



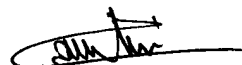
(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30354 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 401/04; C07D 403/04;
C07D 413/04; C07D 417/04**
- (43) Date de publication : **01.04.2009**
-
- (21) N° Dépôt : **31326**
- (22) Date de Dépôt : **23.10.2008**
- (30) Données de Priorité : **03.04.2006 GB 0607899.2**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/053118 30.03.2007**
- (71) Demandeur(s) : **GLAXO GROUP LIMITED, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **BACCHI, Sergio**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES HETEROCYCLIQUES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé permettant de préparer des intermédiaires clés de formule (I) intervenant lors de la synthèse de divers composés, parmi lesquels des antagonistes spécifiques puissants des récepteurs D3. Dans la formule (I), X peut être un atome d'azote ou de soufre; Het signifie aryle ou hétéroaryle, chaque radical Het pouvant être substitué par 1 à 4 groupes J, J étant choisi parmi un atome d'halogène, un alkyle en C1 à C6, un alkoxy en C1 à C6, un halogénoalkyle en C1 à C6, un alcényle en C2 à C6, un alcynyle en C2 à C6, un halogénoalkoxy en C1 à C6, un groupe -C(O)R1, un groupe nitro, un groupe hydroxyle, un groupe -NR2R3, un groupe cyano ou un groupe Z; R1 est un alkyle en C1 à C4, un groupe -OR3 ou un groupe -NR3R4; R2 est un atome d'hydrogène ou un alkyle en C1 à C6; R3est un atome d'hydrogène ou un alkyle en C1 à C6; R est H, un alkyle en C1 à C6, un aryle ou un benzyle; chacun desdits radicaux pouvant être substitué par 1 à 4 groupes J. Le procédé suit le schéma 1, dans lequel l'étape (a) correspond à la réaction, en milieu basique, de composés (NA) avec des dérivés 3-thiosemicarbazide, suivie par un traitement par une base inorganique et l'anhydride n-propane phosphonique

cyclique et un ajustement final du pH à l'aide d'acides inorganiques, de manière à donner des composés de formule (II)

RESUME

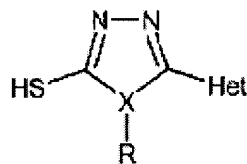
La présente invention concerne un nouveau procédé permettant de préparer des intermédiaires clés de formule (I) intervenant lors de la synthèse de divers composés, parmi lesquels des antagonistes spécifiques puissants des récepteurs D3. Dans la formule (I), X peut être un atome d'azote ou de soufre; Het signifie aryle ou hétéroaryle, chaque radical Het pouvant être substitué par 1 à 4 groupes J, J étant choisi parmi un atome d'halogène, un alkyle en C1 à C6, un alkoxy en C1 à C6, un halogénoalkyle en C1 à C6, un alcényle en C2 à C6, un alcynyle en C2 à C6, un halogénoalkoxy en C1 à C6, un groupe -C(O)R₁, un groupe nitro, un groupe hydroxyle, un groupe -NR₂R₃, un groupe cyano ou un groupe Z; R₁ est un alkyle en C1 à C4, un groupe -OR₃ ou un groupe -NR₃R₄; R₂ est un atome d'hydrogène ou un alkyle en C1 à C6; R₃ est un atome d'hydrogène ou un alkyle en C1 à C6; R est H, un alkyle en C1 à C6, un aryle ou un benzyle; chacun desdits radicaux pouvant être substitué par 1 à 4 groupes J. Le procédé suit le schéma 1, dans lequel l'étape (a) correspond à la réaction, en milieu basique, de composés (NA) avec des dérivés 3-thiosemicarbazide, suivie par un traitement par une base inorganique et l'anhydride n-propane phosphonique cyclique et un ajustement final du pH à l'aide d'acides inorganiques, de manière à donner des composés de formule (II)



PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES HETEROCYCLIQUES

La présente invention concerne un nouveau procédé, utile pour la préparation d'intermédiaires clés dans la synthèse de divers composés, composés parmi lesquels il y a les antagonistes puissants et spécifiques de récepteurs D3.

La présente invention concerne un nouveau procédé pour préparer des dérivés de thiazole ou de triazole de formule (I) :



(I)

dans laquelle

X peut être l'azote ou le soufre ;

Het signifie aryle ou hétéroaryle ; chacun pouvant être substitué par 1 à 4 groupes J choisis parmi :

un halogène, alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, halogénoalkyle en C1-C6, alcényle en C2-C6, alcynyle en C2-C6, halogénoalcoxy en C1-C6, -C(O)R₁, nitro, hydroxy, -

NR₂R₃, cyano ou un groupe Z ;

R₁ est un alkyle en C1-C4, -OR₃ ou -NR₃R₄ ;

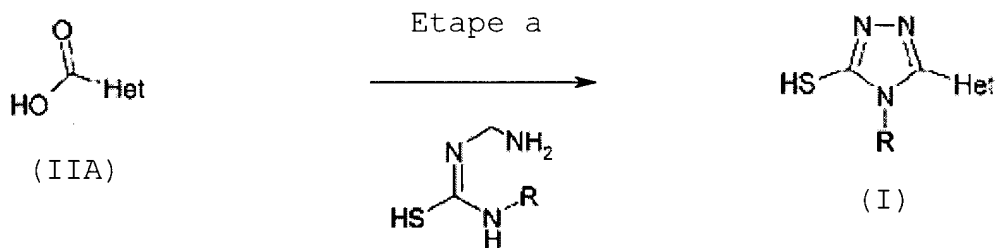
R₂ est l'hydrogène ou un alkyle en C1-C6 ;

R₃ est l'hydrogène ou un alkyle en C1-C6 ;

R est H, alkyle en C1-C6, aryle, benzyle ; chacun pouvant être substitué par 1 à 4 groupes J ;

conformément au Schéma 1 suivant :

5 Schéma 1



dans lequel :

l'étape a signifie une réaction dans des conditions basiques de composés (IIA) avec des dérivés de 3-thiohémicarbazide, suivie d'un traitement avec une base inorganique et un anhydride n-propanephosphonique cyclique et d'un ajustement final du pH avec des acides inorganiques pour donner des composés de formule (II).

15 L'expression "alkyle en C1-C6", telle qu'utilisée ici, en tant que groupe ou partie d'un groupe, se réfère à un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone ; des exemples de ces groupes comprennent méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle,
 20 pentyle ou hexyle.

Le terme "halogène" se réfère à un atome de fluor, chlore, brome ou iode.

L'expression "halogénoalkyle en C1-C6" signifie un groupe alkyle ayant un ou plusieurs atomes de carbone, dans lequel au moins un atome d'hydrogène est remplacé par un halogène, tel que par exemple un groupe trifluorométhyle et analogue.

L'expression "thioalkyle en C1-C6" peut désigner un groupe thioalkyle à chaîne linéaire ou ramifiée, par exemple

thiométhyle, thioéthyle, thiopropyle, thioisopropyle, thiobutyle, thio-sec-butyle, thio-tert-butyle et analogue.

L'expression "alcényle en C2-C6" définit des radicaux hydrocarbonés à chaîne droite ou ramifiée contenant une ou
5 plusieurs doubles liaisons et ayant de 2 à 6 atomes de carbone tels que, par exemple, éthényle, 2-propényle, 3-butényle, 2-butényle, 2-pentényle, 3-pentényle, 3-méthyl-2-butényle ou 3-hexényle et analogue.

L'expression "groupe alcoxy en C1-C6" peut désigner un
10 groupe alcoxy à chaîne linéaire ou ramifiée, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy ou méthylprop-2-oxy et analogue.

L'expression "groupe halogénoalcoxy en C1-C6" peut désigner un groupe alcoxy en C1-C6 tel que défini ci-dessus
15 substitué par au moins un halogène, de préférence le fluor, tel que OCHF_2 ou OCF_3 .

L'expression "alcynyle en C2-C6" définit des radicaux hydrocarbonés à chaîne droite ou ramifiée contenant une ou
20 plusieurs triples liaisons et ayant de 2 à 6 atomes de carbone, y compris acétylényle, propynyle, 1-butynyle, 1-pentynyle, 3-méthyl-1-butynyle et analogue.

Le terme "aryle" signifie un fragment carbocyclique aromatique tel que phényle, biphényle ou naphtyle.

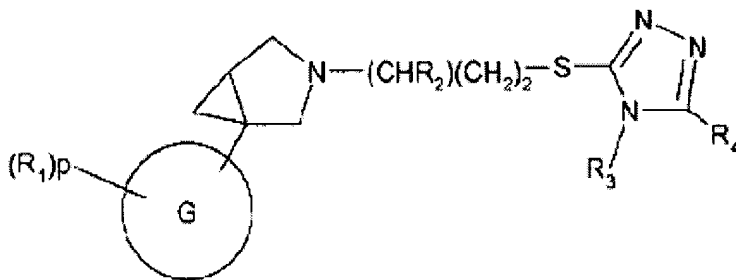
Le terme "hétéroaryle" signifie un hétérocycle aromatique
25 de 5 à 10 chaînons ayant au moins un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et contenant au moins 1 atome de carbone, y compris les systèmes monocycliques et bicycliques.

Des radicaux hétéroaryle représentatifs comprennent (mais
30 sans s'y limiter) furyle, benzofuranyle, thiophényle, benzothiophényle, pyrrolyle, indolye, isoindolye, azaindolye, pyridyle, quinolinyle, isoquinolinyle, oxazolyle, isooxazolyle, benzoxazolyle, pyrazolyle, imidazolyle,

benzimidazolyle, thiazolyle, benzothiazolyle, isothiazolyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, cinnolyle, phtalazinyle, triazolyle, tétrazolyle, quinazolinyne, et benzodioxolyle.

5 L'expression "hétérocycle à 5 ou 6 chaînons" signifie, conformément à la définition ci-dessus, un hétérocycle monocyclique à 5 ou 6 chaînons qui est saturé, insaturé ou aromatique, et qui contient de 1 à 4 hétéroatomes
10 et dans lequel les hétéroatomes d'azote et de soufre peuvent éventuellement être oxydés, et l'hétéroatome d'azote peut être éventuellement quaternisé. Les hétérocycles comprennent les radicaux hétéroaryle tels que définis ci-dessus. L'hétérocycle peut être rattaché via n'importe quel hétéroatome ou atome de
15 carbone. Ainsi, cette expression englobe (mais sans s'y limiter) morpholinyle, pyridinyle, pyrazinyle, pyrazolyle, thiazolyle, triazolyle, imidazolyle, oxadiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrrolidinonyne, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hydantoïnyle, valérolactamyle, oxiranyne, oxétanyne,
20 tétrahydrofuranyne, tétrahydropyranyle, tétrahydropyridinyle, tétrahydropyrimidinyle, tétrahydrothiophényle, tétrahydrothio-pyranyle, et analogue.

Les composés de formule (I) peuvent être utiles, mais sans s'y limiter, pour la préparation d'antagonistes de D3 de
25 formule (IA), comme décrit dans le document WO2005/080382 :



(IA)

dans laquelle :

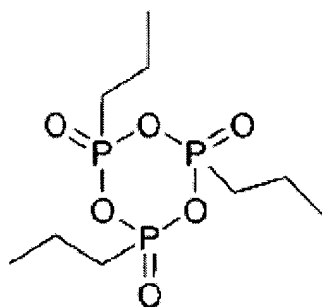
- G est choisi dans l'ensemble constitué par phényle, pyridyle, benzothiazolyle, indazolyle ;
 - p est un entier situé dans la plage allant de 0 à 5 ;
 - R₁ est indépendamment choisi dans l'ensemble constitué par les halogènes, hydroxy, cyano, alkyle en C₁₋₄, halogénoalkyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, halogénoalcoxy en C₁₋₄, alcanoyle en C₁₋₄ ; ou correspond à un groupe R₅ ;
 - R₂ est l'hydrogène ou un alkyle en C₁₋₄ ;
 - R₃ est un alkyle en C₁₋₄ ;
 - R₄ est l'hydrogène, ou un groupe phényle, un groupe hétérocyclyle, un groupe hétéroaromatique à 5 ou 6 chaînons, ou un groupe bicyclique à 8 à 11 chaînons, n'importe lequel de ces groupes étant éventuellement substitué par 1, 2, 3 ou 4 substituants choisis dans l'ensemble constitué par les halogènes, cyano, alkyle en C₁₋₄, halogénoalkyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, alcanoyle en C₁₋₄ ;
 - R₅ est un fragment choisi dans l'ensemble constitué par isoxazolyle, -CH₂-N-pyrrolyle, 1,1-dioxydo-2-isothiazolidinyle, thiényle, thiazolyle, pyridyle, 2-pyrrolidinonyle, et un tel groupe étant éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi les halogènes, cyano, alkyle en C₁₋₄, halogénoalkyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, alcanoyle en C₁₋₄ ;
- et quand R₁ est le chlore et p vaut 1, ce R₁ n'est pas présent en position ortho par rapport à la liaison le liant au reste de la molécule ; et quand R₁ correspond à R₅, alors p vaut 1.

Les composés de formule (I), en tant qu'intermédiaires pour la préparation d'autres composés, peuvent être commodément fonctionnalisés, comme décrit dans le document WO2005/080382. Un exemple est indiqué dans la présente Section Expérimentale.

La préparation de composés de formule (I) décrits dans le document WO2005/080382 emploie du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) conjointement avec du 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

5 Les inconvénients de ces réactifs au niveau industriel peuvent être résumés comme suit : le HOBt et ses sous-produits ont une nature explosive, et le DCC et son sous-produit sont toujours difficile à éliminer complètement.

Le procédé résout les problèmes ci-dessus en utilisant de
10 l'anhydride n-propanephosphonique cyclique, le T3P, en tant qu'agent de condensation.

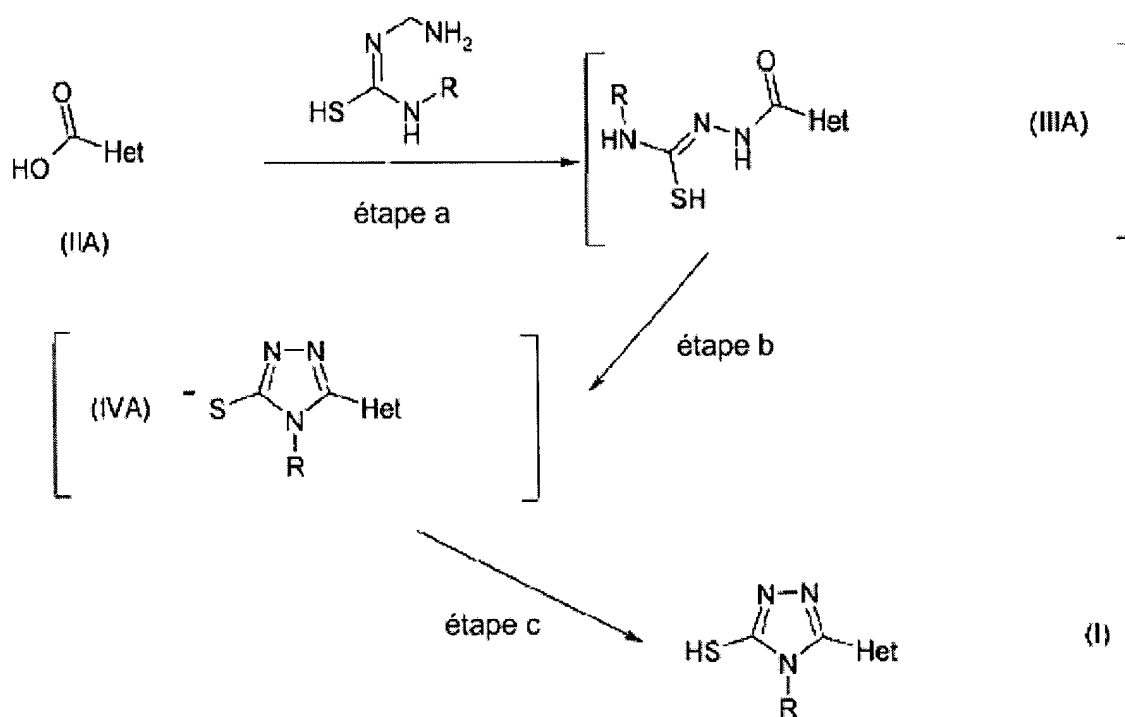


T3P

Le T3P a été utilisé pour la première fois en synthèse
15 peptidique en 1980 par H. Wissmann (Angew. Chem., 1980, 92, 129) et prend régulièrement de l'importance en synthèse organique parce qu'il est moins toxique et plus sûr que d'autres agents de condensation courants, tels que le DCC.

Le réactif n'engendre aucun sous-produit insoluble dans
20 l'eau. Le T3P est utilisé sous la forme d'une solution à 50 % dans de l'acétate d'éthyle dans le procédé de la présente invention, et ne nécessite pas l'isolation de l'intermédiaire hydrazine-carbothiamide. De façon similaire, le T3P est disponible sous la forme d'une solution à 50 % dans du DMF
25 (diméthylformamide), et peut être employé dans le procédé de la présente invention.

Le procédé de la présente invention peut être décrit plus en détail de la façon suivante.



On peut commodément dissoudre le matériau de départ, l'acide carboxylique hétérocyclique, généralement disponible dans le commerce ou que l'on peut préparer conformément à des procédés connus dans la littérature, en une quantité de 1 équivalent, dans un solvant approprié (par exemple diméthylformamide ; acétate d'éthyle ; acétonitrile et tétrahydrofurane, et autres solvants aprotiques polaires) et le traiter avec un léger excès de dérivés de 3-thiohémicarbazide (1,10 éq.), tels que le dérivé 4-méthyle. On ajoute ensuite une base organique (par exemple triéthylamine, diisopropyléthylamine et éventuellement d'autres amines aliphatiques ou aromatiques) à la température ambiante.

On peut ensuite ajouter goutte à goutte de l'anhydride N-propanephosphonique cyclique (à 50 % p/p dans de l'acétate d'éthyle) à une température située dans la plage allant de 0 à 40 degrés. Dans le cas où on effectue l'addition à environ 0°C, on maintient ensuite la température à moins de 15°C sur 20-60 minutes. Puis on agite le mélange résultant à 20°C pendant 2-16 heures.

On dilue ensuite le mélange avec une solution aqueuse d'une base inorganique appropriée jusqu'à ce qu'un pH basique soit atteint. Une base convenable peut être choisie parmi le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium.

Puis on laisse se séparer le mélange biphasique résultant (lorsque celui-ci est observé), et on jette la phase organique supérieure. On chauffe ensuite la phase aqueuse à 50-90°C (température interne) pendant une demi-heure à plusieurs heures jusqu'à ce que la réaction soit terminée.

Après refroidissement à 20°C, on ajoute ensuite lentement un acide minéral approprié (par exemple HCl à 37 %) pour ajuster le pH selon les besoins (4 à 8).

On agite ensuite généralement la suspension pendant 2-16 heures, puis on filtre le solide, on le lave à l'eau pure et on le sèche dans un four à vide à 40-60°C jusqu'à siccité. On isole le produit final à partir du mélange aqueux non décontaminé par des dérivés du phosphore.

20 Exemples

Dans les exemples, sauf mention contraire :

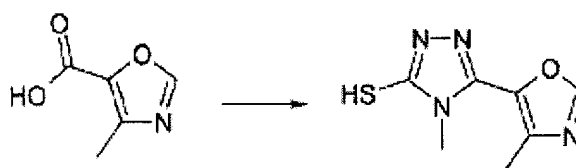
Toutes les températures se réfèrent aux °C. Les spectres infrarouges sont mesurés sur un instrument FR-IR. Les composés sont analysés par instillation directe de l'échantillon, dissous dans de l'acétonitrile, dans un spectromètre de masse opérant en mode d'ionisation par électrospray positif (ES⁺). Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN-¹H) sont enregistrés à 400 MHz, les décalages chimiques sont indiqués en ppm au-dessous (d) de Me₄Si, servant d'étalon interne, et sont désignés par des singulets (s), singulets larges (s large), doublets (d), doublets de doublets (dd), triplets (t), quartuplets (a) ou multiplets (m). La chromatographie sur colonne est mise en œuvre sur du gel de silice (Merck AG

Darmstadt, Allemagne). Dans le texte, on utilise les abréviations suivantes : T3P = anhydride N-propanephosphonique cyclique, EtOAc = acétate d'éthyle, DIPEA = N,N-diisopropyl-éthylamine.

5

Exemple 1

Préparation de 4-méthyl-5-(4-méthyl-1,3-oxazol-5-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione



10 On dissout 12,9 g (101,5 mmol) d'acide 4-méthyl-1,3-oxazole-5-carboxylique (disponible dans le commerce) dans 60 ml de DMF et on les traite avec 11,61 g (1,10 éq.) de 4-méthyl-3-thiohémicarbazide. Puis on ajoute 31,0 ml (1,75 éq.) de DIPEA à 20°C. Tout en refroidissant avec un bain de glace,

15 on ajoute goutte à goutte 90 ml de T3P à 50 % p/p dans de l'EtOAc, en maintenant la température inférieure à 15°C, sur 20 minutes. Puis on agite le mélange résultant à 20°C pendant 6 heures.

On dilue le mélange avec 120,0 ml de NaOH 4 M. On laisse

20 le mélange biphasique résultant se séparer, et on jette la phase organique supérieure. On ajuste la phase aqueuse (pH = 8) à pH 11 avec 60 ml supplémentaires de NaOH 4 M, puis on chauffe à 70°C (température interne) pendant 30 minutes. Après refroidissement jusqu'au lendemain, on ajoute lentement du HCl

25 à 37 % jusqu'à atteindre un pH de 5.

On agite la suspension pendant 8 heures, puis on filtre le solide et on le lave avec 60 ml d'eau, et on le sèche dans un four à vide à 40°C jusqu'au lendemain.

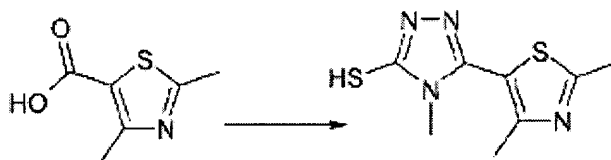
Rendement : 10,48 g, 53,4 mmol, 53 % de la théorie

30 RMN-¹H (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ppm): 14,11 (s large, 1 H), 8,60 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

$MH^+ = 197$

Exemple 2

Préparation de 5-(2,4-diméthyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-méthyl-2,4-
 5 dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione



On dissout 5 g (31,8 mmol) d'acide 2,4-diméthyl-1,3-oxazole-5-carboxylique (disponible dans le commerce) et 3,68 g (1,10 éq.) de 4-méthyl-3-thiohémicarbazide dans 15 ml de DMF.
 10 Puis on ajoute 10,0 ml (1,80 éq.) de DIPEA à 20°C. Tout en refroidissant avec un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 35 ml (1,50 éq.) de T3P à 50 % p/p dans de l'EtOAc, en maintenant la température inférieure à 10°C. Puis on agite le mélange résultant à 20°C pendant 2 heures.

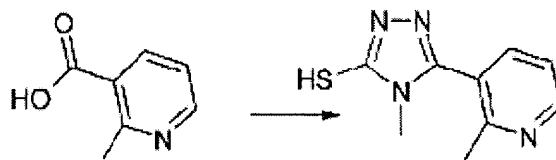
15 On dilue le mélange avec 20 ml d'eau, puis on ajoute 20,0 ml de NaOH 4 M. On jette la phase organique et on chauffe la phase aqueuse à 70°C (température interne) pendant 90 minutes. Après refroidissement à 50°C, on ajoute lentement du HCl à 37 % jusqu'à atteindre un pH de 6,5.

20 On refroidit la suspension à 5°C, on filtre le solide et on le lave à l'eau, puis on le sèche dans un four à vide à 40°C jusqu'au lendemain.

Rendement : 5,45 g, 24,4 mmol, 77 % de la théorie.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ppm) 14,02 (s large, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)

$MH^+ = 227$

Exemple 3Préparation de 4-méthyl-5-(2-méthyl-3-pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

5 On dissout 5 g (36,5 mmol) d'acide 2-méthylnicotinique (disponible dans le commerce) et 4,22 g (1,10 éq.) de 4-méthyl-3-thiohémicarbazide dans 15 ml d'EtOAc. Puis on ajoute 14,5 ml (2,28 éq.) de DIPEA à 20°C. Tout en refroidissant avec un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 32,5 ml (1,50 éq.)

10 de T3P à 50 % p/p dans de l'EtOAc, en maintenant la température inférieure à 15°C. Puis on agite le mélange résultant à 20°C pendant 90 minutes. On dilue le mélange avec 10 ml d'eau, puis on ajoute 18,5 ml de NaOH 4 M. On jette la phase organique et on chauffe la phase aqueuse restante à 70°C

15 (température interne) pendant 2 heures et 45 minutes. Après retour à la température ambiante, on obtient une suspension qui a un pH d'environ 7,5 à 8,0.

On ajoute lentement du HCl à 37 % jusqu'à obtention d'un pH de 5.

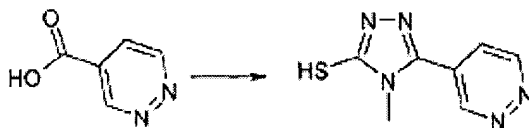
20 On filtre le solide puis on le sèche dans un four à vide à 40°C jusqu'au lendemain.

Rendement : 7,04 g, 34,1 mmol, 93 % de la théorie.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ppm): 14,01 (s large, 1H), 8,66 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1 H), 3,29 (s, 3H),

25 2,42 (s, 3H)

MH⁺ = 207

Exemple 4Préparation de 4-méthyl-5-(4-pyridazinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

5 On dissout 5 g (40,3 mmol) d'acide 4-pyridazine-
 carboxylique (disponible dans le commerce) et 4,66 g
 (1,10 éq.) de 4-méthyl-3-thiohémicarbazide dans 15 ml de DMF.
 Puis on ajoute 12,5 ml (1,78 éq.) de DIPEA à 20°C. Tout en
 refroidissant avec un bain de glace, on ajoute goutte à goutte
 10 36 ml (1,50 éq.) de T3P à 50 % p/p dans de l'EtOAc, en
 maintenant la température inférieure à 20°C. Puis on agite le
 mélange résultant à 20°C pendant 30 minutes.

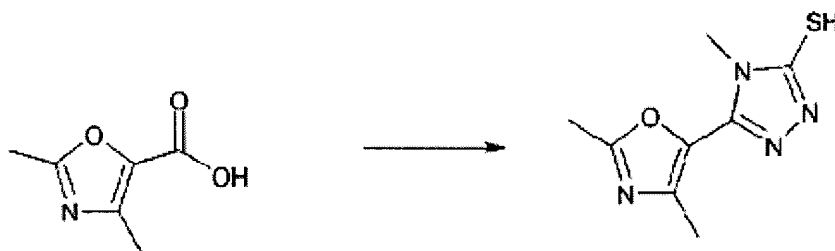
On dilue le mélange avec 20 ml d'eau, puis on ajoute
 20,0 ml de NaOH 4 M. On jette la phase organique et on chauffe
 15 la phase aqueuse restante à 70°C (température interne) pendant
 5 heures. Après retour à la température ambiante, on obtient
 une suspension qui a un pH d'environ 7,5 à 8,0. On ajoute
 lentement du HCl à 37 % jusqu'à obtention d'un pH de 5.

On filtre le solide et on le lave avec 3 fois 20 ml
 20 d'eau, puis on le sèche dans un four à vide à 40°C jusqu'au
 lendemain.

Rendement : 6,37 g, 33,0 mmol, 82 % de la théorie.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ppm): 14,29 (s large, 1H),
 9,58 (d, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 3,64 (s, 3H)

25 MH⁺ = 194

Exemple 5Préparation de 5-(2,4-diméthyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-méthyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

5 On dissout 4,5 g (42,8 mmol) de 4-méthyl-3-thiohémicarbazide dans 12,5 ml (2,5 vol.) de DMF sous agitation. On ajoute 5 g (35,4 mmol) d'acide 2,4-diméthyl-1,3-oxazole-5-carboxylique disponible dans le commerce et 15,5 ml (89 mmol) de DIPEA. On refroidit le mélange à 5°C avec un bain

10 d'eau glacée et on ajoute goutte à goutte en 15 minutes 45,5 ml (76,4 mmol) d'une solution de T3P à 50 % p/p dans de l'acétate d'éthyle, en maintenant la température inférieure à 10°C. A la fin de l'addition, on laisse le mélange remonter à la température ambiante et on l'agite pendant 2 heures sous

15 azote. On dilue le mélange avec 22,5 ml d'eau et 22,5 ml d'une solution à 32 % p/p de NaOH sous agitation (pH final = 12). Après séparation, on jette la phase organique tandis que l'on chauffe la phase aqueuse à 70°C (température interne 65°C). On vérifie le pH du mélange au cours du temps et on ajuste le pH

20 à 12 si nécessaire. On maintient le chauffage pendant un total de 3 heures.

Après retour à la température ambiante, on ajoute 2,5 ml d'une solution à 37 % p/p de HCl jusqu'à ce que le pH soit de 8. Un solide commence à précipiter, et on agite la suspension

25 jusqu'au lendemain.

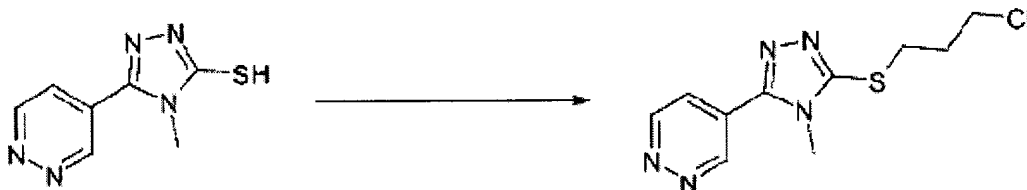
On filtre le mélange, on lave le gâteau avec 22,5 ml d'eau et on sèche le solide collecté dans un four à vide à 40°C pendant 5 heures.

Rendement 4,28 g ; 57 % de la théorie.

RMN-¹H 600 MHz, DMSO-d₆ : 2,26 (3H, s), 2,48 (3H, s),
 3,59 (3H, s), 14,07 (1H, s large)
 MH⁺ [211]

5 Exemple 6

Préparation d'un dérivé de 4-méthyl-5-(4-pyridazinyl)-2,4-
dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione : 4-{5-[(3-chloropropyl)-
thio]-4-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazine



10 On met en suspension 5 g (1 éq., 0,026 mmol) de 4-méthyl-
 5-(4-pyridazinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione et
 4,3 g (1,2 éq.) de K₂CO₃ 325 mesh dans un mélange de 17,5 ml
 d'acétone et de 7,5 ml de méthanol. On chauffe la suspension à
 40°C et on ajoute en une seule fois 2,8 ml (1,1 éq.) de 1-
 15 bromo-3-chloropropane. On agite la suspension à 40°C pendant 3
 heures, puis on la laisse revenir à la température ambiante.
 On ajoute 25 ml d'acétate d'éthyle et on distille le mélange
 jusqu'à environ 20 ml. On dilue le mélange avec 20 ml
 d'acétate d'éthyle et on le lave à l'eau (15 ml à chaque
 20 fois). On sèche la solution sur du NaSO₄, on filtre et on
 distille jusqu'à environ 20 ml. On laisse la solution
 résultante revenir à la température ambiante sous agitation
 sur 30 minutes et on l'agite pendant 30 minutes
 supplémentaires. Durant ce temps, une partie du produit se
 25 sépare de la solution. On ajoute goutte à goutte 40 ml
 d'heptane sur 30 minutes et on agite la suspension résultante
 pendant au moins 6 heures. On filtre la suspension et on lave
 le gâteau avec 15 ml d'un mélange 1/2 d'EtOAc/heptane. On
 sèche le composé de l'intitulé, la 4-{5-[(3-chloropropyl)-

thio]-4-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazine, dans le four à 40°C jusqu'à obtention d'un poids constant.

Rendement 61 % de la théorie, 4,27 g.

SM : [MH]⁺ 270

5 RMN (DMSO-d₆, 600 MHz, δ ppm) 9,61 (dd, 1H), 9,43 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 2,17 (m, 2H)

Toutes les publications, y compris, mais sans s'y limiter, les brevets et demandes de brevets, citées dans cette description sont incorporées ici à titre de référence comme si
10 chaque publication individuelle était spécifiquement et individuellement indiquée comme étant incorporée ici à titre de référence sous sa forme complète.

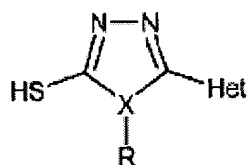
On doit comprendre que la présente invention couvre
15 toutes les combinaisons de groupes particuliers et préférés décrits ci-dessus.

La demande dont font partie cette description et les revendications peut être utilisée en tant que base de priorité en regard d'une quelconque demande subséquente. Les
20 revendications d'une telle demande subséquente peuvent concerner une quelconque caractéristique ou combinaison de caractéristiques, décrite ici. Elles peuvent prendre la forme de revendications de produit, de composition, de procédé ou d'utilisation, et peuvent comprendre, à titre d'exemple et
25 sans limitation, les revendications suivantes.



REVENDEICATION

1. Procédé pour préparer des dérivés de thiazole ou de triazole de formule (I) :



5

(I)

dans laquelle

X peut être l'azote ou le soufre ;

Het signifie aryle ou hétéroaryle ; chacun pouvant être
10 substitué par 1 à 4 groupes J choisis parmi :

un halogène, alkyle en C1-C6, alcoxy en C1-C6, halogénoalkyle en C1-C6, alcényle en C2-C6, alcynyle en C2-C6, halogénoalcoxy en C1-C6, -C(O)R₁, nitro, hydroxy, -NR₂R₃, cyano ou un groupe Z ;

15 R₁ est un alkyle en C1-C4, -OR₃ ou -NR₃R₄ ;

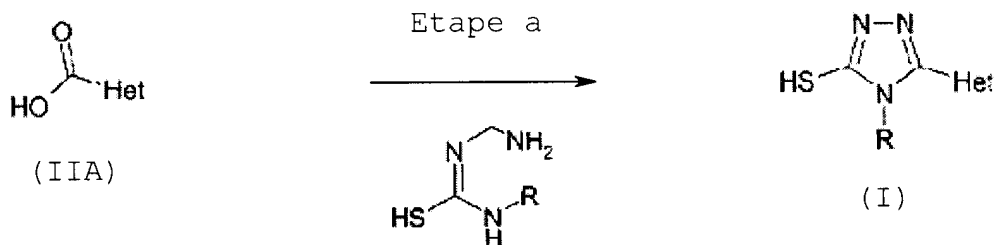
R₂ est l'hydrogène ou un alkyle en C1-C6 ;

R₃ est l'hydrogène ou un alkyle en C1-C6 ;

R est H, alkyle en C1-C6, aryle, benzyle ; chacun pouvant être substitué par 1 à 4 groupes J ;

20 conformément au Schéma 1 suivant :

Schéma 1



dans lequel :

l'étape a signifie une réaction dans des conditions basiques de composés (IIA) avec des dérivés de 3-thiohémicarbazide,
25 suivie d'un traitement avec une base inorganique et un

anhydride n-propanephosphonique cyclique et d'un ajustement final du pH avec des acides inorganiques pour donner des composés de formule (II).

