

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 497**

51 Int. Cl.:

C07D 249/06 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2007 E 07847122 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2097394**

54 Título: **Derivados de 1,2,4-triazol como inhibidores del receptor sigma**

30 Prioridad:

10.11.2006 EP 06380291

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

08.04.2014

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
AVDA. MARE DE DÉU DE MONTSERRAT 221
08041 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**JAGEROVIC, NADINE;
CUMELLA-MONTÁNCHÉZ, JOSÉ MARÍA;
GOYA-LAZA, MARÍA PILAR;
DORDAL ZUERAS, ALBERTO y
CUBERES-ALTISENT, MARÍA ROSA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 453 497 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

Derivados de 1,2,4-triazol como inhibidores del receptor sigma

La presente invención se refiere al uso de compuestos que tienen actividad farmacológica frente al receptor sigma, y más particularmente a algunos derivados de 1,2,4-triazol, a procedimientos de preparación de tales compuestos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha favorecido en gran medida en los últimos años por el mejor conocimiento de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con las enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opioides. Se han encontrado pruebas a partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, de que los ligandos de los receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y los trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y en las perturbaciones motoras asociadas con el corea de Huntington, o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al. Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado de que el ligando conocido del receptor sigma rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen una afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opioides, tales como el (+)SKF 10047, (+)ciclazocina, y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como el haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse mediante isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoadictivos. SKF 10047 tiene una afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1), y tiene una afinidad micromolar por el sitio sigma (σ -2). Haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta a neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al. Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han insinuado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Los fármacos que se ha informado que son ligandos sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino han sugerido una posibilidad de que puedan servir como enlace entre los tres sistemas.

En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Por tanto, la técnica anterior describe diferentes ligandos del receptor sigma.

La solicitud de patente internacional número WO 91/09594 describe genéricamente una amplia clase de ligandos del receptor sigma, de los que algunos son compuestos de 4-fenilpiperidina, -tetrahidro-piridina o -piperazina que tienen un sustituyente arilo o heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo o alcoxialquilo opcionalmente sustituido en el átomo de N del anillo.

Con respecto a la estructura química de los compuestos descritos en la presente solicitud de patente, debe subrayarse que el sistema de anillo de 1,2,4-triazol ha sido objeto de investigaciones considerables debido principalmente a las propiedades farmacológicas mostradas por algunos de sus derivados y también por su utilidad en la química orgánica sintética. Informes recientes han tratado con derivados de 1,2,4-triazoles como antagonistas de oxitocina (documento WO2006/092731) y también como inhibidores de la enzima MPO (documento WO2004/096781). También se han descrito 1,2,4-triazoles como agentes útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos debido a su actividad de receptor CB1 (documento WO2005/039550), para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, tales como esclerosis o artritis reumatoide (documento WO03/092681) y también para la prevención de trastornos urológicos ya que actúan como agonistas de GABA_B (documento WO2005/039569). Además, algunos 3-hidroxi-1,5-diaril-[1,2,4-triazoles] han mostrado una actividad antiinflamatoria significativa (Archiv. Der Pharmazie, 1990, 323(4), 221-223).

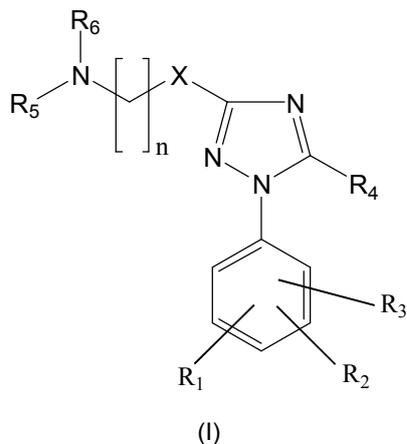
Sin embargo, ninguno de estos documentos sugiere el efecto de estos compuestos sobre el receptor sigma.

Todavía existe la necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica frente al receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos y que tengan buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Sumario de la invención

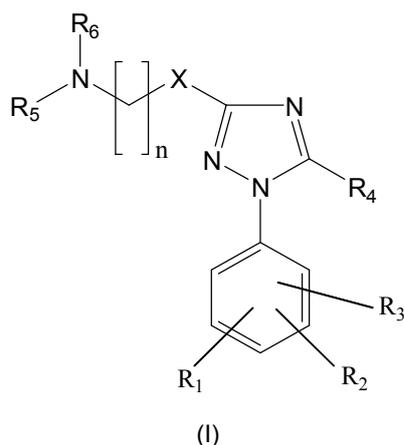
Ahora se ha descubierto una familia de derivados de triazol estructuralmente diferenciados que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma 1. Los compuestos de la invención presentan un grupo 1,2,4-triazol que se caracteriza por la sustitución en la posición 3 de una cadena de alquilo que termina en un sustituyente de tipo amina.

En un aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

- 5 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo C_1 - C_6 ;
- R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo;
- 10 R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1 - C_6 o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;
- X se selecciona de $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ y O ; y
- n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,
- o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o enfermedad mediado por el receptor sigma 1.
- 15 En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular
- 20 isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.
- En una realización más preferida, el medicamento es para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia e/o hiperalgesia.
- 25 En otra realización particular, el compuesto de fórmula (I) se utiliza como herramienta farmacológica, como ansiolítico o como inmunosupresor.
- Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el receptor sigma-1.
- En un segundo aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo C_1-C_6 ;
- R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;
- 10 R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1-C_6 o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;
- X se selecciona de $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ y O ; y
- n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,
- o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
- con la condición de que
- 15 R_4 no es ciclopropilo; y
- cuando R_4 es hidrógeno, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 no es hidrógeno.
- En una realización preferida, al menos uno de R_1 a R_3 es hidrógeno. En otra realización preferida, dos de R_1 a R_3 son hidrógeno o halógeno, siendo el último preferiblemente cloro.
- En otra realización, R_4 es preferiblemente un alquilo C_1-C_6 , más preferiblemente es metilo.
- 20 En una realización R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1-C_6 , más preferiblemente etilo o isopropilo.
- En otra realización R_5 y R_6 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente seleccionado de pirrolidina, piperidina, azepano y morfolina.
- Además, en una realización preferida n es 1, 2, 3, 4 o 5.
- 25 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco o solvato del mismo que comprende la alquilación del correspondiente 5-alkil-1-aryl-1H-1,2,4-triazol-3-yl/ol de fórmula (II) con un agente de alquilación.
- En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal, isómero, profármaco o solvato del mismo que comprende la reacción del compuesto de fórmula (V) con una amina NHR_5R_6 , en la que R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1-C_6 o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido.
- 30 En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto intermedio de fórmula (V).
- Finalmente, en otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se definió anteriormente o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 Las preferencias y realizaciones mencionadas anteriormente pueden combinarse para dar compuestos o usos

preferidos adicionales.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos típicos de esta invención inhiben de manera eficaz y selectiva el receptor sigma 1.

En la presente descripción, los siguientes términos tienen el significado indicado:

5 “Alquilo C₁-C₆” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

10 “Alcoxilo C₁-C₆” se refiere a un radical de fórmula OR en la que R es un radical alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

15 “Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está completamente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, tal como ciclopentilo, ciclohexilo, etc. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, se pretende que el término “cicloalquilo” incluya radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, etc.

20 “Heteroarilo” se refiere a un radical de anillo de 3 a 8 miembros estable sustituido o no sustituido que está parcialmente insaturado o es aromático y que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 7 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5, 6 o 7 miembros con uno o más heteroátomos, siempre que al menos uno de los heteroátomos sea nitrógeno. Adicionalmente, el heteroarilo también puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas cíclicos condensados. Ejemplos de dichos heteroarilos incluyen, pero no se limitan a bencimidazol, benzotiazol, isotiazol, imidazol, indol, purina, quinolina, tiadiazol, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

25 “Heterociclilo” se refiere a un radical cíclico de 3 a 8 miembros estable sustituido o no sustituido que está completamente saturado y que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 7 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5, 6 o 7 miembros con uno o más heteroátomos, siempre que al menos uno de los heteroátomos sea nitrógeno. Adicionalmente, el heterociclilo también puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a azepina, piperidina, piperazina, morfolina, etc.

35 Los grupos heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

40 “Halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

Los derivados de 1,2,4-triazol utilizados en la presente invención se distinguen por un amplio espectro de efectos beneficiosos, mientras que al mismo tiempo muestran relativamente pocos efectos no deseados, es decir, efectos que no contribuyen positivamente o incluso interfieren con el bienestar del paciente.

45 Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por receptor sigma 1, procedimiento que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo. Entre las enfermedades mediadas por sigma 1 que pueden tratarse o prevenirse están la diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migrañas, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas
50 incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación, enfermedades autoinmunitarias, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia e/o hiperalgesia. Los compuestos de la invención también pueden emplearse como
55 herramienta farmacológica o como ansiolítico o inmunosupresor.

En una realización de la invención, se prefiere que en el compuesto de fórmula (I) utilizado en la presente invención, al menos uno de R₁ a R₃ sea hidrógeno. En otra realización, se prefiere que dos de R₁ a R₃ sean hidrógeno o halógeno, siendo el último preferiblemente cloro.

En otra realización, R₄ es preferiblemente un alquilo inferior, más preferiblemente es metilo.

- 5 En una realización R₅ y R₆ son independientemente un alquilo inferior, más preferiblemente etilo o isopropilo.

En otra realización R₅ y R₆ forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente seleccionado de pirrolidina, piperidina, azepano y morfolina.

Además, en una realización preferida, n es 1, 2, 3, 4 o 5.

Compuestos preferidos de fórmula I son los siguientes:

- 10 - 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]etil}morfolina;
 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil}piperidina;
 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil}pirrolidina;
 - 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]-*N,N*-diisopropiletanamina;
 - 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]-*N,N*-dietiletanamina;
- 15 - 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]azepano;
 - 4-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]morfolina;
 - 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)propil]pirrolidina;
 - 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]-4-fenilpiperidina;
 - 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]-4-fenilpiperidina;
- 20 - 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]morfolina;
 - 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]piperidina;
 - 4-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]morfolina;
 - 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]pirrolidina;
 - 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]pirrolidina;
- 25 - 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)-etil]-morfolina;
 - 2-[1-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)-*N,N*-diisopropiletanamina];
 - 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)butil]-4-fenilpiperidina;
 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonyl]etil}pirrolidina;
 - 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl]-*N,N*-dietiletanamina;
- 30 - 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl)-butil]morfolina;
 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi]etil}piperidina;
 - 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi]-*N,N*-dietiletanamina;
 - 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]pirrolidina;
 - 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina;
- 35 - 2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)-*N,N*-dietiletanamina;
 - 1-[2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]pirrolidina;
 - 4-[2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina;
 - 1-[2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]piperidina;

- 4-[4-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)butil]morfolina;
- 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-4-metilpiperidina;
- 4-[2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolina;
- 4-[2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolina;
- 5 - N-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-N,N-diisopropilpropan-2-amina;
- 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] piperidina;
- 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolina;
- 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] pirrolidina;
- 2-[1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietiletanamina;
- 10 - 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietilbutan-1-amina;
- 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)butil] piperidina;
- 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)butil] pirrolidina;
- 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil]-N,N-dietiletanamina;
- 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil] pirrolidina;
- 15 - 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil] morfolina;
- 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil]-N,N-dietilamina;
- 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil] pirrolidina
- 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil]-N,N-diisopropilamina;
- 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil]-N,N-dietilamina;

20 o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Adicionalmente en otra realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula I es una sal oxálica del mismo.

Sales preferidas de los compuestos de fórmula I son las siguientes:

- oxalato de 4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolina;
- oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]piperidina;
- 25 - oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]pirrolidina;
- oxalato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]-N,N-diisopropiletanamina;
- oxalato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]-N,N-dietiletanamina;
- oxalato de 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]azepano;
- oxalato de 4-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]morfolina;
- 30 - oxalato de 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)propil]pirrolidina;
- oxalato de 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]-4-fenilpiperidina;
- oxalato de 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]-4-fenilpiperidina;
- oxalato de 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]morfolina;
- oxalato de 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]piperidina;
- 35 - oxalato de 4-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]morfolina;
- oxalato de 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]pirrolidina;
- oxalato de 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina;

- clorhidrato de 4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]etil]morfolina.
- oxalato de 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-4-metil piperidinio;
- oxalato de 4-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolinio;
- oxalato de 4-[2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolinio;
- 5 - oxalato de N-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-N,N-diisopropilpropan-2-aminio;
- oxalato de 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]piperidinio;
- oxalato de 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolinio;
- oxalato de 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]pirrolidinio;
- oxalato de 2-[1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietiletanaminio.

10 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, están dentro del alcance de la presente invención compuestos que tienen las estructuras presentes excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C o un nitrógeno enriquecido en ¹⁵N.

15 El término “sales, isómeros, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, isómero, solvato, profármaco o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, al administrarlo a un destinatario puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención ya que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La
20 preparación de sales, isómeros, solvatos, profármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto original que contiene un resto básico mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base libre
25 de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato,
30 metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

Derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto original a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático)
35 con respecto a la especie original.

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula I está dentro del alcance de la invención. El término “profármaco” se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados se le ocurrirán fácilmente a los expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los
40 presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos, y amidas.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables.
45 En una realización particular, el solvato es un hidrato.

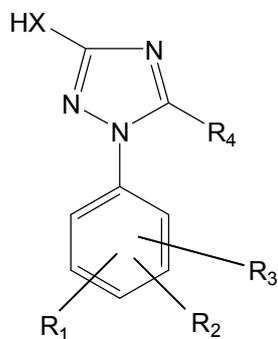
Los compuestos de fórmula I, sus sales, isómeros, profármacos o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se quiere decir, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes, y que no incluye materiales considerados tóxicos en niveles de dosis normales.
50 Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida es superior al 95% del compuesto de fórmula I, o de sus sales, isómeros, solvatos o profármacos.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula I descrita anteriormente pueden incluir

enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) definida anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante la alquilación del correspondiente 5-alkil-1-aryl-1H-1,2,4-triazol-3-thiol/ol de fórmula (II):

5



(II)

con un agente de alquilación,

en la que:

- 10 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo C_1-C_6 ;

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

X es O o S,

- 15 con la condición de que:

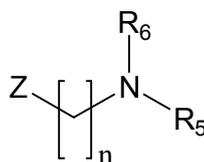
R_4 no es ciclopropilo; y

cuando R_4 es hidrógeno, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 no es hidrógeno,

Esta reacción de alquilación tiene lugar preferiblemente en presencia de una base, tal como por ejemplo un carbonato, y utilizando un disolvente prático tal como un alcohol inferior, por ejemplo metanol.

- 20 El compuesto 5-alkil-1-aryl-1H-1,2,4-triazol-3-thiol/ol de fórmula (II) puede obtenerse mediante cicloadición de semicarbazidas según el procedimiento publicado en *Arch. Pharm.* (1990), 323, 221-223.

En una realización particular de la invención, el agente de alquilación es un compuesto de fórmula (III):



(III)

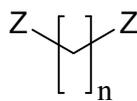
- 25 en la que

Z es un halógeno,

R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1-C_6 o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, y

n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

- 30 En otra realización de la invención, el agente de alquilación es un compuesto de fórmula (IV):

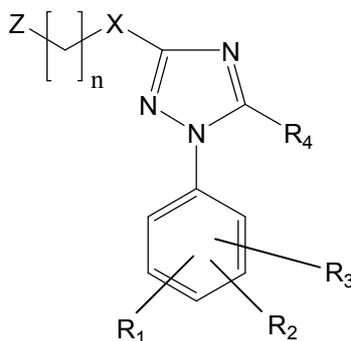


(IV)

en la que Z y n son tal como se definieron anteriormente.

- 5 En este último caso, se requiere una etapa adicional para obtener el compuesto de fórmula (I) en la que el compuesto obtenido tras la reacción de alquilación se hace reaccionar con una amina NHR_5R_6 , en la que R_5 y R_6 son tal como se definieron anteriormente.

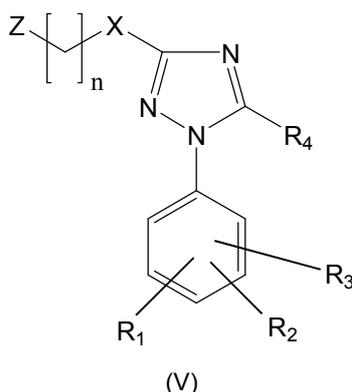
En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende la reacción del compuesto de fórmula (V):



(V)

- 10 en la que:
- R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , NHCONR^c , NHSO_2R^d , COOH , COOR^e , en los que R^a es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- 15 R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo;
- X es O o S.
- Z es un halógeno;
- n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,
- con la condición de que:
- 20 R_4 no es ciclopropilo; y
- cuando R_4 es hidrógeno, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 no es hidrógeno,
- con una amina NHR_5R_6 , en la que R_5 y R_6 son independientemente un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) en los que X es $-\text{SO}-$ o $-\text{SO}_2-$ pueden obtenerse mediante la oxidación del correspondiente 3-(alquiltio)-1H-1,2,4-triazol preparado según cualquiera de las reacciones descritas anteriormente, mediante procedimientos conocidos por un experto. Por ejemplo, la reacción de oxidación puede llevarse a cabo utilizando Oxone® como agente oxidante.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto intermedio de fórmula (V):



en la que:

5 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo C_1 - C_6 ;

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo;

X es O o S.

Z es un halógeno;

10 n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

con la condición de que:

R_4 no es ciclopropilo; y

cuando R_4 es hidrógeno, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 no es hidrógeno.

15 Los productos de reacción obtenidos pueden, si se desea, purificarse mediante procedimientos convencionales, tales como cristalización, cromatografía y trituración. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución.

20 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyendo tal forma en una composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos de disolvente e iones adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención abarque todas las formas de ese tipo.

25 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente, adyuvante, o vehículo, farmacéuticamente aceptable para su administración a un paciente.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

30 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, o bien sólida o bien líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo almíbar, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

40 Las composiciones sólidas orales pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de mezclado, relleno o preparación de comprimidos. Pueden utilizarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el principio activo por todas esas composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse opcionalmente según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar adaptadas para su administración parenteral, tal como productos liofilizados, suspensiones o disoluciones estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden utilizarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes de tamponamiento o tensioactivos.

5 Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos habituales tales como los descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas Española y de los EE.UU. y textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales, y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la conveniencia para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades que van a tratarse.

10 Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que está tratándose y el peso del paciente. Sin embargo, los principios activos se administrarán normalmente una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales normales en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

15 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden utilizarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Los siguientes ejemplos se facilitan sólo como ilustración adicional de la invención, no deben tomarse como una definición de los límites de la invención.

Ejemplos

20 **Ejemplo 1. Síntesis de oxalato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]etil}morfolina (compuesto 1)**

A. Síntesis de 3,4-diclorofeniltiosemicarbazida

25 Se disolvió una mezcla de 3,4-diclorofenilhidrazina (18,8 mmol) y tiocianato de potasio (55,7 mmol) en agua (1 l) y se calentó durante 17 horas. Tras enfriar el producto se filtró el sólido y se secó a vacío para dar 3,4-diclorofeniltiosemicarbazida (4,20 g, rendimiento = 95%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 9,37 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,37 (d, J = 2,52 Hz, 1H); 6,60 (dd, J = 8,67 Hz, J = 2,5 Hz, 1H) ppm. EM (ES^+) m/z = 236 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

B. Síntesis de 1-acetil-3,4-(diclorofenil)tiosemicarbazida

30 Se disolvió 3,4-diclorofeniltiosemicarbazida (2,1 mmol) en EtOAc (200 ml) bajo nitrógeno y se calentó hasta reflujo. Tras enfriar a temperatura ambiente se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,23 ml, 3,2 mmol). Se dejó la reacción con agitación durante 16 h. Luego se evaporó el disolvente a vacío y se secó a vacío el sólido rosa pálido formado para dar 1-acetil-3,4-(diclorofenil)tiosemicarbazida (0,369 g, rendimiento = 63%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 10,42 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,4 Hz); 2,48 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 279 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

35 C. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

40 Se disolvió 1-acetil-3,4-(diclorofenil)tiosemicarbazida (36 mmol) en metanol (2 l). Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de sodio 0,5 M con un 25% de metanol hasta pH 9. Tras 45 min. de agitación a temperatura ambiente se añadió gota a gota una disolución de ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. Se filtró el sólido naranja pálido formado en la mezcla y se secó a vacío para dar 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (5,99 g, rendimiento = 60 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 13,99 (s, 1H); 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H); 2,49 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 260 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

D. Síntesis de oxalato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]etil}morfolina

45 Se disolvió 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (0,4 mmol) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio en agua hasta pH 9. Tras 15 min. con agitación se añadió una disolución de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,4 mmol) en agua (20 ml). Se dejó la reacción con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el metanol y tras extracción con CH_2Cl_2 se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, luego se evaporó y finalmente se purificó mediante columna cromatográfica para dar un aceite naranja oscuro. Se disolvió el producto purificado en éter (20 ml) y se mezcló con una disolución de ácido oxálico (0,31 mmol) en EtOAc (5 ml) para dar oxalato de 4-(2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil}morfolina (0,147 g, rendimiento = 84%) como un precipitado blanco que se separó por filtración y se secó a vacío. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 4H); 3,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,983 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,78 (s a, 4H); 2,47 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 373 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (463,0) calc. C 44,07%; H 4,35%; N 12,09%; S = 6,92%; hallado C 43,79%; H 4,60%; N 11,87%; S = 6,75%.

50

Los ejemplos 2-6 se han preparado tal como se describió para el ejemplo 1 utilizando en la parte D las correspondientes 2-cloroetilaminas.

Ejemplo 2

Oxalato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil}piperidina (compuesto 2)

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,48 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,25 (m, 2H); 3,14 (m, 2H); 2,95 (m, 4H); 2,31 (s, 3H); 1,54 (m, 4H); 1,33 (m, 2H). EM (ES⁺) m/z = 371 (100%) [M+H]⁺. C₁₈H₂₂Cl₂N₄O₄S (461) calc. C 46,86%; H 4,81%; N 12,41%; S 6,95%; hallado C 46,38%; H 4,73%; N 11,78%; S 6,69%.

Ejemplo 3

- 10 Oxalato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil}pirrolidina (compuesto 3)

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,7 Hz, 1H); 3,44 (s a, 4H); 3,29 (s a, 4H); 2,51 (s, 3H); 1,92 (s a, 4H). EM (ES⁺) m/z = 357 (100%) [M+H]⁺. C₁₇H₂₀Cl₂N₄O₄S (447) calc. C 45,64%; H 4,51%; N 12,52%; S 7,17%; hallado C 45,23%; H 4,48%; N 11,97%; S 6,78%

- 15 Ejemplo 4

Oxalato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]-*N,N*-diisopropiletanamina (compuesto 4)

- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 2,4 Hz, 1H); 3,68 (m, 2H); 3,40 (m, 4H); 2,50 (s, 3H); 1,31 (m, 12H); 2,50 (s, 3H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 387 (100%) [M+H]⁺. 2[C₁₉H₂₆Cl₂N₄O₄S].3CO₄H₂ (1044,85) calc. C 45,98%; H 5,21%; N 10,72%; S 6,14%. hallado C 45,89%; H 5,05%; N 10,79%; S 6,05%.

Ejemplo 5

Oxalato de 2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)-*N,N*-dietiletanamina (compuesto 5)

- 25 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,38 (q, J = 6,9 Hz, 4H); 3,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 2,51 (s, 3H); 1,21 (m, 2H); 1,09 (t, J = 6,9 Hz 6H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 359 (100%) [M+H]⁺. C₁₇H₂₂Cl₂N₄O₄S (449,35). calc. C 45,44%; H 4,93%; N 12,47%; S 7,14%. hallado C 45,08%; H 4,85%; N 12,42%; S 7,01%.

Ejemplo 6

Oxalato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil}azepano (compuesto 6)

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,38 (m, 4H); 3,21 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 2,49 (s, 3H); 1,76 (s a, 4H); 1,58 (s a, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 385 (100%) [M+H]⁺. C₁₉H₂₄Cl₂N₄O₄S (475,39) calc. C 48,00%; H 5,09%; N 11,79%; S 6,74%. hallado C 47,77%; H 5,19%; N 11,61%; S 6,58%.

Ejemplo 7

Oxalato de 4-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)propil]morfolina (compuesto 7)

- 35 A. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol

Este producto se preparó siguiendo las etapas A a C del ejemplo 1.

- B. Síntesis de 3-(3-bromopropiltio)-1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol

- 40 Se disolvió 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (5,7 mmol) en metanol (1 l) calentando con agitación. Se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio en agua (30 ml) hasta pH 9. Tras 15 min. con agitación, se añadió 1,3-dibromopropano (2,94 ml, 28 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 40 min. Luego se evaporó el disolvente y se purificó el producto mediante columna cromatográfica utilizando EtOAc para dar 3-(3-bromopropiltio)-1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol (1,58 g, rendimiento = 72%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ : 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,54 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,32 (m, 2H) ppm.

- 45 C. Síntesis de oxalato de 4-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)propil]morfolina

Se disolvió morfolina (1,3 mmol, 0,011 ml) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio en agua (20 ml) hasta pH 9. Se agitó la mezcla durante 15 min. Luego se añadió

una disolución de 3-(3-bromopropil)-1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol (1,31 mmol) en metanol (300 ml) y se calentó la mezcla hasta reflujo durante la noche. Se evaporó el metanol y se extrajo la disolución acuosa con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, luego se evaporó y finalmente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando MeOH al 10% / EtOAc para dar 3-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]propil]morfolina como un aceite amarillo. Se disolvió el producto purificado en éter (30 ml) y se mezcló con una disolución de ácido oxálico (0,05 g) en EtOAc (5 ml) para dar oxalato de 4-3-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]propil]morfolina (0,23 g, rendimiento 37%) como un precipitado blanco que se filtró y se secó en un sistema de vacío. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,93 (d, J= 2,2 Hz, 1H); 7,82 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,613 (dd, J= 2,2 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 3,71 (s a, 4H); 3,133 (t, J= 6,9 Hz, 2H); 2,92 (s a, 6H); 2,48 (s, 3H); 2,02 (m, 2H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 387 (100%) [M+H]⁺. C₁₈H₂₂Cl₂N₄O₅S (477,36) calc. C 45,29%; H 4,65%; N 11,74%; S 6,72%. hallado C 45,31%; H 4,61%; N 11,93%; S 6,59%.

Los ejemplos 8-14 se han preparado tal como se describió para el ejemplo 7 utilizando en la parte B los correspondientes dibromoalcanos y en la parte C las correspondientes aminas.

Ejemplo 8

15 Oxalato de 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]pirrolidina (compuesto 8)

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,93 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 7,82 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,62 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 3,17 (m, 8H); 2,48 (s, 3H); 2,07 (m, 2H); 1,89 (s a, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 372 (100%) [M+H]⁺. C₁₈H₂₂Cl₂N₄O₄S (461,36) calc. C 46,86%; H 4,81%; N 12,14%; S 6,95%. hallado C 46,96%; H 4,70%; N 12,31%; S 6,85%.

20 Ejemplo 9

Oxalato de 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]-4-fenilpiperidina (compuesto 9)

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,94 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 7,83 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,62 (dd, J= 2,3 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 3,19 (m, 4H); 2,19 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 2,11 (m, 2H); 1,83 (m, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 461 (100%) [M+H]⁺. C₂₅H₂₈Cl₂N₄O₄S (551,49) calc. C 54,40%; H 5,12%; N 10,16%; S 5,81%. hallado C 54,31%; H 5,03%; N 10,24%; S 5,72%.

Ejemplo 10

Oxalato de 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]-4-fenilpiperidina (compuesto 10)

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,62 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,57 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,28 (m, 4H); 3,18 (t, J= 6,9 Hz, 2H); 3,07 (s a, 1H); 3,03 (s a, 1H); 2,52 (s, 3H); 2,48 (m, 1H); 2,41 (t, J= 7,3 Hz, 2H); 2,03 (s a, 1H); 2,02 (s a, 1H); 1,79 (m, 8H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 475 (100%) [M+H]⁺. C₂₆H₃₀Cl₂N₄O₄S (565,51) calc. C 55,22%; H 5,35%; N 9,91%; S 5,67%. hallado C 55,03%; H 5,50%; N 9,85%; S 5,63%.

Ejemplo 11

Oxalato de 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]morfolina (compuesto 11)

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,92 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,82 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,41 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 3,72 (s a, 4H); 3,11 (s a, 2H); 2,95 (s a, 4H); 2,87 (s a, 2H); 2,48 (s, 3H); 1,71 (s a, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 401 (100%) [M+H]⁺. C₁₉H₂₄Cl₂N₄O₅S (491,39) calc. C 46,44%; H 4,92%; N 11,40%; S 6,53%. hallado C 49,25%; H 5,36%; N 10,78%; S 5,45%.

Ejemplo 12

Oxalato de 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]piperidina (compuesto 12)

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,95 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,83 (d, J= 8,4 Hz, 1H); 7,60 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 3,09 (m, 6H); 2,93 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,68 (s a, 8H); 1,43 (s a, 2H); 1,39 (s a, 2H) EM (ES⁺) m/z = 413 (100%) [M+H]⁺. C₂₁H₂₈Cl₂N₄O₄S (503,44) calc. C 50,10%; H 5,61%; N 11,13%; S 6,37%. hallado C 49,89%; H 5,56%; N 10,97%; S 6,09%.

Ejemplo 13

45 Oxalato de 4-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]morfolina (compuesto 13)

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,92 (d, J= 2,1 Hz, 1H); 7,84 (d, 8,6 Hz, 1H); 7,60 (dd, J= 2,1 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 3,70 (t, J= 4,6 Hz, 4H); 3,13 (t, J= 7,2 Hz, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,42 (t, J= 4,2 Hz, 4H); 2,33 (t, J= 7,5 Hz, 2H); 1,77 (p, J= 7,5 Hz, 2H); 1,49 (m, 4H). EM (ES⁺) m/z = 416 (100%) [M+H]⁺. C₂₀H₂₆Cl₂N₄O₅S (505,42) calc. C 47,53%; H 5,19%; N 11,09%; S 6,34%. hallado C 47,27%; H 5,09%; N 10,98%; S 6,07%.

50 Ejemplo 14

Oxalato de 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]pirrolidina (compuesto 14)

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ: 7,92 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,83 (d, J=, 8,7 Hz, 1H); 7,60 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,7 Hz, 1H); 3,12 (m, 4H); 1,89 (m, 2H); 1,69 (m, 4H); 1,41 (m, 2H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 399 (100%) [M+H]⁺. C₂₀H₂₆Cl₂N₄O₄S (489,42) calc. C 49,08%; H 5,35%; N 11,45%; S 6,55%. hallado C 48,97%; H 5,20%; N 11,25%; S 6,80%.

Ejemplo 15**1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]pirrolidina (compuesto 15)**

Se disolvió una mezcla de oxalato de 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]pirrolidina (0,7 mmol) y Oxone[®] (0,67 mmol) en agua (250 ml) a temperatura ambiente con agitación durante 3 h. Luego se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de potasio 1 M hasta pH 7. Tras la extracción con CH₂Cl₂, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, luego se evaporó y finalmente se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 0-10% / EtOAc para dar 4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)etil)pirrolidina (0,082 g, rendimiento 33%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 7,64 (d, J= 2,5 Hz, 1H); 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 1H); 7,35 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,7 Hz, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,86 (m 1H) 2,60 (s a, 7H) 1,78 (s a, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 373 (100%) [M+H]⁺. C₁₅H₁₈Cl₂N₄OS (372) calc. C 48,26%; H 4,86%; N 15,01%; S 8,59%; hallado C 48,30%; H 4,70%; N 14,81%; S 8,45%.

Los ejemplos 16-18 se han preparado siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 15 utilizando los correspondientes 3-tio-1*H*-1,2,4-triazoles.

Ejemplo 16**4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)-etil]-morfolina (compuesto 16)**

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 7,64 (d, 2,2 Hz, 1H); 7,62 (d, J= 8,3 Hz, 1H); 7,35 (dd, J= 2,3 Hz, J= 8,4 Hz, 1H); 3,68 (t, J= 4,5 Hz, 4H); 3,40 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,77 (m, 1H); 2,60 (s, 3H); 2,57 (m, 4H) ppm. (ES⁺) m/z = 389 (100%) [M+H]⁺. C₁₅H₁₈Cl₂N₄O₂S (389,30) calc. C 46,28%; H 4,66%; N 14,39%; S 8,24%. hallado C 46,03%; H 4,77%; N 14,13%; S 7,65%.

Ejemplo 17**2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil]-*N,N*-diisopropiletanamina (compuesto 17)**

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 7,64 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,62 (d, J= 8,7 Hz, 1H); 7,34 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,7 Hz, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,07 (m, 3H); 2,92 (m, 1H); 2,59 (s, 3H); 1,04 (d, J= 6,6 Hz, 6H); 1,00 (d, J= 6,5 Hz, 6H) ppm. (ES⁺) m/z = 403 (100%) [M+H]⁺. C₁₇H₂₄Cl₂N₄OS (403,37) calc. C 50,62%; H 6,00%; N 13,84%; S 7,95%. hallado C 50,66%; H 5,77%; N 19,83%; S 7,45%.

Ejemplo 18**1-[4-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)butil]-4-fenilpiperidina (compuesto 18)**

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 7,60 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,57 (d, J= 8,7 Hz, 1H); 7,30 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 3,31 (m, 2H); 3,10 (m, 4H) 2,61 (m, 4H); 2,49 (s, 3H); 2,09 (m, 2H); 1,71 (m, 5H) ppm. (ES⁺) m/z = 491 (100%) [M+H]⁺. 2[C₂₄H₂₈Cl₂N₄OS].3H₂O (1037,00) calc. C 53,93%; H 5,85%; N 10,48%; S 6,00%. hallado C 53,82%; H 5,96%; N 10,24%; S 5,60%.

Ejemplo 19**1-[2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonyl]etil]pirrolidina (compuesto 19)**

El ejemplo 19 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 15 haciendo reaccionar oxalato de 4-(2-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil)-pirrolidina (0,67 mmol) con Oxone[®] (1,34 mmol). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 7,65 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 7,63 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,35 (dd, J= 2,3Hz, J= 8,7 Hz, 1H); 3,60 (t, J= 7,2 Hz, 2H); 3,03 (t, J= 7,6, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,50 (s a, 4H); 1,70 (s a, 4H) ppm. (ES⁺) m/z = 389 (100%) [M+H]⁺. C₁₅H₁₈Cl₂N₄O₂S (389,30) calc. C 46,28%; H 4,66%; N 14,34%; S 8,24%. hallado C 46,40%; H 4,74%; N 14,28%; S 7,41%.

Los ejemplos 20 y 21 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 19.

Ejemplo 20**2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonyl]-*N,N*-dietiletanamina (compuesto 20)**

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 7,63 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,63 (J= 8,5 Hz, 1H); 7,34 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,7 Hz, 1H); 3,51 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,49 (q, J = 7,1 Hz, 4H); 0,97 (t, J= 7,1 Hz, 6H) ppm. (ES⁺) m/z = 391

(100%) $[M+H]^+$. $C_{15}H_{20}Cl_2N_4O_2S$ (391,32) calc. C 46,04%; H 5,15%; N 14,32%; S 8,19%. hallado C 46,09%; H 5,25%; N 14,24%; S 8,20%.

Ejemplo 21

4-[4-(1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)-butil]morfolina (compuesto 21)

- 5 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ : 7,65 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,61 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,34 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 4,40 (m, 2H); 3,72 (m, 2H); 3,32 (m, 6H); 3,09 (m, 2H); 2,8 (m, 4H); 2,58 (s, 3H); 2,16 (m, 2H); 1,92 (m, 2H) ppm. (ES^+) $m/z = 433$ (100%) $[M+H]^+$. $C_{17}H_{22}Cl_2N_4O_3 \cdot 2H_2O$ (469,38) calc. C 42,68%; H 5,69%; N 11,71%; S 6,70%. hallado C 42,94%; H 5,44%; N 11,70%; S 6,18%.

Ejemplo 22

10 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi]etil}piperidina (compuesto 22)

A. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ol

Este producto se preparó siguiendo las etapas A a C del ejemplo 1 utilizando cianato de potasio en la etapa A y utilizando etanol como disolvente bajo N_2 a 60 °C en la etapa C.

B. 1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi]etil}piperidina

- 15 Se disolvió 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ol (0,41 mmol) en metanol (150 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de carbonato de potasio en agua (30 ml) hasta pH 9. Tras 15 min. con agitación, se añadió una disolución de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina (0,62 mmol) en agua (100 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el metanol y, tras extracción con CH_2Cl_2 , se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, luego se evaporó y finalmente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi]etil}piperidina (0,03 g, rendimiento 20%) como un aceite naranja oscuro. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ : 7,53 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,48 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,23 (dd, J= 2,4 Hz, 1H); 4,33 (t, J= 5,9 Hz, 2H); 2,71 (t, J= 5,9 Hz, 2H); 2,44 (t, J= 4,9 Hz, 4H); 2,40 (s, 3H); 1,51 (q, J= 5,5 Hz, 4H); 1,34 (m, 2H) ppm. EM (ES^+) $m/z = 355$ (100%) $[M+H]^+$. $C_{16}H_{20}Cl_2N_4O$ (355,26) calc. C 54,09%; H 5,67%; N 15,77%; hallado C 53,80%; H 5,72%; N 15,48%.
- 20
- 25 Los ejemplos 23-30 se han preparado tal como se describió para el ejemplo 22 utilizando en la parte B las correspondientes 2-cloroetilaminas. El ejemplo 30 se ha preparado siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 7 partiendo de 5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-ol con el dibromoalcano (parte B) y la amina (parte C) correspondientes.

Ejemplo 23

30 2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina (compuesto 23)

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ : 7,53 (d, J= 2,3 Hz, 1H); 7,47 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 7,23 (dd, J= 2,3 Hz, J= 8,6 Hz, 1H); 4,28 (t, J= 6,6 Hz, 2H); 2,83 (t, J= 6,3 Hz, 2H); 2,56 (q, J= 7,1 Hz, 4H); 2,40 (s, 3H); 0,99 (t, 7,1 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) $m/z = 343$ (100%) $[M+H]^+$. $3[C_{15}H_{20}Cl_2N_4O] \cdot 2H_2O$ (1065,79) calc. C 50,71%; H 6,05%; N 15,81%; hallado C 50,70%; H 5,82%; N 16,12%.

35 Ejemplo 24

1-{2-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi]etil}pirrolidina (compuesto 24)

- RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C) δ : 7,58 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,53 (d, J= 8,7 Hz, 1H); 7,28 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,7 Hz, 1H); 4,40 (t, J= 5,9 Hz, 2H); 2,90 (t, 5,8 Hz, 2H); 2,63 (m, 4H); 2,45 (s, 3H); 1,78 (p, J= 3,2 Hz, 4H) ppm. EM (ES^+) $m/z = 341$ (100%) $[M+H]^+$. $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O$ (341,24) calc. C 52,80%; H 5,32%; N 16,42%; hallado C 51,86%; H 5,26%; N 16,13%.
- 40

Ejemplo 25

Oxalato de 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina (compuesto 25)

- RMN de 1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,91 (d, J= 2,4 Hz, 1H); 7,82 (J= 8,7 Hz, 1H); 7,60 (dd, J= 2,4 Hz, J= 8,7 Hz, 1H); 4,45 (t, J= 5,1 Hz, 2H); 3,70 (t, J= 4,6 Hz, 4H); 3,13 (t, J= 5,1 Hz, 2H); 2,89 (m, 4H); 2,49 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) $m/z = 357$ (100%) $[M+H]^+$. $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_6$ (447,27) calc. C 45,65%; H 4,51%; N 12,53%; hallado C 45,48%; H 4,43%; N 12,27%.
- 45

Ejemplo 26

2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)-N,N-dietiletanamina (compuesto 26)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,42 (m, 5H); 4,35 (t, J= 6,2 Hz, 2H); 2,90 (t, J= 6,2 Hz, 2H); 2,63 (q, t= 7,1 Hz, 4H); 2,43 (s, 3H); 1,05 (t, J= 7,1 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 275 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (274,36) calc. C 65,67%; H 8,08%; N 20,42%; hallado C 65,39%; H 7,92%; N 20,26%.

Ejemplo 27

5 1-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil] pirrolidina (compuesto 27)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,43 (m, 5H); 4,41 (t, J= 5,9 Hz, 2H); 2,90 (t, J= 5,9 Hz, 2H); 2,64 (m, 4H); 2,42 (s, 3H); 1,78 (m, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 273 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (272,35) calc. C 66,15%; H 7,40%; N 20,57%; hallado C 65,87%; H 7,22%; N 20,39%.

Ejemplo 28

10 4-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina (compuesto 28)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,43 (m, 5H); 4,42 (t, J= 5,6 Hz, 1H); 3,71 (t, J= 4,6 Hz, 4H); 2,81 (t, J= 5,5 Hz, 2H); 2,58 (m, 4H); 2,44 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 289 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 29

1-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]piperidina (compuesto 29)

15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,43 (m, 5H); 4,41 (t, J= 5,9 Hz, 2H); 2,79 (t, J= 5,9 Hz, 2H); 2,51 (m, 4H); 2,43 (s, 3H); 1,57 (m, 4H); 1,42 (m, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 287(100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (286,37) calc. C 67,11 %; H 7,74%; N 19,56%; hallado C 66,96%; H 7,65%; N 19,37%.

Ejemplo 30

4-[4-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)butil]morfolina (compuesto 30)

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,43 (m, 5H); 4,28 (t, J= 6,1 Hz, 2H); 3,70 (t, J= 4,6 Hz, 4H); 2,43 (s, 3H); 2,39 (m, 6H); 1,83 (m, 2H); 1,65 (m, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 317 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ (316,40) calc. C 64,53 %; H 7,65%; N 17,71%; hallado C 63,56%; H 7,45%; N 17,40%.

Ejemplo 31

Clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]etil}morfolina (compuesto 31)

25 El ejemplo 31 se preparó tal como se describió para el ejemplo 1. En la parte D del procedimiento, se disolvió el producto cromatografiado en éter y se saturó la disolución con gas de ácido clorhídrico. Se separó por filtración la suspensión resultante y se secó a vacío.

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 11,98 (s a, 1H); 9,99 (s a, 3H); 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,89 (m, 4H); 3,49 (m, 6H); 3,12 (m, 2H); 2,50 (s, 3H) ppm. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{Cl}_3\text{OS}\cdot\text{HCl}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (473,25) calc. C 38,07 %; H 4,90 %; N 11,84 %; S 6,78 % Hallado C 37,93 %; H 4,94 %; N 11,64 %; S 6,00 %.

Los ejemplos 32-39 se han preparado tal como se describió para el ejemplo 1 usando en la parte A la correspondiente hidrazina.

Ejemplo 32

35 Oxalato de 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-4-metilpiperidinio (compuesto 32)

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,45 (m, 4H); 3,36 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 1,75 (m, 2H); 1,59 (m, 1H); 1,37 (m, 2H); 0,90 (d, J = 3,8 Hz, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 385 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $5[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}]\cdot 3\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (2647,05). calc. C, 45,83%; H, 4,80%; N, 10,58%; S, 6,06%. hallado C, 45,61%; H, 4,74%; N, 10,61%; S, 6,08%.

40 Ejemplo 33

Oxalato de 4-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolinio (compuesto 33)

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,51 (m, 5H); 3,68 (t, J = 4,5 Hz, 4H); 3,36 (t, J = 6,1 Hz, 2H); 3,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 2,84 (s a, 4H); 2,49 (s, 3H) ppm. $2[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}]\cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (878,93). calc. C, 49,19%; H, 5,28%; N, 12,75%; S, 7,30%. hallado C, 48,86%; H, 5,49%; N, 12,47%; S, 7,45%.

45 Ejemplo 34

Oxalato de 4-[2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolinio (compuesto 34)

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,62 (s a, 4H); 3,68 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 3,33 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,04 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 2,84 (s a, 4H); 2,44 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 339 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ (428,89). calc. C, 47,61%; H, 4,94%; N, 13,06%; S, 7,48%. hallado C, 47,50%; H, 4,91%; N, 13,12%; S, 7,26%.

5 **Ejemplo 35****Oxalato de N-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-N,N-diisopropilpropan-2-aminio (compuesto 35)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,43 (m, 3H); 7,31 (m, 1H); 3,73 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 12H) ppm. EM (ES^+) m/z = 353 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10 **Ejemplo 36****Oxalato de 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]piperidinio (compuesto 36)**

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,73 (s, 1H); 7,58 (s a, 3H); 3,44 (m, 2H); 3,34 (m, 2H); 3,15 (s a, 4H); 2,49 (s, 3H); 1,70 (m, 4H); 1,50 (s a, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 337 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (504,39). calc. C, 50,64%; H, 5,43%; N, 13,12%; S, 7,51%; Cl, 8,30%. hallado C, 50,37%; H, 5,42%; N, 12,99%; S, 7,37%; Cl, 8,88%.

15

Ejemplo 37**Oxalato de 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolinio (compuesto 37)**

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,71 (s, 1H); 7,57 (s a, 3H); 3,66 (m, 4H); 3,34 (m, 2H); 2,96 (m, 2H); 2,77 (s a, 4H); 2,46 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 339 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ (428,89). calc. C, 47,61%; H, 4,94%; N, 13,06%; S, 7,48%; Cl, 8,27%. Hallado C, 47,54%; H, 4,90%; N, 12,87%; S, 7,35%; Cl, 8,52%.

20

Ejemplo 38**Oxalato de 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]pirrolidinio (compuesto 38)**

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,74 (s, 1H); 7,60 (s a, 3H); 3,41 (s a, 6H); 3,25 (s a, 2H); 2,49 (s, 3H); 1,84 (s a, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 323 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ (412,89). calc. C, 49,45%; H, 5,13%; N, 13,57%; S, 7,77%. hallado C, 49,21%; H, 5,08%; N, 13,28%; S, 7,55%.

25

Ejemplo 39**Oxalato de 2-[1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietiletanaminio (compuesto 39)**

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C) δ : 7,74 (s, 1H); 7,59 (s, 3H); 3,37 (m, 4H); 3,11 (m, 4H); 2,49 (s a, 3H); 1,19 (m, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 325 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ (414,91). calc. C, 49,21%; H, 5,59%; N, 13,50%; S, 7,73%; Cl, 8,54%. hallado C, 48,97%; H, 5,40%; N, 13,39%; S, 7,65%; Cl, 8,59%.

30

Los ejemplos 40-42 se han preparado tal como se describió para el ejemplo 7 utilizando en la parte B el correspondiente dibromoalcano.

Ejemplo 40**4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietilbutan-1-amina (compuesto 40)**

35 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,15 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,59 (q, J = 7,1 Hz, 4H); 2,51 (m, 5H); 1,69 (m, 4H); 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 386 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}\cdot \text{H}_2\text{O}$ (405,39). calc. C, 50,37%; H, 6,46%; N, 13,82%; S, 7,91%. hallado C, 49,88%; H, 6,81%; N, 13,55%; S, 8,64%.

Ejemplo 4140 **1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]piperidina (compuesto 41)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,14 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,62 (s a, 4H); 2,55 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 1,77 (m, 4H); 1,49 (s a, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 399 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}\cdot \text{H}_2\text{O}$ (417,40). calc. C, 49,65%; H, 6,45%; N, 12,87%; S, 7,36%. hallado C, 49,27%; H, 6,58%; N, 12,70%; S, 7,51%.

45 **Ejemplo 42**

1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]pirrolidina (compuesto 42)

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H); 3,13 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,96 (s a, 4H); 2,83 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 1,98 (m, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 385 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (439,40). calc. C, 46,47%; H, 6,42%; N, 12,75%; S, 7,30%. hallado C, 46,45%; H, 5,99%; N, 12,55%; S, 6,84%.

Los ejemplos 43-46 se han preparado tal como se describió para el ejemplo 15.

Ejemplo 43**2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil]-N,N-dietiletanamina (compuesto 43)**

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,35 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,7 Hz, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,08 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,58 (m, 7H); 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 374 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ (375,32). calc. C, 48,00%; H, 5,37%; N, 14,93%; S, 8,54%. hallado C, 47,71%; H, 5,20%; N, 14,62%; S, 8,34%.

Ejemplo 44**1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]pirrolidina (compuesto 44)**

15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,50 (s a, 1H); 7,47 (s a, 1H); 7,46 (s a, 1H); 7,36 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,56 (s a, 7H); 1,76 (s a, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 339 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{OS}$ (338,86). calc. C, 53,17%; H, 5,65%; N, 16,53%; S, 9,46%; Cl, 10,46%. hallado C, 53,25%; H, 5,80%; N, 16,76%; S, 9,21%; Cl, 10,26%.

Ejemplo 45**20 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]morfolina (compuesto 45)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,48 (m, 3H); 7,36 (s a, 1H); 3,66 (m, 4H); 3,42 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,77 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 2,50 (m, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 355 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (354,85). calc. C, 50,77%; H, 5,40%; N, 15,79%; S, 9,04%. hallado C, 50,58%; H, 5,25%; N, 15,62%; S, 9,31%.

Ejemplo 46**25 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]-N,N-dietilamina (compuesto 46)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,50 (s a, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,36 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,06 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 2,58 (m, 7H); 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 341 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$ (340,87). calc. C, 52,85%; H, 6,21%; N, 16,44%; S, 9,41%. hallado C, 52,76%; H, 6,50%; N, 16,22%; S, 9,71%.

Los ejemplos 47-49 se han preparado tal como se describió para el ejemplo 19.

30 Ejemplo 47**1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl)etil]pirrolidina (compuesto 47)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,58 (m, 3H); 7,47 (m, 1H); 3,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,03 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,50 (s a, 4H); 1,70 (m, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 355 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (354,85). calc. C, 50,77%; H, 5,40%; N, 15,79%; S, 9,04%. hallado C, 50,48%; H, 5,25%; N, 15,62%; S, 9,31%.

35 Ejemplo 48**1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl)etil]-N,N-diisopropilamina (compuesto 48)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,51 (m, 3H); 7,38 (m, 1H); 3,47 (m, 2H); 3,01 (m, 4H); 2,61 (s a, 3H); 0,98 (m, 12H) ppm. (ES^+) m/z = 385 (100%) EM $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (384,92). calc. C, 53,04%; H, 6,55%; N, 14,56%; S, 8,33%. hallado C, 53,19%; H, 6,26%; N, 14,42%; S, 8,51%.

40 Ejemplo 49**1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonyl)etil]-N,N-dietilamina (compuesto 49)**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7,49 (m, 3H); 7,37 (m, 1H); 3,63 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 0,97 (t, J = 7,0 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 357 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (356,87). calc. C, 50,48%; H, 5,93%; N, 15,70%; S, 8,99%. hallado C, 50,25%; H, 5,84%; N, 15,60%; S, 9,20%.

45 Ejemplos de actividad biológica

Se evaluó la actividad como inhibidores de sigma-1 de los compuestos 1-30 sintetizados según los procedimientos descritos anteriormente. Se siguió el siguiente protocolo:

5 Se realizaron preparaciones de membrana cerebral y ensayos de unión para el receptor σ_1 según se describe (DeHaven-Hudkins et al., 1992) con algunas modificaciones. En resumen, se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un homogeneizador Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4°C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4°C. El sedimento se volvió a suspender en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37°C durante 30 min., y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4°C. Después de esto, se volvió a suspender el sedimento en tampón Tris-HCl recién preparado (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

15 Cada tubo de ensayo contenía 10 μ l de [3 H](+)-pentazocina (concentración final de 0,5 nM), 900 μ l de la suspensión de tejido en un volumen de ensayo final de 1 ml y una concentración final de tejido de aproximadamente 30 mg de peso neto de tejido /ml. Se definió la unión no específica mediante la adición de una concentración final de haloperidol 1 μ M. Se incubaron todos los tubos a 37 °C durante 150 min. antes de que terminara la reacción mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell GF 3362 [enjuagados previamente en una disolución de polietilénimina al 0,5% durante al menos 1 h]. Se lavaron entonces los filtros cuatro veces con 4 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM, pH 7,4). Después de la adición de la preparación de centelleo, las muestras se dejaron equilibrarse durante toda la noche. Se determinó la cantidad de radioactividad unida mediante espectrometría de centelleo líquido usando un contador de centelleo líquido Wallac Winspectral 1414. Se determinaron las concentraciones de proteína por el procedimiento de Lowry et al. (1951).

Bibliografía

- DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [3 H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.
- 25 Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, y R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.* 193, 265.

Los resultados se resumen en la siguiente tabla I:

Tabla I

Nº de compuesto	Porcentaje de inhibición de sigma 1 (0,1 μ M)	Porcentaje de inhibición de sigma 1 (0,01 μ M)	Ki (nm) de Sigma 1 Despl. 10^{-7} M (10^{-8} M)
1	107,4	102,1	1,1
2	109,3	105,2	0,8
3	106,4	102,7	1,4
4	108,8	105,3	1,1
5	109,3	104,4	1,1
6	99,2	90,6	
7	85,5	67,8	8,2
8	82,5	57,4	2,1
9	89	74,2	9
10	88,1	27,3	
11	66,9	14,5	
12	82,8	52,1	
13	58,2	4,3	
14	52,5	6	

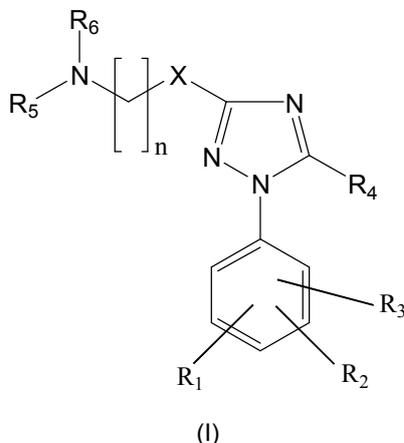
(continuación)

Nº de compuesto	Porcentaje de inhibición de sigma 1 (0,1 µM)	Porcentaje de inhibición de sigma 1 (0,01 µM)	Ki (nm) de Sigma 1 Despl. 10 ⁻⁷ M (10 ⁻⁸ M)
15	88,9	47,2	7
16	42	28,6	
17	93,9	62,3	4
18	37,2	-39,5	
19	96,4	71,8	2,2
20	82,1	51,2	16,7
21	20,5	8,3	
22	94,8	54,3	3,1 ± 1,6
23	85	32,2	
24	91,8	39,5	
25	83,8	33,8	
26	15,2	7,3	
27	30,4	8,1	
28	-3,4	-20,9	
29	46,1	5,8	
30	18,3	-15,1	

Tal como puede observarse a partir de los valores facilitados en la tabla 1, los derivados de 1,2,4-triazol sustituidos de la invención son particularmente adecuados para inhibir el receptor sigma 1.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula I:



- 5 en la que:

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b, NHCONR^c, NHSO₂R^d, COOH, COOR^e, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R^b, R^c, R^d y R^e son independientemente un alquilo C₁-C₆;

R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo;

- 10 R₅ y R₆ son independientemente un alquilo C₁-C₆ o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona de -S-, -SO-, -SO₂- y O; y

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

- 15 o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o enfermedad seleccionado de diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico,
- 20 epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias; y dolor.

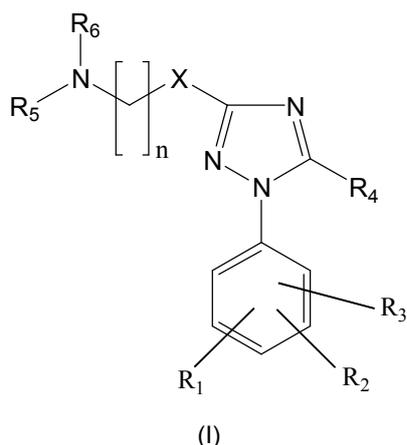
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el dolor se selecciona del grupo formado por dolor neuropático, dolor inflamatorio y otros estados de dolor que implican alodinia e/o hiperalgesia.

3. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, como ansiolítico o inmunosupresor.

- 25 4. Compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de diarrea, trastornos de las lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficit de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetaminas,
- 30 etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias; y dolor.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de dolor seleccionado del grupo formado por dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o
- 35 hiperalgesia.

6. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

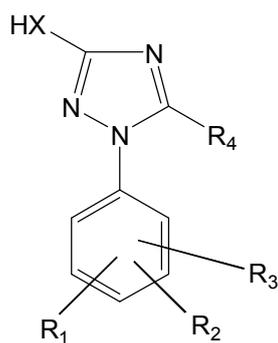
- 5 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo C_1 - C_6 ;
- R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;
- R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1 - C_6 o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido;
- 10 X se selecciona de $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ y O; y
- n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,
- o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
- con la condición de que
- R_4 no es ciclopropilo; y
- 15 cuando R_4 es hidrógeno, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 no es hidrógeno.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que al menos uno de R_1 a R_3 es hidrógeno.
8. Compuesto según la reivindicación 6 o 7, en el que dos de R_1 a R_3 son hidrógeno o halógeno, preferiblemente, el halógeno es cloro.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que R_4 es un alquilo C_1 - C_6 , preferiblemente metilo.
- 20 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1 - C_6 , preferiblemente etilo o isopropilo.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que R_5 y R_6 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente seleccionado de pirrolidina, piperidina, azepano y morfolina.
- 25 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que n es 1, 2, 3, 4 o 5.
13. Compuesto según la reivindicación 6, seleccionado del grupo formado por:
- 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]etil}morfolina;
 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil}piperidina;

30 - 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil}pirrolidina;

 - 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]-*N,N*-diisopropiletanamina;
 - 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio]-*N,N*-dietiletanamina;
 - 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]azepano;

- 4-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]morfolina;
- 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)propil]pirrolidina;
- 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]-4-fenilpiperidina;
- 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]-4-fenilpiperidina;
- 5 - 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]morfolina;
- 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]piperidina;
- 4-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]morfolina;
- 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]pirrolidina;
- 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]pirrolidina;
- 10 - 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)-etil]-morfolina;
- 2-[1-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)-*N,N*-diisopropiletanamina];
- 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)butil]-4-fenilpiperidina;
- 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil]etil]pirrolidina;
- 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil]-*N,N*-dietiletanamina;
- 15 - 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)-butil]morfolina;
- 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi]etil]piperidina;
- 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi]-*N,N*-dietiletanamina;
- 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]pirrolidina;
- 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina;
- 20 - 2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)-*N,N*-dietiletanamina;
- 1-[2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]-pirrolidina;
- 4-[2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]-morfolina;
- 1-[2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]-piperidina;
- 4-[4-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iloxi)butil]-morfolina;
- 25 - 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-4-metilpiperidina;
- 4-[2-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolina;
- 4-[2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolina;
- *N*-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-*N,N*-diisopropilpropan-2-amina;
- 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] piperidina;
- 30 - 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolina;
- 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] pirrolidina;
- 2-[1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]-*N,N*-dietiletanamina;
- 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio]-*N,N*-dietilbutan-1-amina;
- 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)butil] piperidina;
- 35 - 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)butil] pirrolidina;
- 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil]-*N,N*-dietiletanamina;
- 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil] pirrolidina;

- 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil] morfolina;
 - 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil)etil]-N,N-dietilamina;
 - 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil] pirrolidina;
 - 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil]-N,N-diisopropilamina;
 - 5 - 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil)etil]-N,N-dietilamina;
- o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 que es una sal oxálica del mismo.
15. Compuesto según la reivindicación 6, seleccionado de:
- oxalato de 4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]etil]morfolina;
 - 10 - oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil]piperidina;
 - oxalato de 1-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio]etil]pirrolidina;
 - oxalato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio]-N,N-diisopropiletanamina;
 - oxalato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio]-N,N-dietiletanamina;
 - oxalato de 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)etil]azepano;
 - 15 - oxalato de 4-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]morfolina;
 - oxalato de 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)propil]pirrolidina;
 - oxalato de 1-[3-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]-4-fenilpiperidina;
 - oxalato de 1-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]-4-fenilpiperidina;
 - oxalato de 4-[4-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)butil]morfolina;
 - 20 - oxalato de 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]piperidina;
 - oxalato de 4-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]morfolina;
 - oxalato de 1-[5-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)pentil]pirrolidina;
 - oxalato de 4-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]morfolina;
 - clorhidrato de 4-[2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]etil]morfolina.
 - 25 - oxalato de 1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-4-metilpiperidinio;
 - oxalato de 4-[2-(5-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]morfolinio;
 - oxalato de 4-[2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolinio;
 - oxalato de N-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]-N,N-diisopropilpropan-2-aminio;
 - oxalato de 1-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]piperidinio;
 - 30 - oxalato de 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil] morfolinio;
 - oxalato de 4-[2-(1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]pirrolidinio;
 - oxalato de 2-[1-(3-clorofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]-N,N-dietiletanaminio.
16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, como se define en las reivindicaciones 6 a 15 o una sal, estereoisómero o solvato del mismo, que comprende la alquilación del correspondiente 5-alquil-1-aril-1H-1,2,4-triazol-3-til/ol de fórmula (II):
- 35



(II)

con un agente de alquilación,

en la que:

- 5 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo C_1-C_6 ;

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

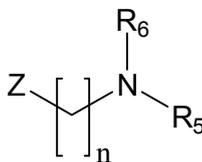
X es O o S,

- 10 con la condición de que:

R_4 no es ciclopropilo; y

cuando R_4 es hidrógeno, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 no es hidrógeno.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el agente de alquilación es un compuesto de fórmula (III):



(III)

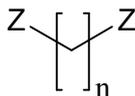
- 15 en la que

Z es un halógeno,

R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1-C_6 o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, y

- 20 n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

18. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el agente de alquilación es un compuesto de fórmula (IV):

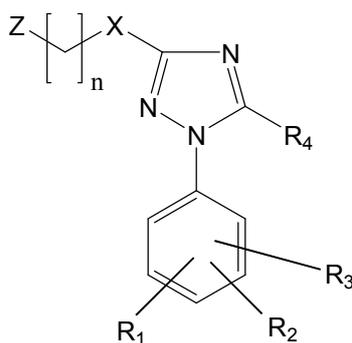


(IV)

en la que Z es un halógeno y n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

- 25 19. Procedimiento según la reivindicación 18, que comprende además la reacción del compuesto obtenido tras la reacción de alquilación con una amina NHR_5R_6 , en la que R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1-C_6 o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido.

20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en las reivindicaciones 6 a 15 o una sal, estereoisómero o solvato del mismo, que comprende la reacción del compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que:

5 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo C_1-C_6 ;

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo;

X es O o S.

Z es un halógeno;

10 n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

con la condición de que:

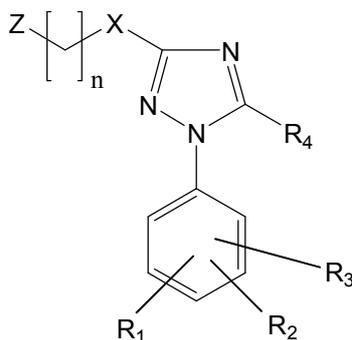
R_4 no es ciclopropilo; y

cuando R_4 es hidrógeno, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 no es hidrógeno,

15 con una amina NHR_5R_6 , en la que R_5 y R_6 son independientemente un alquilo C_1-C_6 o forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido.

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, que comprende además la oxidación del correspondiente 3-(alquiltio)-1H-1,2,4-triazol obtenido tras cualquiera de los procedimientos definidos en las reivindicaciones 17 o 21.

22. Compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que:

25 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ciano, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, en los que R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R^b , R^c , R^d y R^e son independientemente un alquilo C_1-C_6 ;

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo;

X es O o S.

Z es un halógeno;

n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8,

con la condición de que:

R₄ no es ciclopropilo; y

5 cuando R₄ es hidrógeno, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ no es hidrógeno.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15 o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.