvaldehído-dimetil-acetal y 1 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol en tolueno (15 ml) en presencia de una cantidad catalítica (0,02 mol. eq.) de ácido para-toluenosulfónico en un matraz de 100 ml con fondo redondo equipado con agitador magnético y aparato Dean y Stark coronado por un condensador de reflujo. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 6 h. Después de volver a la temperatura ambiente, se concentra el medio. Se obtienen 1,20 g del compuesto esperado (producto aceitoso).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (d, J = 6,65 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,31 (m, 2H, CH), 4,63 (s, 1 H, CH) ppm.

15 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 13,598 (CH<sub>3</sub>), 16,6-17,4 (CH<sub>3</sub>), 55,211 (CH<sub>3</sub>), 55,617 (CH<sub>3</sub>), 56,180 (CH<sub>3</sub>), 70,345 (CH), 104,994 (CH), 150,648 (N-C=N1), 182,991 (C<sub>cuaternario</sub>) ppm.

### Ejemplo 22

20 *4-[1-Feniletilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol (hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula (IV))*

Se introducen en 100 ml de etanol 0,3 g de N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]bencilimina y 1,5 g de una solución al 50% de níquel Raney en agua en un autoclave. Se lleva el medio a una presión de 10 bar de hidrógeno y se calienta a 100°C durante aproximadamente 24 horas. El medio de reacción se filtra a través de Celita y se concentra. La obtienen 0,27 g del compuesto esperado.

### Ejemplo 23

30 *4-[1-Feniletilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol (reducción de un compuesto de fórmula (IV))*

Se introducen 0,3 g de N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-metilbencilimina en 5 ml de THF en un matraz de 100 ml con fondo redondo. Se añade a esta solución 1 equivalente molar de borohidruro de litio como una solución 2M en tetrahidrofurano (0,98 ml), con agitación a la temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 h. Después de calentar a reflujo durante 2 horas, se deja este medio en agitación a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade una solución de hidróxido de sodio al 20% (20 ml), junto con 30 ml de diclorometano. Después de separar las fases por decantación, la fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y en la fase orgánica resultante se seca y se concentra. Se obtienen 0,30 g del compuesto esperado.

40 Tiempo de retención GC:

$t_R = 25,98$  min (S,S,S)

$t_R = 26,54$  min (S,S,R), con las condiciones siguientes:

- 45
- Detección: detector de ionización de llama
  - Columna capilar: CP-SIL 5 (longitud 30 m; espesor 0,25 μm; diámetro 0,25 mm), fabricada por Chrompack
  - 50 - Temperatura del inyector: 300°C
  - Temperatura del detector: 300°C
  - Temperatura de la columna: 120 a 230°C (7°C/min), luego 230°C a 280°C (3°C/min), y finalmente 10 min a 280°C
  - 55

El MS m/z (intensidad relativa, %): 318 (M,1), 289 (M-29, 19), 257 (46), 225 (14), 170 (43), 134 (45), 122 (41), 91 (100), 59 (57): análisis por Espectrometría de Masas acoplada a cromatografía de gases (dispositivo Varian 3500 GC acoplado a un detector de espectrometría de masas Unicam Automass 150) en las condiciones siguientes:

- 60
- Columna capilar: BPX35 (longitud 30 m; espesor 0,25 μm; diámetro 0,25 mm), fabricada por SGE
  - Temperatura del inyector: 300°C
  - 65 - Temperatura del detector: 300°C
  - Temperatura de la columna: 120°C a 220°C (10°C/min), luego 5 min a 220°C, y finalmente 220°C a 280°C (10°C/min).

## ES 2 344 141 T3

### Ejemplo 24

#### Preparación del (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol de partida del Ejemplo 12

5 Se introducen 2,3 g de hidruro de sodio al 60% recubierto por un aceite mineral en un matraz de 250 ml con tres bocas. Se suspende el hidruro de sodio en 10 ml de hexano anhidro y se lava tres veces con 10 ml de hexano anhidro. Después del lavado final, se suspende el hidruro de sodio en 60 ml de dimetilformamida (DMF) anhidra. Se equipa luego el matraz de fondo redondo con un condensador de reflujo, provisto de un borboteador, y con un agitador magnético. La temperatura del medio de reacción se lleva a 0°C y a continuación se añade gota a gota una solución de (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-hidroxietil)-1,2,4-triazol, preparado de acuerdo con la referencia de J. Heterocycles, 1987, 10 26, 989-1000, en 35 ml de DMF, durante aproximadamente 15 min. Después que ha cesado el desprendimiento de gas (aproximadamente 30 min después del final de la adición), se añade gota a gota una solución de tosilato de metilo (0,058 mol) en 25 ml de DMF. La temperatura se mantiene a 0°C durante 30 minutos más después del final de la adición. Se deja que el medio vuelva lentamente a la temperatura ambiente con agitación y se concentra, y el residuo 15 se extrae con 5 veces 50 ml de una mezcla 50/50 (v/v) AcOEt/CHCl<sub>3</sub>. La fase de extracción se concentra. El aceite obtenido se purifica por adición de 0,029 mol de ácido clorhídrico como una solución acuosa al 10% y se lleva luego a cabo la extracción con 6 veces 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añaden luego 0,029 mol de hidróxido de sodio como una solución acuosa al 10% a la fase acuosa obtenida y se lleva a cabo luego una extracción continua líquido-líquido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 5,15 g del compuesto esperado (producto aceitoso que deposita un sólido). 20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,05 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4,53 (q, J = 6,7 Hz, 2H, CH), 5,35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm.

25 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 17,15 (CH<sub>3</sub>), 55,85 (CH<sub>3</sub>), 69,72 (CH), 154,23 (N-C=N) ppm.

### Ejemplo 25

#### 30 Preparación del (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol de partida del Ejemplo 13

El compuesto se prepara como en el Ejemplo 24, pero utilizando tosilato de etilo. Se obtiene un aceite coloreado.

35 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,4 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4,70 (q, J = 6,7 Hz, 2H, CH), 5,23 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 15,30 (CH<sub>3</sub>), 18,20 (CH<sub>3</sub>), 64,30 (Cl-12), 69,30 (CH), 153,90 (N-C=N) ppm.

### 40 Ejemplo 26

#### [Hexil-3,4-diamino]-4,4'-bis[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol]

45 Se introducen 0,6 g de N,N'-bis[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]metilimina bajo nitrógeno en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un matraz de 100 ml con tres bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Se lleva el medio de reacción a una temperatura comprendida entre -10°C y 0°C y se añade luego la solución de bromuro de etilmagnesio (0,015 mol) preparada de antemano en dietil-éter durante aproximadamente 1 hora. Al final de la adición, se mantiene el medio de reacción en agitación a una temperatura comprendida entre -10°C y 0°C durante aproximadamente 3 h y se vierte luego en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae varias veces 50 la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se combinan las fases orgánicas. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra luego.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,7-1,1 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,1-1,7 (m, 17H, CH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>), 3,1-3,5 (m, 14H, CH<sub>3</sub>+CH), 4,45-4,85 (severa q, 4H, CH) ppm.

55 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,65-11,94 (CH<sub>3</sub>), 16,67-20,06 (CH<sub>3</sub>), 20,5-20,9 (CH<sub>2</sub>), 55,06-56,7 (CH<sub>3</sub>), 60,02-63,05 (CH), 69,05-70,24 (CH), 154,37-155,27 (N-C=N) ppm.

### 60 Ejemplo 27

#### (S)- y (R)-4-(1-Etil-2,2-dimetoxietilamino)-1,2,4-triazol

65 Se introduce 1 g de N-(1,2,4-triazol-4-il)-2,2-dimetoxietilimina bajo nitrógeno en 25 ml de dicloroetano en un matraz de 100 ml con tres bocas equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Se añade poco a poco a esta solución una solución de cloruro de etilmagnesio (0,017 mol) en dietil-éter, a la temperatura ambiente y con agitación, durante 1 a 2 horas aproximadamente. Al final de la adición, el medio de reacción se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 2 a 3 horas y se vierte luego sobre en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio.

## ES 2 344 141 T3

Se separan las fases por decantación y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía flash sobre alúmina neutra (AcOEt/5% MeOH). Se obtienen 0,50 g de los productos esperados.

5  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,92 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,19 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,43 (d, NH), 8,17 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,67 ( $\text{CH}_3$ ), 21,36 ( $\text{CH}_2$ ), 55,12 ( $\text{CH}_3$ ), 55,75 ( $\text{CH}_3$ ), 64,21 (CH), 104,65 (CH), 143,72 (N-C=N) ppm.

10 La mezcla de los estereoisómeros se cromatografía en una columna Chiralcel OD-H<sup>®</sup> en las condiciones siguientes:

- Temperatura ambiente
- 15 - Caudal de 1 ml/min
- Fase móvil, hexano/isopropanol (60/40)
- Separación medida por absorción a 220 nm.

20

Se observa una separación satisfactoria en dos picos netos con elución del enantiómero S-(-) en primer lugar.

25 Enantiómero (S)-(-):

Tiempo de retención  $t_R = 8,99$  min

Factor de retención  $k = 2,09$

30

Enantiómero (R)-(+):

Tiempo de retención  $t_R = 10,68$  min

35

Factor de retención  $k = 2,67$

40 La mezcla de los estereoisómeros se cromatografía también en una columna Chiralcel OD-R<sup>®</sup> en las condiciones siguientes:

- Temperatura ambiente
- 45 - Caudal de 0,5 ml/min
- Fase móvil, acetonitrilo
- Separación medida por absorción a 220 nm.

50

Se observa una separación satisfactoria en dos picos con elución del enantiómero (S)-(+) en primer lugar.

55 Enantiómero (S)-(+):

Tiempo de retención  $t_R = 9,36$  min

Factor de retención  $k = 0,48$

60

Enantiómero (R)-(-):

Tiempo de retención  $t_R = 12,21$  min

65

Factor de retención  $k = 0,93$

## ES 2 344 141 T3

### Ejemplo 28

(S)- y (R)-4-(1-Isobutil-2,2-dimetoxietilamino)-1,2,4-triazol

5 Los compuestos se preparan como en el Ejemplo 27 pero utilizando cloruro de isobutilmagnesio.

Se obtienen 0,57 g de los compuestos esperados.

10  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,83 (2d,  $J = 6,6$  Hz, 6H), 1,20 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,10 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 5,24 (d, NH), 8,16 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 22,06 ( $\text{CH}_3$ ), 23,27 ( $\text{CH}_3$ ), 24,58 (CH), 37,98 ( $\text{CH}_2$ ), 55,57 ( $\text{CH}_3$ ), 56,20 ( $\text{CH}_3$ ), 61,24 (CH), 105,69 (CH), 143,98 (N-C=N) ppm.

15 La mezcla de los estereoisómeros se cromatografía en una columna Chiralcel OD-H<sup>®</sup> en las condiciones siguientes:

- Temperatura ambiente
- Caudal de 1 ml/min
- 20 - Fase móvil, hexano/isopropanol (90/10)
- Separación medida por absorción a 220 nm.

25 Se observa separación satisfactoria en dos picos distintos:

Tiempo de retención  $t_{R1} = 19,25$  min;  $t_{R2} = 23,02$  min

30 Factor de retención  $k_1 = 4,96$ ;  $k_2 = 6,13$ .

### Ejemplo 29

35 (S)- y (R)-4-(1-Bencil-2,2-dimetoxietilamino)-1,2,4-triazol

Los compuestos se preparan como en el Ejemplo 27 pero utilizando cloruro de bencilmagnesio. Se obtiene 1 g de los compuestos esperados.

40  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,8 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,25 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 5,32 (d, NH), 7,18-7,39 (m,  $5\text{H}_{\text{aromático}}$ ), 8,00 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 35,54 ( $\text{CH}_2$ ), 55,60 ( $\text{CH}_3$ ), 56,04 ( $\text{CH}_3$ ), 65,23 (CH), 105,19 (CH), 127,07, 128,88 y 129,18 ( $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 137,10 ( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 143,57 (N-C=N) ppm.

45 La mezcla de los estereoisómeros se cromatografía en una columna Chiralpack AS<sup>®</sup> en las condiciones siguientes:

- Temperatura ambiente
- 50 - Caudal de 1 ml/min
- Fase móvil, hexano/etanol (50/50)
- Separación medida por absorción a 220 nm

55

Se observa separación satisfactoria en dos picos netos:

tiempo de retención  $t_{R1} = 8,29$  min;  $t_{R2} = 11,49$  min

60

factor de retención  $k_1 = 1,74$ ;  $k_2 = 2,79$

65

## ES 2 344 141 T3

### Ejemplo 30

*Preparación de la N-(1,2,4-triazol-4-il)-2,2-dimetoxietilimina de partida de los Ejemplos 27, 28 y 29*

5 Se introducen 2 g de 4-amino-1,2,4-triazol (Aldrich) y 4,1 g de una solución acuosa al 60% de dimetoxietanal en un matraz de 50 ml con fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo. Esta mezcla se calienta con agitación a una temperatura de aproximadamente 100°C durante aproximadamente 2 h. Se lleva el medio de reacción a presión reducida ( $P = 666,7 \text{ Pa}$ ) (5 mmHg) y se incrementa la temperatura hasta 100°C. El residuo se recoge en 30 ml de diclorometano y se forma una suspensión blanquecina. Después de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, filtración y concentración, se obtienen 3,70 g del producto esperado.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,49 (s, 6H), 4,94 (d,  $J = 4,8 \text{ Hz}$ , 1H), 8 (d,  $J = 4,8 \text{ Hz}$ , 1H), 8,6 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 54,33 ( $\text{CH}_3$ ), 101,20 (CH), 138,15 (N-C=N), 155,60 (C=N) ppm.

15

20

25

30

35

40

45

50

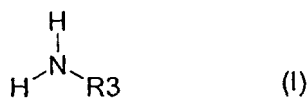
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de aminas primarias de fórmula (I):

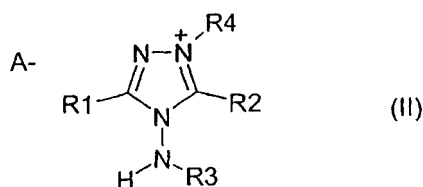


en la cual

R3 representa

- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, grupos amino, grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos arilo que incluyen de 6 a 10 átomos de carbono, estando los grupos arilo sustituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o más grupos fenilo,
- un grupo cicloalquilo que incluye de 5 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o más grupos fenilo,

por reacción de una sal de triazolol de fórmula (II):



en la cual

R1 y R2, que son idénticos o diferentes, representan

- hidrógeno,
- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}'''$  en los cuales n representa un número entero comprendido entre 1 y 4 y R''' es un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono, grupos -O-arilo que incluyen de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo, o grupos -O-aralquilo que incluyen de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo;
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo;
- un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

R3 tiene el significado ya indicado,



## ES 2 344 141 T3

R4 representa

- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con un radical -COOH o un grupo -COOR''' en el cual R''' representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono,
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o un radical -COOH o un grupo -COOR''' en el cual R''' representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono,
- un residuo de un polímero orgánico funcionalizado por un grupo alquilante,

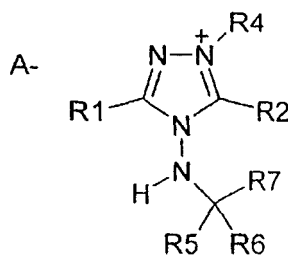
A representa

- un halógeno,
- un grupo alquilsulfonato que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno,
- un grupo arilsulfonato que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 4 átomos de carbono,
- un grupo alquilsulfato que incluye de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo hidrogenosulfato,
- un grupo hemisulfato,
- un grupo perclorato,
- un grupo hidróxido,

con un hidruro, para obtener la amina de fórmula (I), que se aísla, en caso deseado.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el grupo R3 comprende un carbono asimétrico  $\alpha$  respecto al nitrógeno.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la sal de triazolio de fórmula (II) corresponde a la fórmula (IIa):



(IIa)

en la cual

R1, R2, R4 y A tienen el significado ya indicado y

R5 representa:

- un hidrógeno,
- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo o grupos amino,

## ES 2 344 141 T3

- un grupo cicloalquilo que incluye de 3 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,

5 - un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

10 - un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

R6 representa

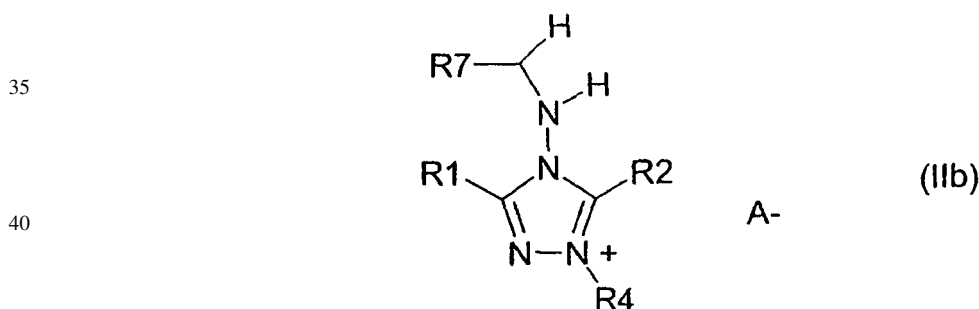
15 - un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo o grupos amino,

20 - un grupo cicloalquilo que incluye de 3 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,

25 - un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

30 - un grupo aminotriazolío de fórmula



45 en la cual

R1, R2, R4 y A tienen el significado ya indicado,

50 R7 representa

- un hidrógeno,

55 - un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos hidroxilo o grupos amino,

- un grupo cicloalquilo que incluye de 3 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,

60 - un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,

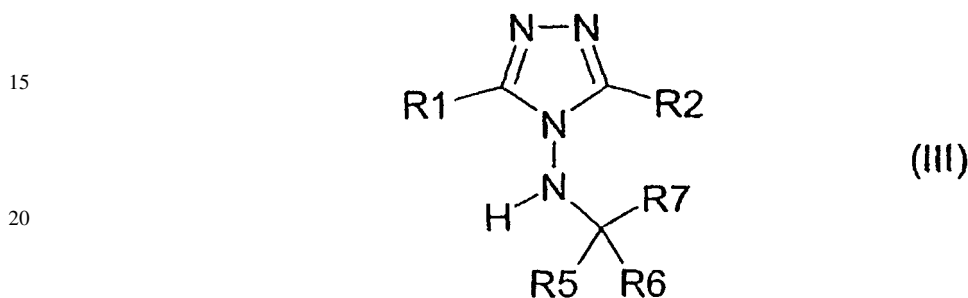
65 - un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo, o

## ES 2 344 141 T3

R5 y R6 pueden formar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo que comprende de 5 a 7 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono,

5 entendiéndose que el carbono que lleva los radicales R5, R6 y R7 tiene que ser asimétrico.

4. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (II) corresponde a la fórmula (IIa) definida anteriormente en la reivindicación 3 y, adicionalmente, dicho compuesto de fórmula (IIa) se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (III):

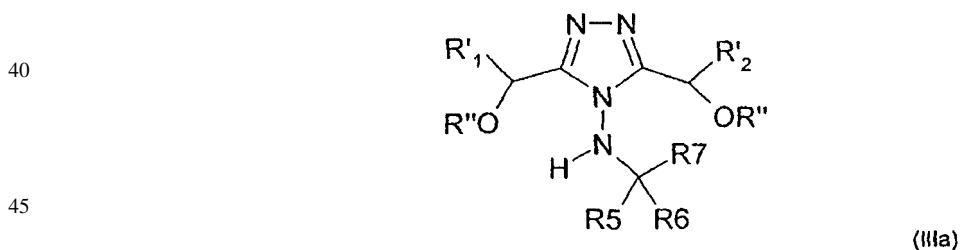


25 en la cual

R1, R2, R5, R6 y R7 tienen el significado ya indicado en la reivindicación 3,

30 con un agente para la cuaternización de un nitrógeno, a fin de producir el compuesto de fórmula (IIa), que se aísla, en caso deseado, o que se emplea directamente en la etapa siguiente.

5. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (II) corresponde a la fórmula (IIa) definida anteriormente en la reivindicación 3 y, adicionalmente, dicho compuesto de fórmula (IIa) se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (IIIa):



50 en la cual

R5, R6 y R7 tienen el significado ya indicado en la reivindicación 3,

R'1 y R'2 representan

- 55
- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen 1 a 6 átomos de carbono,
  - un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo, o
  - un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,
- 60

65 y

## ES 2 344 141 T3

R'' representa

- hidrógeno,
- un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo arilo que incluye de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,
- un grupo aralquilo que incluye de 7 a 16 átomos de carbono que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo lineales o ramificados que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos fenilo,
- un grupo  $-(CH_2CH_2O)_nR''$  en el cual n representa un número entero comprendido entre 1 y 4 y R'' es un grupo alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 4 átomos de carbono,

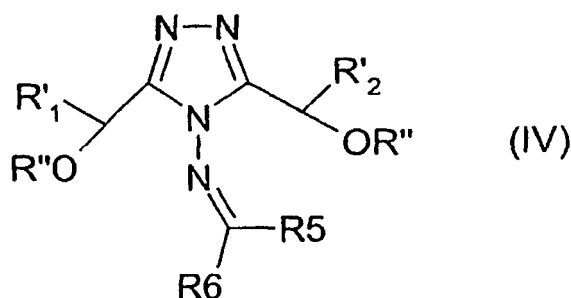
con un agente para la cuaternización de un nitrógeno, a fin de producir el compuesto de fórmula (IIa), que se aísla, en caso deseado, o que se emplea directamente en la etapa siguiente.

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (IIIa) se prepara adicionalmente por reacción de un compuesto organometálico de fórmula:



en la cual R7 tiene el significado ya indicado en la reivindicación 3 y M representa un grupo  $MgX$  o  $CeX_2$  en los cuales X representa un átomo de halógeno y M representa un metal, tal como Li, Cu o  $(1/2)Zn$ ,

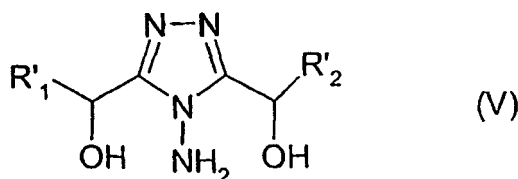
con un compuesto de fórmula (IV)



en la cual R'1, R'2 y R'' tienen el significado ya indicado en la reivindicación 4 y R5 y R6 tienen el significado ya indicado en la reivindicación 3, entendiéndose que, cuando R'' es un hidrógeno, al menos uno de R5 y R6 es un grupo arilo opcionalmente sustituido,

para producir el compuesto de fórmula (IIIa), que se aísla, en caso deseado, o que se emplea directamente en la etapa siguiente.

7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (IV) se prepara por esterificación y reacción de un compuesto de fórmula (V):



en la cual R'1 y R'2 tienen el significado ya descrito anteriormente, con un compuesto de fórmula



## ES 2 344 141 T3

en la cual R5 y R6 tienen el significado ya indicado en la reivindicación 3,

para producir el compuesto de fórmula (IV), que se aísla, en caso deseado, o que se emplea directamente en la etapa siguiente.

8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado** porque la eterificación tiene lugar antes de la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula



9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado** porque la eterificación tiene lugar después de la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula  $O=CR5R6$ , entendiéndose que al menos uno de R5 y R6 representa un grupo arilo opcionalmente sustituido.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (IIIa) se prepara adicionalmente por reducción por la acción de un hidruro metálico sobre un compuesto de fórmula (IV) definido anteriormente en la reivindicación 6 o por hidrogenación de dicho compuesto de fórmula (IV), entendiéndose que R5 no puede, en este caso, representar hidrógeno.

11. Como nuevos compuestos intermedios para preparación de una amina de fórmula  $H_2N-CHR6R7$ , los compuestos siguientes:

- 4-[(R)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-[(S)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-[(R)-1-Etil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Fenil-2,2-dimetoxietilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Etil-2,2-dimetoxietilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-(2-metoxietil)etil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Etilbutilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Etilisobutilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Fenilpropilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- 4-(1-Feniletilamino)-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol
- (Hexil-3,4-diamino)-4,4'-bis[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol].

12. Como nuevos compuestos intermedios para preparación de una amina de fórmula  $H_2N-CR5R6R7$ , los compuestos siguientes:

- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]butilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]isobutilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-(etoxicarbonil)metilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-feniletilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-1-metil-2,2-dimetoxietilimina
- Bis[N-[(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]metilimina]
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-etoxietil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina
- N-[(S,S)-3,5-Bis(1-(2-metoxietoxi)etil)-1,2,4-triazol-4-il]-2,2-dimetoxietilimina.

13. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado** porque, adicionalmente, los estereoisómeros de fórmula (III) o (IIIa) se separan por cromatografía líquida de alta resolución, opcionalmente quiral.

## ES 2 344 141 T3

14. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5, **caracterizada** porque, adicionalmente, los diastereoisómeros de fórmula (IIa) se separan por cristalización.

5 15. Un diastereoisómero enantioméricamente puro de un compuesto de fórmula (IIa) obtenido de acuerdo con el proceso de la reivindicación 14.

16. Bromuro de 1-bencil-4-[(R)-1-fenil-2,2-dimetoxietilamino]-(S,S)-3,5-bis(1-metoxietil)1,2,4-triazolio enantioméricamente puro de acuerdo con la reivindicación 15.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65