

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 219**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2007** **E 07727590 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013** **EP 2007747**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados heterocíclicos**

30 Prioridad:

**03.04.2006 GB 0607899**

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

**18.02.2014**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)**  
**980 Great West Road**  
**Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BACCHI, SERGIO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 443 219 T3

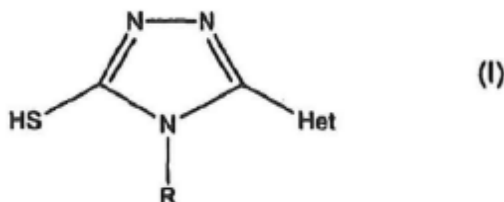
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para la preparación de derivados heterocíclicos

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento, útil para la preparación de compuestos intermedios clave en la síntesis de diversos compuestos, entre ellos los compuestos que son antagonistas potentes y específicos de los receptores D3.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de triazol de fórmula (I)



en la que

Het significa arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos J seleccionados de:

halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>1</sub>, nitro, hidroxilo, -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, ciano;

R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> o -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

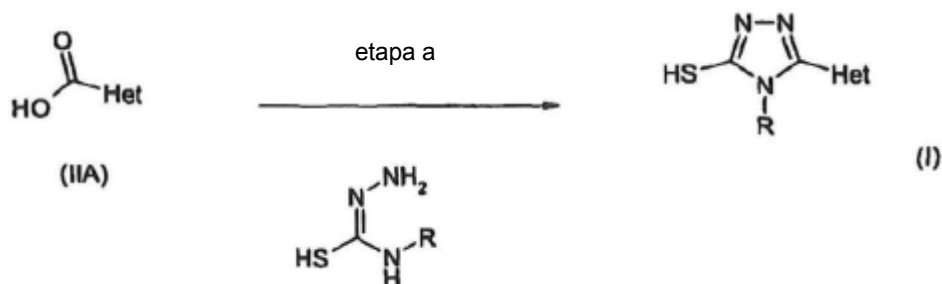
R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, bencilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos J;

según el siguiente esquema 1:

Esquema 1



en el que

etapa a significa una reacción en condiciones básicas de los compuestos (IIA) con derivados de 3-tiosemicarbazida, seguida de un tratamiento con una base inorgánica y anhídrido cíclico n-propano fosfónico y por último ajuste final del pH con ácidos inorgánicos para dar compuestos de fórmula (II).

La expresión alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se usa en la presente memoria como grupo o una parte del grupo se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

El término halógeno se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, significa un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en donde al menos un átomo de hidrógeno se sustituye con halógeno, tal como por ejemplo un grupo trifluorometilo y similares.

El término tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede ser un grupo tioalquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tioisopropilo, tiobutilo, tio-sec-butilo, tio-terc-butilo y similares.

La expresión alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más dobles enlaces y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-hexenilo y similares.

La expresión grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y similares.

La expresión grupo haloalcoxi  $C_1-C_6$  puede ser un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  como se definió anteriormente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, tal como  $OCHF_2$  u  $OCF_3$ .

El término alquínilo  $C_2-C_6$  define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen uno o más triples enlaces y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 1-pentinilo, 3-metil-1-butenilo y similares.

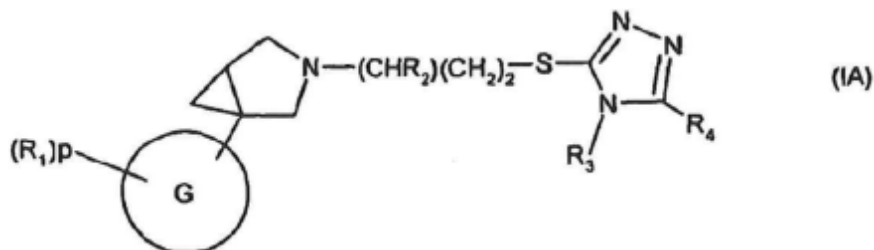
El término arilo significa un resto carbocíclico aromático tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término heteroarilo significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 eslabones y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo tanto los sistemas de anillo mono- como bicíclico.

Los heteroarilos representativos incluyen (pero no se limitan a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, triazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo y benzodioxolilo.

La expresión heterociclo de 5-6 eslabones significa, según la definición anterior, un anillo heterocíclico monocíclico de 5-6 que es saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se ha definido anteriormente. El heterociclo puede estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, el término incluye (pero no se limita a) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser útiles, pero no se limitan a, para la preparación de antagonistas D3 de fórmula (IA), como se describe en el documento WO 2005/080382:



en donde

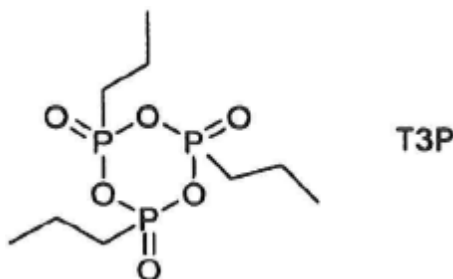
- G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;
  - p es un número entero que va de 0 a 5;
  - $R_1$  se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , alcanoilo  $C_{1-4}$ ; o corresponde a un grupo  $R_5$ ;
  - $R_2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;
  - $R_3$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;
  - $R_4$  es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 o 6 eslabones, o un grupo bicíclico de 8 a 11 eslabones, cualquiera de cuyos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcanoilo  $C_{1-4}$ ;
  - $R_5$  es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en: isoxazolilo,  $-CH_2-N$ -pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre: halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcanoilo  $C_{1-4}$ ;
- y cuando  $R_1$  es cloro y p es 1, dicho  $R_1$  no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula; y cuando  $R_1$  corresponde a  $R_5$ , p es 1.

Los compuestos de fórmula (I), como intermedios para la preparación de otros compuestos, pueden estar convenientemente funcionalizados, como se describe en el documento WO 2005/080382. En la presente sección experimental se describe un ejemplo.

La preparación de compuestos de fórmula (I) descrita en el documento WO 2005/080382 empleó 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) junto con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC).

Las desventajas de este reactivos a nivel industrial se pueden resumir de la siguiente manera: HOBT y sus subproductos tienen naturaleza explosiva y DCC y su subproducto son siempre difíciles de eliminar por completo.

El procedimiento resuelve los problemas anteriores utilizando anhídrido cíclico n-propano fosfónico, T3P, como agente de condensación.



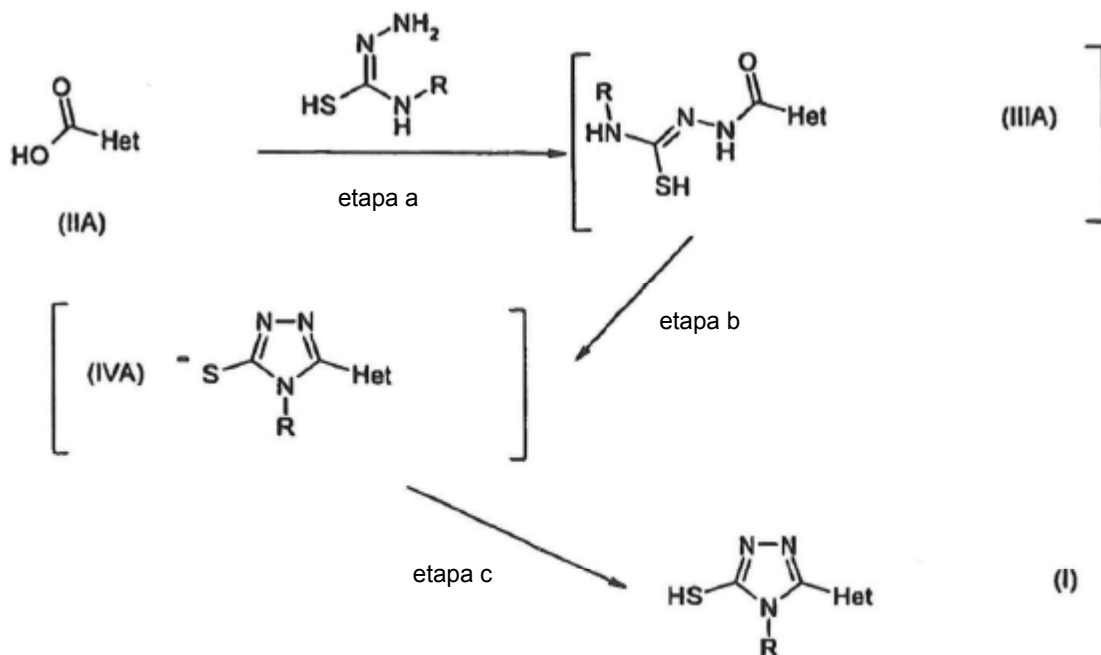
5

El T3P fue utilizado al principio en la síntesis de péptidos en 1980 por H. Wissmann (*Angew. Chem.*, 1980, 92, 129) y está ganando continuamente importancia en la síntesis orgánica porque es menos tóxico y más seguro en comparación con otros agentes de condensación habituales, tales como DCC.

10

El reactivo no da ningún subproducto insoluble en agua. T3P se utiliza como solución al 50% en acetato de etilo en el procedimiento de la presente invención y no necesita el aislamiento de la hidrazina-carbotiamida intermedia. Del mismo modo, T3P está disponible en solución al 50% en DMF (dimetilformamida) y se puede emplear en el proceso de la presente invención.

El procedimiento de la presente invención puede representarse con más detalle de la siguiente manera:



15

El material de partida, el ácido carboxílico heterocíclico, disponibles generalmente en el mercado o que se puede preparar por métodos conocidos en la bibliografía, en una cantidad de 1 equivalente puede disolverse convenientemente en el disolvente apropiado (por ejemplo dimetilformamida; acetato de etilo; acetonitrilo y tetrahidrofurano y otro disolvente aprótico polar) y se trató con un ligero exceso de derivados de 3-tiosemicarbazida (1,10 eq.), tal como un 4-metil derivado. A continuación, se añade a T.A una base orgánica (p. ej. trietilamina, diisopropiletilamina y, posiblemente, otras aminas alifáticas o aromáticas).

20

A continuación puede añadirse gota a gota anhídrido cíclico n-propano fosfónico (50% p/p en acetato de etilo) a una temperatura que va de 0 a 40 grados. En caso de que la adición se haga a aproximadamente 0°C, la temperatura se mantiene a continuación, inferior a 15°C durante 20-60 minutos. Después, la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 2-16 horas.

25

La mezcla se diluye a continuación con una solución acuosa de una base inorgánica adecuada hasta que se alcanzó un pH básico. La base adecuada puede seleccionarse entre: carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La mezcla bifásica resultante (cuando se observa) se deja separar a continuación y la capa orgánica superior se desecha. La capa acuosa se calienta a continuación a 50-90°C (temperatura interna) durante media hora a varias horas hasta el término de la reacción.

Después de enfriar a 20°C, un ácido mineral adecuado, (p. ej. HCl al 37%) a continuación se añade lentamente para ajustar el pH según sea necesario. (4 a 8).

La suspensión se agita a continuación, generalmente, durante 2-16 horas, a continuación se filtró el sólido, se lavó con agua pura y se secó en una estufa de vacío a 40-60°C hasta sequedad. El producto final se aísla de la mezcla acuosa no contaminada por derivados de fósforo.

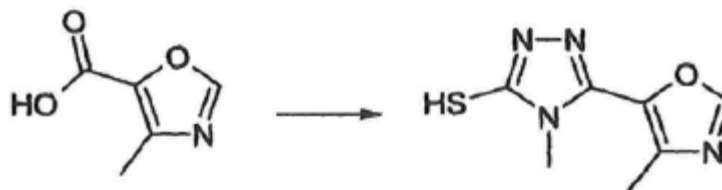
### Ejemplos

En los ejemplos a menos que se indique lo contrario:

Todas las temperaturas están en °C. Los espectros infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los compuestos se analizaron por infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en un espectro de masas operado en modo de ionización por electroatomización positiva (ES<sup>+</sup>). Se registraron espectros de resonancia magnética de protón (RMN <sup>1</sup>H) a 400 MHz, los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo (δ) en Me<sub>4</sub>Si, usado como patrón interno, y se asignan como singletes (s), singletes anchos (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m). La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Las siguientes abreviaturas se usan en el texto: T3P = anhídrido cíclico n-propano fosfónico, EtOAc = acetato de etilo, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina.

#### Ejemplo 1

Preparación de 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona



Se disolvió ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico (disponible en el comercio) (12,9 g, 101,5 mmol) en DMF (60 ml) y se trató con 4-metil-3-tiosemicarbazida (11,61 g, 1,10 eq). A continuación, se añadió DIPEA (31,0 ml, 1,75 eq) a 20°C. Bajo enfriamiento en baño de hielo, se añadió gota a gota T3P al 50% p/p en EtOAc (90 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 15°C durante 20 minutos. Después, la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 6 horas.

La mezcla se diluyó con NaOH 4 M (120,0 ml). La mezcla bifásica resultante se dejó separar y la capa orgánica superior se desechó. La capa acuosa (pH = 8) se ajustó a pH = 11 con NaOH 4 M adicional (60 ml) y después se calentó a 70°C (temperatura interna) durante 30 min. Después de enfriar durante la noche, se añadió lentamente HCl al 37% hasta que se alcanzó pH = 5.

La suspensión se agitó durante 8 horas, a continuación, el sólido se filtró y se lavó con agua (60 ml), y se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche.

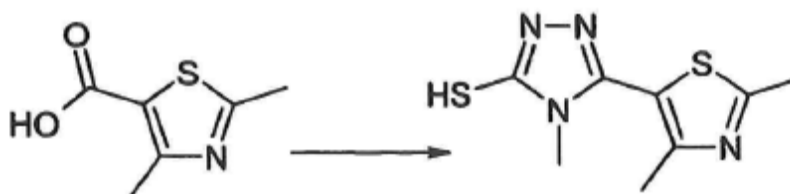
Rendimiento: 10,48 g, 53,4 mmol, 53% del teórico

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, δ ppm): 14,11 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

MH<sup>+</sup> = 197

#### Ejemplo 2

Preparación de 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona



Ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico (disponible en el mercado) (5 g, 31,8 mmol) y 4-metil-3-tiosemicarbazida (3,68 g, 1,10 eq) se disolvieron en DMF (15 ml). A continuación se añadió DIPEA (10,0 ml, 1,80 eq) a 20°C. Bajo enfriamiento con baño de hielo, se añadió gota a gota T3P al 50% p/p en EtOAc (35 ml, 1,50 eq), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla resultante se agitó a continuación a 20°C durante 2 h.

La mezcla se diluyó con agua (20 ml), después se añadió NaOH 4 M (20,0 ml). La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se calentó a 70°C (temperatura interna) durante 90 min. Después de enfriar a 50°C, se añadió lentamente HCl al 37% hasta que se alcanzó un pH = 6,5.

La suspensión se enfrió a 5°C y el sólido se filtró y se lavó con agua, y después se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche.

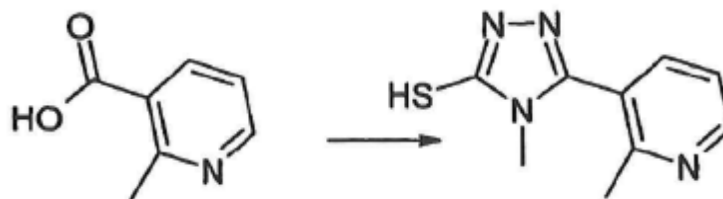
Rendimiento: 5,45 g, 24,4 mmol, 77% del teórico

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz,  $\delta$  ppm): 14,02 (bs, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

$\text{MH}^+ = 227$

Ejemplo 3

Preparación de 4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona



Ácido 2-metilnicotínico (disponible en el mercado) (5 g, 36,5 mmol) y 4-metil-3-tiosemicarbazida (4,22 g, 1,10 eq) se disolvieron en EtOAc (15 ml). A continuación, se añadió DIPEA (14,5 ml, 2,28 eq) a 20°C. Bajo enfriamiento con baño de hielo, se añadió gota a gota T3P al 50% p/p en EtOAc (32,5 ml, 1,50 eq), manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. La mezcla resultante se agitó a continuación a 20°C durante 90 min. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), después se añadió NaOH 4 M (18,5 ml). La capa orgánica se desechó y la capa acuosa restante se calentó a 70°C (temperatura interna) durante 2 h 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se obtuvo una suspensión, que tenía un pH de aproximadamente 7,5 a 8,0.

Se añadió lentamente HCl al 37% hasta que se alcanzó un pH = 5.

Se filtró el sólido y luego se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche.

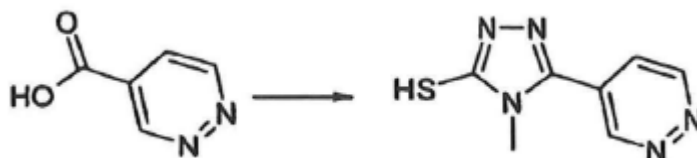
Rendimiento: 7,04 g, 34,1 mmol, 93% del teórico

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz,  $\delta$  ppm): 14,01 (bs, 1H), 8,66 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

$\text{MH}^+ = 207$

Ejemplo 4

Preparación de 4-metil-5-(4-piridazinilo)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona



Se disolvieron en DMF (15 ml) ácido 4-piridazincarboxílico (disponible en el mercado) (5 g, 40,3 mmol) y 4-metil-3-tiosemicarbazida (4,66 g, 1,10 eq). A continuación se añadió DIPEA (12,5 ml, 1,78 eq) a 20°C. Bajo enfriamiento con baño de hielo, se añadió T3P p/p en EtOAc (36 ml, 1,50 eq) 50% gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla resultante se agitó a continuación a 20°C durante 30 min.

La mezcla se diluyó con agua (20 ml), a continuación se añadió NaOH 4 M (20,0 ml). La capa orgánica se desechó y la fase acuosa restante se calentó a 70°C (temperatura interna) durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se obtuvo una suspensión, que tenía un pH de aproximadamente 7,5 a 8,0. Se añadió lentamente HCl al 37% hasta que se alcanzó pH = 5.

El sólido se filtró y se lavó con agua (3 veces con 20 ml), y a continuación se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche.

Rendimiento: 6,37 g, 33,0 mmol, 82% del teórico

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 600 MHz,  $\delta$  ppm): 14,29 (bs, 1H), 9,58 (d, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 3,64 (s, 3H)

$\text{MH}^+ = 194$

## Ejemplo 5

Preparación de 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona



Se disolvió 4-metil-3-tiosemicarbazida (4,5 g, 42,8 mmol) en DMF (12,5 ml, 2,5 vol) con agitación. Se añadieron ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico disponible en el mercado (5 g, 35,4 mmol) y DIPEA (15,5 ml, 89 mmol). La mezcla se enfrió a 5°C con un baño de agua con hielo y se añadió gota a gota una solución de T3P al 50% p/p en acetato de etilo (45,5 ml, 76,4 mmol) en 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Al final de la adición, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con 22,5 ml de agua y 22,5 ml de una solución de NaOH al 32% p/p en agitación (pH final = 12). Después de la separación, se descartó la capa orgánica superior, mientras que la fase acuosa se calentó a 70°C (65°C interna). El pH de la mezcla se comprobó durante este tiempo y el pH se ajustó a 12 si era necesario. El calentamiento se mantuvo durante un total de 3 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 2,5 ml de una solución de HCl al 37% p/p hasta que el pH era 8. Comenzó a precipitar un sólido y la suspensión se agitó durante la noche.

La mezcla se filtró, la torta se lavó con 22,5 ml de agua y el sólido recogido se secó en la estufa de vacío a 40°C durante 5 horas.

Rendimiento 4,28 g; 57% del valor teórico

RMN <sup>1</sup>H

600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: 2,26 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,59 (3H, s), 14,07 (1H, bs)

MH<sup>+</sup> [211]

## Ejemplo 6

Preparación de un derivado de 4-metil-5-(4-piridazinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona: 4-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridazina



4-metil-5-(4-piridazinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (5 g; 1 eq, 0,026 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> de 325 mesh (1,2 eq, 4,3 g) se pusieron en suspensión en una mezcla de acetona (17,5ml) y metanol (7,5ml). La suspensión se calentó a 40°C y se añadió 1-bromo-3-cloropropano (1,1 eq, 2,8ml) de una vez. La suspensión se agitó a 40°C durante 3 h, y a continuación se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (25 ml) y la mezcla se destiló hasta cerca de 20 ml. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (15ml de cada uno). La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; se filtró y se destiló hasta cerca de 20 ml. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente en agitación durante 30 minutos y se agitó 30 minutos más. Durante este tiempo, parte del producto se disgregó en la solución. Se añadió gota a gota heptano (40 ml) durante 30 minutos y la suspensión resultante se agitó durante al menos 6 horas. La suspensión se filtró y la torta se lavó con una mezcla de EtOAc/heptano 1/2 (15 ml). El compuesto del título 4-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridazina, se secó en la estufa a 40°C hasta conseguir peso constante.

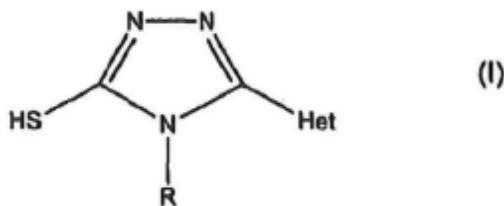
Rendimiento: 61% del teórico, 4,27 g

MS [MH]<sup>+</sup> 270

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz, δ ppm) 9,61 (dd, 1H), 9,43 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1 H), 3,78 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 2,17 (m, 2H)

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de triazol de fórmula (I)



en la que

5 Het significa arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos J seleccionados de:

halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>1</sub>, nitro, hidroxilo, -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, ciano;

R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> o -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

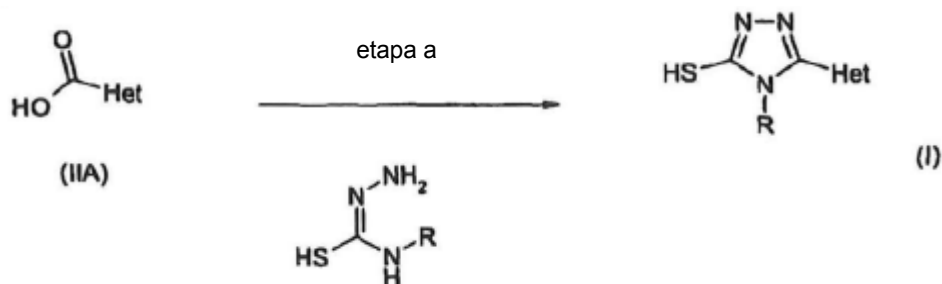
10 R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, bencilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 4 grupos J;

según el siguiente esquema 1:

Esquema 1



en el que

etapa a significa una reacción en condiciones básicas de los compuestos (IIA) con derivados de 3-tiosemicarbazida, seguida de un tratamiento con una base inorgánica y anhídrido cíclico n-propano fosfónico y por último ajuste final del pH con ácidos inorgánicos para dar compuestos de fórmula (II).

20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el derivado de triazol de fórmula (I), Het sustituido es 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo y R es metilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el derivado de triazol de fórmula (I), Het sustituido es 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo y R es metilo.

25 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el derivado de triazol de fórmula (I), Het sustituido es 2-metil-3-piridinilo y R es metilo.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el derivado de triazol de fórmula (I), Het no sustituido es 4-piridazinilo y R es metilo.

6. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que en el derivado de triazol de fórmula (I), Het sustituido es 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-ilo y R es metilo.