



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

27/1/04

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

00-1268

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Compuestos de triazol y su utilización

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/41 // 21/31 4A96

71. SOLICITANTE BASF. Aktiengesellschaft

DOMICILIO 67056 Ludwigshafen, Alemania

74. APODERADO EMILIO FERRERO código # 10-92

2. BOGOTÁ, D. C., 2000-01-12

OF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

00-1268

54. TITULO

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/41 // 31/4196

71. SOLICITANTE

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO

67056 LUDWIGSHAFEN, ALEMANIA.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

CODIGO No. 10-92

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

2000-01-12

702038



71
22
E

SUPERINTENDENCIA
INDUSTRIA Y COMERCIO
SECRETARÍA DE ESTADO
DEPENDENCIA DE LA DIVISIÓN DE REGISTRO DE MARCAS

DATOS DEL SOLICITANTE
TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

67056 Ludwigshafen

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

- 1- Dr. Dorothea STARCK
- 2- Dr. Hans Jörg TREIBER
- 3- Dr. Liliane UNGER
- 4- Dr. Barbara NEUMANN-SCHULTZ
- 5- Dr. Kai BLUMBACH
- 6- Dr. Dietmar SCHÖBEL

Identificación

Dirección

- 1 - Kaiser-Wilhem-Str. 31, 67059 Ludwigshafen
- 2 - Sperberweg 1, 68782 Brühl, Alemania.
- 3 - Wollstr. 129. 67065 Ludwigshafen.
- 4 - Rheingaustr. 42, 68526 Ladenburg, Alemania
- 5 - Katharinenberg 26, 97337 Dettelbach, alemania...
- 6 - Weißbuchenweg 9, 68167 Mannheim, alemania

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DE.
Convención de París.

12 de Enero de 1999

19900811.6

Para Publicar a los ☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 0361-801-172-4
RCB/cip.Id-2141

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 249/00

12 JUL 2000

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACIONDescripción

La invención se refiere a compuestos de triazol y a la utilización de estos compuestos. Estos poseen valiosas propiedades terapéuticas y se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que responden a la influencia de los ligandos de los receptores D₃ de dopamina.

Ya se conocen compuestos del tipo aquí mencionado con actividad fisiológica. Así las patentes WO 94/25013; 96/02520; 97/43262; 97/47602; 98/06699; 98/49145; 98/50363; 98/50364 y 98/51671 describen compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina. Otros compuestos con actividad como ligandos de los receptores D₃ de dopamina se conocen de las DE 44 25 144 A, WO 96//30333 y de las WO 97/25324, WO 97/40015, WO 97/47602, WO 97/17326, EP 887 350, EP 779 284 A y de Bioorg. & Med. Chem. Letters 9 (1999) 2059-2064. Los compuestos de triazol con actividad antialérgica o antipsicótica se conocen de las patentes US 4.338.453; 4.408.049 y 4.577.020. La WO 93/08799 y la WO 94/25013 describen compuestos del tipo aquí mencionado que representan antagonistas de los receptores de endotelina. En Pharmazie 46 (1991), 109-112, se describen otros compuestos de triazol que inhiben la agregación plaquetaria y actúan disminuyendo la presión arterial. Otros compuestos de triazol con actividad fisiológica se conocen de EP 691.342, EP 556.119, WO

97/10210, WO 98/24791, WO 96/31512 y WO 92/20655.

Las neuronas obtienen sus informaciones, entre otros, a través de receptores acoplados con proteínas G. Existen numerosas sustancias que actúan sobre estos receptores. Una de ellas es la dopamina.

Existen conocimientos seguros sobre la presencia de dopamina y su función fisiológica como neurotransmisor. Los trastornos en el sistema transmisor dopaminérgico dan por resultados enfermedades, como por ej., esquizofrenia, depresión y la enfermedad de Parkinson. El tratamiento de éstas y otras enfermedades se realiza con medicamentos que interactúan con los receptores de dopamina.

Hasta 1990 había dos subtipos de receptores de dopamina farmacológicamente bien definidos, a saber, los receptores D₁ y D₂.

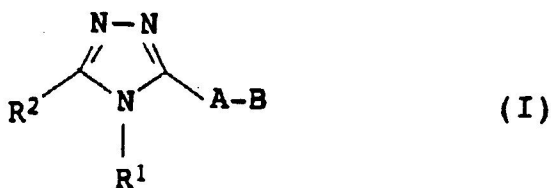
Recientemente se halló un tercer subtipo, a saber, el receptor D₃, que parece actuar como intermediario de algunos efectos de los medicamentos antipsicóticos y anti-Parkinson (J.C. Schwartz y col., "The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics", en Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, Nueva York 1992, págs. 135-144; M. Dooley y col., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514).

Como los receptores D₃ son expresados principalmente en el sistema límbico, se supone que un ligando D₃-selectivo podría tener las propiedades de los antipsicóticos conocidos

pero no sus efectos colaterales neurológicos transmitidos por los receptores D_2 de la dopamina (P. Sokoloff y col., "Localization and Function of the D_3 Dopamine Receptor", *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **42**(1), 224 (1992); P. Sokoloff y col., "Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D_3) as a Target for Neuroleptics", *Nature* **347**, 146 (1990)).

Sorprendentemente se halló ahora que determinados compuestos de triazol presentan una alta afinidad por el receptor D_3 de la dopamina y una reducida afinidad por el receptor D_2 . Se trata por lo tanto de ligando selectivos con respecto a D_3 .

Objeto de la presente invención son por lo tanto los compuestos de la Fórmula general I:



en donde:

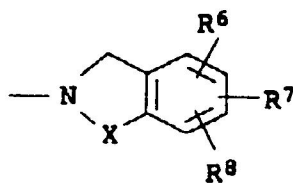
- R^1 representa H, alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo;
- R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ,

cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, CN, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, o un resto aromático, seleccionado entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el resto aromático uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, CN, COR^3 , NR^3R^4 , NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ y fenilo, sustituido opcionalmente por uno o dos restos seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^3R^4 , CN, CF_3 , CHF_2 o halógeno;

R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro H, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, o fenilo;

A representa alqueno C_4-C_{10} o alqueno C_3-C_{10} , que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, $CONR^3$, COO, CO, cicloalquilo C_3-C_6 y un enlace doble o triple;

B significa un resto de la fórmula siguiente:



en donde:

X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

R^6 , R^7 y R^8 seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido por amino, mono- o di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo; OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, OCF_3 , OSO_2CF_3 , SH, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, halógeno, CN, NO_2 , CO_2R^3 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, en donde R^3 y R^4 tienen el significado arriba mencionado y junto con el átomo de N, al cual están ligados, pueden formar también un heterociclo saturado o no saturado con 5 a 7 átomos del anillo y 1 o 2 heteroátomos N; CONR^3R^4 , NHSO_2R^3 , NR^3R^4 , un anillo aromático o no aromático carbocíclico de 5 o 6 miembros y un anillo aromático o no aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el anillo carbocíclico o heterocíclico uno o dos substituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, fenoxi, halógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, OH, NO_2 , CF_3 y CHF_2 , y pudiendo dos de los substituyentes R^6 , R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono del anillo fenilo, al cual están unidos, formar un anillo fenilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado al anillo fenilo, en donde uno

o dos de los grupos CH o CH₂ pueden ser reemplazados por un átomo de nitrógeno, un grupo NH o un grupo N-(alquilo C₁-C₆);

así como también sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de acuerdo con la invención son ligandos selectivos de los receptores D₃ de la dopamina, que atacan en forma regioselectiva el sistema límbico y debido a su reducida afinidad con respecto al receptor D₂ tienen menos efectos colaterales que los neurolépticos clásicos, que son antagonistas de los receptores D₂. Los compuestos se pueden usar por lo tanto para el tratamiento de enfermedades que responden a los ligandos de la dopamina D₃, es decir, son útiles para el tratamiento de enfermedades en las cuales una influencia (modulación) sobre los receptores de la dopamina D₃ lleva a una mejora del cuadro de la enfermedad o a la curación de la enfermedad. Tales enfermedades son, por ej., enfermedades del sistema cardiocirculatorio, así como también de los riñones, enfermedades del sistema nervioso central, especialmente esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos neuróticos de estrés y somatoformes, psicosis, Parkinson, trastornos de la atención ("attention deficit disorders"), hiperactividad en niños, epilepsia, trastornos amnésicos y cognitivos, como deficiencia del aprendizaje y de la memoria ("impaired cognitive function"), estados de miedo, demencia,

delirium, trastornos de la personalidad, trastornos del sueño (por ej., "restless legs syndrome"), trastornos de la vida sexual (impotencia en el hombre), trastornos de la alimentación y enfermedades de adicción. Además entran en consideración también para el tratamiento de la apoplejía.

Entre las enfermedades de adicción se cuentan también los trastornos psíquicos y los trastornos del comportamiento debidos al abuso de sustancias psicotrópicas, como medicamentos o drogas, así como también otras enfermedades de adicción, como por ejemplo, la adicción al juego ("impulse control disorders not elsewhere classified"). Sustancias que provocan adicción son, por ejemplo: opioides (por ej., morfina, heroína, codeína); cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal de cloruro de GABA, sedantes, hipnóticos o tranquilizantes, por ejemplo, las benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotrices, como 3,4-metilenodiox-N-metilanfetamina (Ecstasy); anfetaminas y sustancias tipo anfetamina como metilfenidato u otros estimulantes inclusive cafeína. Como sustancias que provocan adicción entran en consideración especialmente los opioides, cocaína, anfetamina, o sustancias tipo anfetamina, nicotina y alcohol.

Preferentemente los compuestos de acuerdo con la invención se usan para el tratamiento de trastornos

afectivos, trastornos neuróticos, de estrés y somatoformes y psicosis, por ej., esquizofrenia.

En el marco de la presente invención, los siguientes términos tienen los significados indicados a continuación:

Alquilo (también en restos como alcoxi, alquiltio, alquilamino, etc.) significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono y especialmente 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede presentar uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo. En el caso de un sustituyente halógeno el grupo alquilo puede comprender especialmente 1, 2, 3 o 4 átomos de halógeno, que se pueden encontrar en uno o más átomos de C, preferentemente en la posición α o ω . Se prefieren especialmente CF_3 , CHF_2 , CF_2Cl o CH_2F .

Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, etc.

Cicloalquilo significa especialmente cicloalquilo C_3-C_6 , como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Alquilenos significa restos de cadena lineal o ramificada. Cuando A no presenta un grupo Z, A comprende 4 a 10 átomos de carbono, preferentemente 4 a 8 átomos de carbono. La cadena entre núcleo de triazol y grupo B presenta entonces por lo menos cuatro átomos de carbono. Cuando A presenta por lo menos uno de los grupos Z mencionados, A

comprende 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente 3 a 8 átomos de carbono.

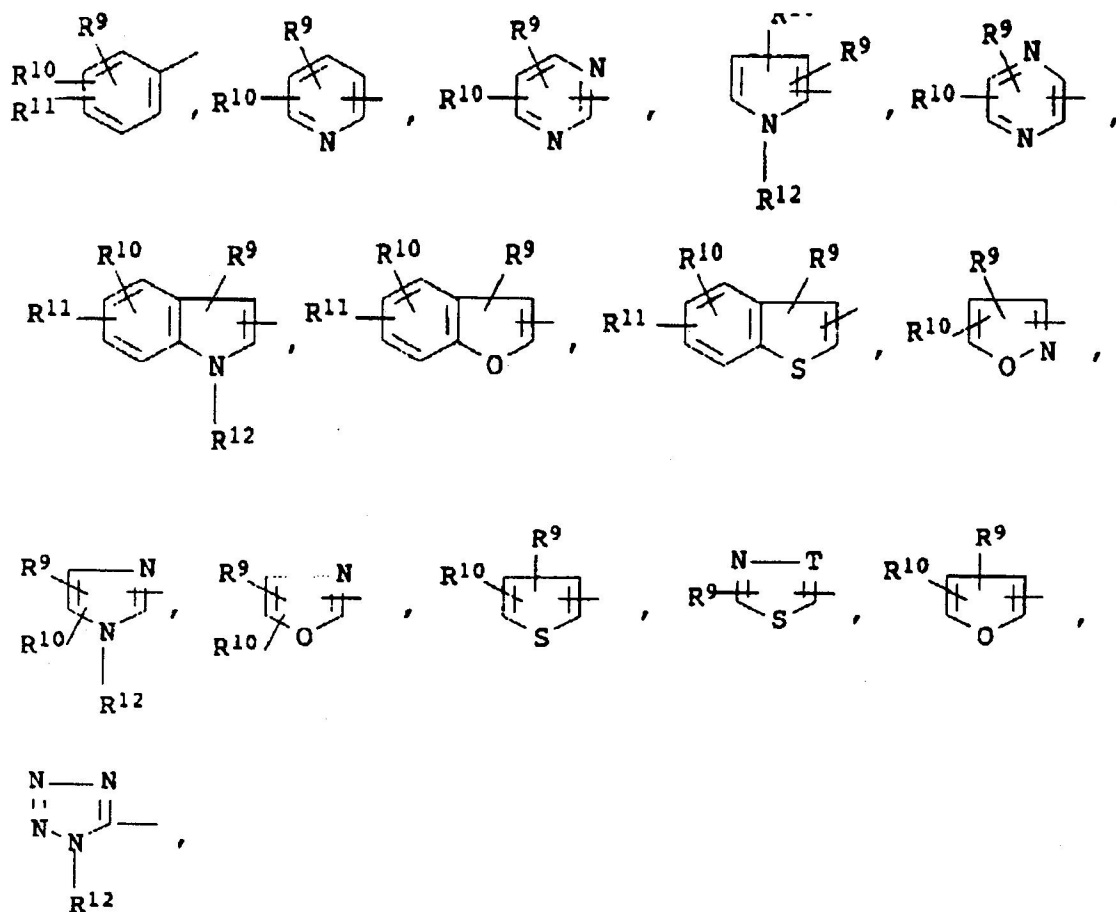
Cuando los grupos alquileo comprenden por lo menos uno de los grupos Z, los mismos pueden estar ordenados en la cadena alquileo en cualquier lugar o en la posición 1 o 2 del grupo A (visto desde el resto triazol). Los restos CONR^2 y COO están ordenados preferentemente de tal modo que el grupo carbonilo se encuentra mirando hacia el anillo triazol. Se prefieren especialmente los compuestos de la Fórmula I, en donde A representa alquileo $-\text{Z}-\text{C}_3-\text{C}_6$, especialmente un resto alquileo $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2$, $-\text{Z}-\text{CH}_2-\square-\text{CH}_2$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, o un resto alquileo lineal $-\text{Z}-\text{C}_7-\text{C}_{10}$, estando ligado Z al anillo triazol. Z representa preferentemente CH_2 , O y especialmente S. Más preferentemente A representa $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\square-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

Halógeno significa F, Cl, Br o I, preferentemente F o Cl.

X representa preferentemente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

R^1 representa preferentemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 .

Cuando R^2 representa un resto aromático, se trata preferentemente de uno de los siguientes restos:



en donde:

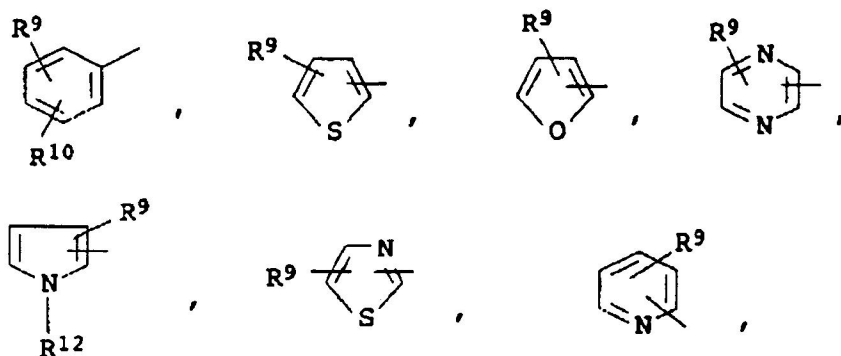
R⁹ a R¹¹ representan H o los sustituyentes del resto aromático arriba mencionados,

R¹² representa H, alquilo C₁-C₆ o fenilo y

T representa N o CH.

Cuando el resto fenilo está sustituido, los sustituyentes se encuentran preferentemente en la posición m o p.

Más preferentemente, en el caso del resto aromático, se trata de un grupo de la fórmula:



endonde R^9 , R^{10} y R^{12} tienen los significados arriba indicados. Los restos fenilo, piridilo, tiazolilo y pirrol indicados se prefieren especialmente.

Los restos R^9 a R^{11} representan preferentemente H, alquilo C_1-C_6 , OR^3 , CN, fenilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o halógeno, CF_3 y halógeno y especialmente H, alquilo C_1-C_6 , OR^3 y halógeno. R^3 tiene los significados arriba indicados.

Más preferentemente R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , NR^3R^4 (R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro H o alquilo C_1-C_6), fenilo o un resto heterocíclico aromático de 5 miembros, que presenta 1 o 2 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, S y O. Preferentemente el resto heterocíclico es un resto pirrol o piridina.

A representa preferentemente alquilenos C_4-C_{10} o alquilenos C_3-C_{10} , que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado

entre O, S, COO, CO, un enlace doble y ciclohexilo.

Preferentemente por lo menos uno de los restos R^6 , R^7 y R^8 representa H.

Los restos R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados preferentemente e independientemente uno de otro entre H, alquilo C_1-C_6 , OH, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ y $CONR^3R^4$. Más preferentemente el grupo fenilo condensado presenta uno o dos sustituyentes, es decir, uno o dos de los restos R^6 , R^7 y R^8 representan alquilo C_1-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 y especialmente $SO_2NR^3R^4$, en donde R^3 y R^4 junto con el átomo de N al cual están unidos, también pueden representar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, el cual aparte del átomo de nitrógeno también pueden presentar uno o dos otros heteroátomos, seleccionados entre N, O ó S y/o puede estar sustituido, por ej., pirrolidina, piperidina, morfolina o azepina.

Cuando uno de los restos R^6 , R^7 y R^8 representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, se trata por ejemplo, de un resto pirrolidina, piperidina, morfolina, piridina, pirimidina, triazina, pirrol, tiofeno o pirazol, prefiriéndose un resto pirrol, pirrolidina, pirazol o tienilo.

Cuando uno de los restos R^6 , R^7 y R^8 representa un resto carbocíclico, se trata especialmente de un resto fenilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Se prefieren especialmente los compuestos de la Fórmula I, en donde:

R¹ representa H, alquilo C₁-C₆ o fenilo,

R² representa H, alquilo C₁-C₆, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo,

A representa alquileno -SC₃-C₁₀, que puede comprender opcionalmente un enlace doble,

R⁶, R⁷ y R⁸ son seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, SO₂NR³R⁴, CN, NO₂, CF₃, CONR³R⁴, CHF₂, OSO₂CF₃, OCF₃ y NHSO₂-alquilo C₁-C₆.

Aquí X representa más preferentemente CH₂CH₂.

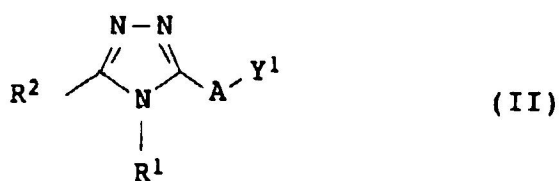
La invención comprende también las sales de adición de ácidos de los compuestos de Fórmula I, con ácidos fisiológicamente compatibles. Como ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente compatibles entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico o ácido benzoico. Otros ácidos útiles se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 10, págs. 224 ss., Birkhäuser Verlag, Basilea y Stuttgart, 1966.

Los compuestos de la Fórmula I pueden presentar uno o más centros asimétricos. La invención comprende por lo tanto no sólo los racematos sino también los enantiómeros y

diastereómeros correspondientes. La invención comprende también las formas tautómeras correspondientes.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la Fórmula I comprende:

a) transformar un compuesto de la Fórmula general (II):

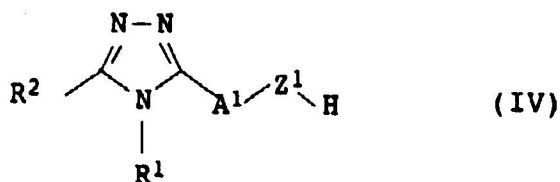


en donde Y^1 representa un grupo saliente usual, como por ejemplo, Hal, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, etc., con un compuesto de la Fórmula general (III):



ó

b) transformar un compuesto de la Fórmula general (IV):



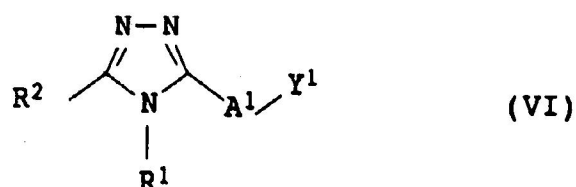
en donde Z^1 representa O o S y A^1 representa alquileo C_1-C_{10} o un enlace, con un compuesto de la Fórmula general (V):



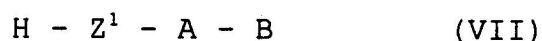
en donde Y^1 tiene el significado arriba indicado y A^2 representa alquileo C_2-C_{10} , en donde A^1 y A^2 juntos presentan 3 a 10 átomos de C y A^1 y/o A^2 comprenden opcionalmente por

lo menos un grupo Z; ó

c) se transforma un compuesto de la Fórmula general (VI):

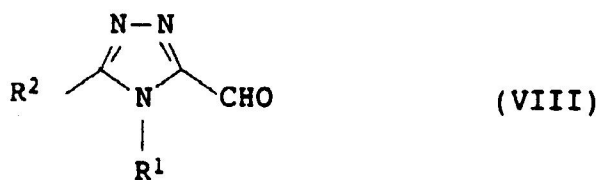


en donde Y^1 y A^1 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de la Fórmula general (VII):



en donde Z^1 tiene los significados arriba indicados; ó

d) se invierte la polaridad del compuesto de la Fórmula general (VIII):



con reactivos conocidos en la bibliografía, como por ej., 1,3-propanoditíol, KCN/agua, TMSCN (cianuro de trimetilsililo) o KCN/morfolina, como se describe, por ej., en:

Albright, Tetrahedron, 1983, 39, 3207 ó

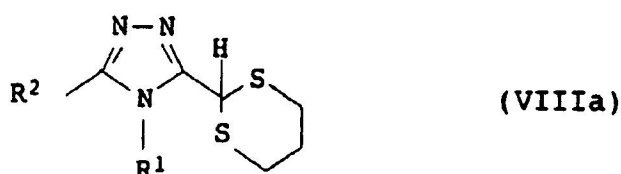
D. Seebach, Synthesis, 1969, 17 y 1979, 19 ó

H. Stetter, Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 639 ó

van Niel y col., Tetrahedron 1989, 45, 7643,

Martin y col., Synthesis 1979, 633,

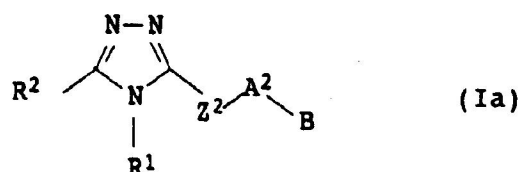
a los productos (VIIIa) (en forma ilustrativa con 1,3-propanoditiol):



y a continuación se prolonga la cadena con compuestos de la Fórmula general (IX):



en donde Y^1 tiene el significado arriba indicado y A^3 representa alquileo C_3-C_9 , que puede contener un grupo Z, obteniéndose después de desprotección o reducción, compuestos de la fórmula (Ia):



en donde Z^2 representa CO o un grupo metileno y Z^2 y A^2 presentan juntos 4 a 10 átomos de C, ó

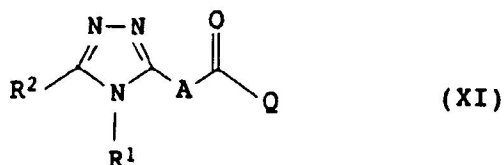
e) se transforma un compuesto de la Fórmula general (VIII) con un compuesto de la Fórmula general (X):



en donde Y^2 representa un fosforano o un éster del ácido fosfónico, en forma análoga a los métodos usuales, como se describen, por ejemplo, en Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie", 4ta. edición, Thieme Verlag Stuttgart,

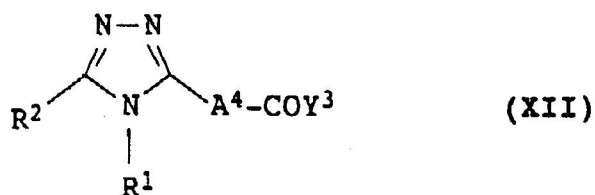
Vol. V/1b, págs. 383 ss. o Vol. V/1c págs. 575 ss., ó

f) se transforma un compuesto de la Fórmula general (XI):

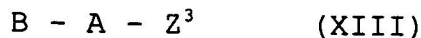


en donde Q representa H o OH, con un compuesto de la Fórmula III bajo condiciones reductoras en forma análoga a los métodos conocidos de la bibliografía, como se describen, por ej. en J. Org. Chem. 1986, 50; 1927; o WO 92/20655.

El procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I, en donde A comprende el grupo COO o CONR³, consiste en transformar un compuesto de la Fórmula general (XII):



en donde Y³ representa OH, alquilo OC₁-C₄, Cl o junto con CO un grupo carboxilo activado, y A⁴ representa alquileno C₀-C₉, con un compuesto de la Fórmula (XIII):



en donde Z³ representa OH o NHR³.

Los compuestos de la Fórmula general B-H pueden prepararse como se describe, por ej., en:

Synth. Commun. 1984, 14, 1221;

S. Smith y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2859;
WO 97/47602 ó WO 920655 ó
J. Med. Chem. 1987, 30, 2111 y 2208 y 1999, 42, 118.

Los compuestos del tipo de la Fórmula (IV) son conocidos o pueden ser preparados según procedimientos conocidos, como se describen, por ej., en A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, o "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", J. Wiley & Sons Inc. NY y la bibliografía allí mencionada, o en S. Kubota y col., Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 955 o Vosilevskii y col., Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. 1975, 23, 955.

En las fórmulas arriba mencionadas R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , A, B y X tienen los significados indicados en relación con la Fórmula I.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención y los materiales de partida y los productos intermedios también se puede realizar en forma análoga a los procedimientos descriptos en las publicaciones de patentes mencionadas precedentemente.

Las transformaciones arriba descriptas se realizan en general en un solvente a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente utilizado. Solventes útiles son, por ejemplo, ésteres, como acetato de etilo, éteres, como éter dietílico o tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido,

dimetoxietano, tolueno, xileno, acetonitrilo, cetonas, como acetona o metiletilcetona, ó alcoholes, como etanol o butanol.

Si se desea, se trabaja en presencia de un agente ligante de ácidos. Agentes ligantes de ácidos adecuados son bases inorgánicas, como carbonato de sodio o de potasio, hidrógeno carbonato de sodio o potasio, metilato de sodio, etilato de sodio, hidruro de sodio o compuestos organometálicos, como compuestos de butillitio o de alquilmagnesio, o bases orgánicas, como trietilamina o piridina. Estas últimas pueden servir al mismo tiempo como solventes.

El procedimiento (f) se realiza bajo condiciones reductoras, por ej., utilizando borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro, opcionalmente en medio ácido o en presencia de un ácido de Lewis, como por ej., cloruro de zinc o por medio de hidratación catalítica.

La aislación del producto crudo se realiza de manera usual, por ejemplo, por filtración, eliminación del solvente por destilación o extracción a partir de la mezcla de reacción, etc. La purificación de los compuestos obtenidos puede realizarse de la manera usual, por ejemplo, por recristalización a partir de un solvente, cromatografía o transformación en un compuesto de adición de ácidos.

Las sales de adición de ácidos se preparan de manera usual por mezclado de la base libre con el ácido correspondiente, opcionalmente en solución en un solvente orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior, como metanol, etanol o propanol, un éter, como metil-t-butiléter, una cetona, como acetona o metiletilcetona ó un éster, como éster etílico del ácido acético.

Para el tratamiento de las enfermedades arriba mencionadas se administran los compuestos de acuerdo con la invención de manera usual en forma oral o parenteral (subcutánea, endovenosa, intramuscular, intraperitoneal). La administración también se puede realizar mediante nebulizaciones o sprays en la cavidad nasofaríngea.

La dosificación depende de la edad, el estado y el peso del paciente, así como también del tipo de administración. En general, la dosis efectiva diaria comprende de aprox. 10 a 1000 mg por paciente y por día en la administración oral y aprox. 1 a 500 mg por paciente y por día en la administración parenteral.

La invención comprende también productos farmacéuticos que contienen los compuestos de acuerdo con la invención. Estos productos se presentan en las formas de administración galénicas usuales en forma sólida o líquida, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, grageas, supositorios, soluciones o sprays. Las

substancias activas pueden ser elaboradas con las substancias auxiliares galénicas usuales, como ligantes de comprimidos, substancias de relleno, conservantes, dispersantes de comprimidos, lubricantes, plastificantes, reticulantes, dispersantes, emulsionantes, solventes, retardantes, antioxidantes y/o gases propulsores (ver H. Sucker y col., "Pharmazeutische Technologie", Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Las formas de administración así obtenidas contienen la substancia activa normalmente en una cantidad de 1 a 99% en peso.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto aclarar la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

6,7-Dimetoxi-2-(3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

1A Preparación de las substancias de partida

2-(3-cloropropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se calentaron a 70°C, agitando, 7,2 g (37 mmoles) de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina junto con 4,05 ml (40 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano, 11,3 g (81 mmoles) de carbonato de potasio y 610 mg (40 mmoles) de yoduro de sodio en 250 ml de acetonitrilo durante cuatro horas. Después de finalizada la reacción se eliminó el solvente por destilación, se tomó el residuo en agua y se extrajo con

cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 9/1).

Se obtuvieron 4,8 g (45% del teórico) de un aceite amarillento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,0 (m, 2H); 2,6-2,8 (m, 6H); 3,5 (s, 2H); 3,6 (t, 2H); 3,8 (2s, 6H); 6,5 (s, 1H); 5,6 (s, 1H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ (269)

1B Preparación del producto final

Se calentaron a 100°C durante 5 horas con agitación 380 mg (1,7 mmoles) de 3-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol con 450 mg (1,7 mmoles) de la base de cloro 1A y 40 mg (1,7 mmoles) de hidróxido de litio en 5 ml de DMF. Para la elaboración se mezcló con 50 ml de agua, se extrajo varias veces con metil-tert-butiléter, se secaron las fases orgánicas combinadas, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/2-5% de metanol).

Rendimiento: 0,2 g (49% del teórico).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,1 (q, 2H); 2,6 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,8 (m, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (m, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,8 (2s, 6H); 6,3 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,8 (m, 2H).

Por tratamiento con ácido clorhídrico etéreo se obtuvo el compuesto del título.

$C_{23}H_{28}N_4O_2S \times HCl$

P.f.: 180-183°C.

Ejemplo 2

6-metoxi-2-{3-[(4-metil-5-pirrol-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

2A. Preparación del compuesto de partida

2-(3-Cloropropil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

En forma análoga a 1A se preparó la sustancia arriba mencionada usando 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,0 (q, 2H); 2,5-2,6 (m, 4H); 2,9 (m, 2H); 3,5 (s, 2H); 3,6 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 6,6 (d, 1H); 6,7 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H).

La preparación se realizó análogamente al Ejemplo 1 por reacción de la base de cloro preparada bajo 2A y 3-mercapto-4-metil-5-(2-pirrolil)-1,2,4(4H)-triazol.

Rendimiento: 52% del teórico.

$C_{20}H_{25}N_5OS$ (383,5)

P.i.: 179-181°C.

Ejemplo 3

2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

3A Preparación del material de partida

3-(3-Cloropropilmercapto)4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

Una suspensión de 2,6 g (16,5 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano, 0,22 g (1,5 mmoles) de yoduro de sodio, 2,7 g

(15 mmoles) de 3-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol y 2,1 g (15 mmoles) de carbonato de potasio en 70 ml de etanol se calentó hasta ebullición durante una hora. Después de la filtración en caliente se concentró el filtrado, se tomó en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron y el residuo se cromatografió (eluyente: cloruro de metileno/2% metanol).

Rendimiento: 1,35 g (34% del teórico) de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,3 (q, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (t, 2H); 7,5-7,7 (m, 5H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$ (267,8)

P.i.: 137-141°C.

3B Preparación del producto final

Se agitaron 0,7 g (2,5 mmoles) del compuesto 3A descrito precedentemente con 0,6 g (2,5 mmoles) de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-sal del ácido oxálico en presencia de 1,1 ml (7,5 mmoles) de trietilamina y cantidades catalíticas de yoduro de sodi en 6 ml de butanol a 120°C durante cuatro horas. Después de finalizada la reacción se trabajó con agua y metil-tert-butiléter con extracción, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se cromatografió el producto crudo en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno con 0-3% de metanol). Se aislaron 110 mg de un sólido blanco.

C₂₂H₂₆N₄OS (394,5)

MS (m/z): 395 [M]⁺

Ejemplo 4

2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

4A Preparación de N-acetil-7-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

A una solución de 6,0 g (70 mmoles) de piperidina y 10,9 g (84 mmoles) de diisopropiletilamina en 230 ml de THF se agregaron de a gotas 21,1 g (77 mmoles) de 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilcloruro (preparado como se describió en G. Grunewald y col., J. Med. Chem. 1999, 42, 118-134) en 50 ml de THF, y se calentó a reflujo durante dos horas. Después de finalizada la reacción se eliminó el solvente al vacío, se tomó con diclorometano/agua, se alcalinizó con hidróxido de sodio al 10%, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio después de la separación de fases. El producto crudo que quedó después de la filtración y de la eliminación del solvente se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno con 3% de metanol).

Rendimiento: 18,6 g (57,6 mmoles); 82%.

P.f.: 171-174°C.

4B 7-(Piperidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

El compuesto descrito precedentemente se calentó hasta ebullición durante dos horas con ácido clorhídrico semiconcentrado. Al enfriar el producto precipitó como un precipitado blanco. El residuo se aisló, se lavó con agua, se digirió en éter dietílico y se secó al vacío.

Rendimiento: 12,1 g (38,2 mmoles) 56% del teórico.

4C 2-(3-Cloropropil)-7-(piperidin-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se disolvieron 12,1 g (38,2 mmoles) de 7-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 8,4 g (84 mmoles) de trietilamina en DMF a 40°C, se agregaron de a gotas 9,0 g (57,2 mmoles) de 1,3-bromo-cloropropano y se agitó durante 7 hs a 50°C. Para la elaboración se concentró la mezcla, se tomó el residuo en agua, y se extrajo con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio, filtración y eliminación del solvente, se purificó cromatográficamente (gel de sílice; eluyente: cloruro de metileno con 3% de metanol) y se obtuvieron 11,7 g (323,7 mmoles) de un aceite amarillento.

Rendimiento: 86% del teórico.

4D Preparación del compuesto final

Se calentaron a 100°C durante tres horas 10,0 g (28,0 mmoles) de la base de cloro antes descrita 4C, 6,4 g (28 mmoles) de 3-mercapto-4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol y 0,7 g (28,0 mmoles) de hidróxido de litio en 77 ml de DMF.

Después de finalizada la reacción se eliminó el solvente, se mezcló el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. La cromatografía del producto crudo (gel de sílice; eluyente: cloruro de metileno con 0-5% de metanol) dio 3,9 g (7,5 mmoles) de un sólido blanco.

Rendimiento: 27% del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,4 (m, 2H); 1,7 (m, 4H); 2,1 (q, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (m, 6H); 3,35 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (m, 4H); 7,7 (m, 2H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ (511,7)

MS (m/z): 512,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

P.f.: 105-108°C

Ejemplo 5

Hidrocloreuro de 2-[4-(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)butil]-7-(morfolin-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

5A N-acetil-7-(morfolin-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina,

se obtuvo como se describió en el Ejemplo 4A por transformación de morfolina con 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-cloruro del ácido sulfónico en presencia de diisopropilamina en THF y se transformó por calentamiento con ácido clorhídrico semiconcentrado y después

de elaboración alcalina en la 7-(morfolin-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina correspondiente.

$C_{13}H_{18}N_2O_3S$ (282)

MS (m/z): 283 [M+H]⁺

5B 2-(3-Cloropropil)-7-(morfolin-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se disolvieron 1,2 g (4,4 mmoles) de 7-(morfolin-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 1,0 g (10 mmoles) de trietilamina en DMF a 40°C, se agregaron de a gotas 1,1 g (6,6 mmoles) de 1,3-bromo-cloropropano y se agitó a 40°C durante 3 hs. Para la elaboración se concentró la mezcla, se tomó el residuo en agua y se extrajo con metil-tert-butiléter. Después de secaron sobre sulfato de sodio, filtración y eliminación del solvente se purificó cromatográficamente (gel de sílice; eluyente: cloruro de metileno con 2% de metanol) y se obtuvieron 0,7 g (2 mmoles) de un aceite claro. Rendimiento: 46% del teórico.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,0 (q, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (m, 6H); 3,6-3,8 (m, 8H); 7,3 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (d, 1H).

$C_{16}H_{23}N_2O_3S$ (359)

Preparación del compuesto final

Se disolvieron 280 mg (1 mmol) de 2-[4-metil-5-fenil-1,2,4-(4H)-triazol-3-il]-1,3-ditiano (descrito en la WO 9902503) en 2,5 ml de DMF seco y se trataron a -70°C bajo el agregado de 0,15 g de yoduro de sodio, con 0,75 ml (1,2

mmoles) de una solución de butyllitio en n-hexano al 15%. Después de agitar durante 45 min a -70°C se agregaron de a gotas 0,37 g (1 mmol) de 2-[3-cloropropil]-7-(morfolin-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina 5B en THF. Se calentó lentamente a temperatura ambiente y se calentó todavía 90 min a 40°C , para obtener una reacción completa. para la elaboración se vertió sobre hielo/agua y se extrajo varias veces con cloruro de metileno. Después de secar y concentrar quedaron 0,5 g (82% del teórico) del ditiano substituido, que fue hidratado a continuación con níquel de Raney a 40°C en el transcurso de 3 horas en tetrahidrofurano. Después de separar el catalizador se purificó el residuo cromatográficamente (gel de sílice, cloruro de metileno con 5% de metanol).

Rendimiento: 120 mg (29% del teórico).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,8 (m, 2H); 2,0 (q, 2H); 2,6 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,0 (m, 6H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (m, 6H); 7,2 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (m, 4H); 7,7 (m, 2H).

Mezclando con HCl etéreo se obtuvo el compuesto del título

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ (531,6)

Pf.: $87-89^{\circ}\text{C}$.

De manera análoga se obtuvieron:

Ejemplo 6

1-(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-(7-(piperidin-1-

il-sulfonil)-1,2,3,4-dihidroisoquinolin-2il)butan-1-ona

$C_{27}H_{33}N_5O_3S$ (507,7)

MS: 508,3 $[M+H]^+$

Ejemplo 7

2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo

$C_{22}H_{23}N_5S$ (389,5)

P.f.: 116-118°C.

Ejemplo 8

Dihidrocloruro de 5-[2-{Dietilamonio)etoxi]-2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{27}H_{37}N_5OS \cdot 2HCl$ (552,6)

P.f.: 110-112°C.

Ejemplo 9

N-bencil-2-{3-[(4-Metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

$C_{26}H_{30}N_6O_2S_3$ (554,8)

P.f.: 67-70°C.

Ejemplo 10

N-bencil-2-{3-[(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

$C_{27}H_{30}N_6O_2S_2 \cdot HCl$ (607,6)

P.f.: 81-84°C.

Ejemplo 11

5-Metoxi-2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{22}H_{26}N_4OS$ (394,5)

P.f.: 73-75°C.

Ejemplo 12

2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{21}H_{24}ClN_5O_2S$ (446)

P.f.: 190-192°C.

Ejemplo 13

2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,1 (q, 2H); 2,65 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 7,0 (m, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

$C_{21}H_{24}N_4S$ (365,5).

Ejemplo 14

2-{3-[(4-Metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,1 (q, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,75 (t, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 7,0 (m, 1H); 7,1 (m, 3H); 8,9 (s, 1H).

$C_{19}H_{23}N_5S_2$ (386,5).

Ejemplo 15

Dihidrocloruro de 2-{3-[(4-Metil-5-piridinium-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
 $C_{20}H_{23}N_5S \cdot 2HCl$ (438,4)

P.f.: 87-89°C.

Ejemplo 16

7-[(Dimetilamino)sulfonil]-2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,1 (q, 2H); 2,65 (m, 8H); 2,75 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,4-7,6 (m, 7H).

$C_{23}H_{29}N_5O_2S_2$ (472,6).

Ejemplo 17

7-[(Dimetilamino)sulfonil]-2-{3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

^1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2,1 (q, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,6-2,8 (m, 10H); 2,9 (m, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 8,9 (s, 1H).

$C_{21}H_{28}N_6O_2S_3$ (493,7).

Ejemplo 18

Oxalato del éster metílico del ácido 2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico

$C_{23}H_{27}N_4O_2S \cdot C_2HO_4$ (512,6)

P.f.: 160-163°C.

Ejemplo 20

2-{3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]-propil}-7-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,4 (m, 2H); 1,7 (m, 4H); 2,1 (q, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 3,0 (m, 6H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,6 (s, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 8,9 (s, 1H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$ (532,8).

Ejemplo 21

2-{3-[[4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]-propil}-7-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,1 (q, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,4-7,7 (m, 10H); 7,9 (d, 2H).

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (504,7).

Ejemplo 22

2-{3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il fenilsulfona

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,1 (q, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 2,95 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,65 (m, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,4-7,7 (m, 5H); 7,9 (d, 2H); 8,9 (s, 1H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ (525,7).

Ejemplo 23

2-{3-{[4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(morfolin-4-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,1$ (q, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 4H); 3,35 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (m, 6H); 7,3 (m, 1H); 7,4-7,6 (m, 5H); 7,9 (d, 2H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ (525,7).

Ejemplo 24

2-[4-(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)butil]-7-(fenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (486,6).

Ejemplo 25

2-{3-[(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,3$ (m, NH); 2,1 (q, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (m, 6H); 7,3 (m, 1H); 7,4-7,6 (m, 5H); 7,9 (d, 2H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ (520,7)

P.f.: 58-61°C.

Ejemplo 26

2-{3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-propil}-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,1$ (q, 2H); 2,5 (s, 3H); 2,7 (m, 4H); 2,9 (m, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,6 (s, 32H); 7,0-7,2 (m,

35

6H); 7,5 (m, 2H); 8,9 (s, 1H).

$C_{25}H_{28}N_6O_2S_3$ (540,7)

P.f.: 77-81°C.

Ejemplo 27

2-{3-[[5-(2,4-Dimetoxi)fenil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-propil)-7-(metil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,2 (q, 2H); 2,9 (m, 2H); 3,0 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 3,1 (m, 2H); 3,3 (m, 5H); 3,7 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,9 (s, 2H); 6,5 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,8 (d, 1H).

$C_{24}H_{30}N_4O_4S_2$ (502,7)

MS: 503,5 $[M+H]^+$

Ejemplo 28

6,7-Dicloro-2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4S$ (433,4)

P.f.: 138-139°C.

Ejemplo 29

Hidrocloreuro de 7,8-Dicloro-2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,1 (q, 2H); 2,7 (m, 4H); 2,9 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H), [base libre].

La precipitación de sal con HCl etéreo llevó al compuesto del título.

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4S \times HCl$ (469,9)

P.f.: 109°C.

Ejemplo 30

Hidrocloruro de 7-ciano-2-[4-(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)butil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{23}H_{25}N_5 \cdot HCl$ (407,9)

P.f.: 175°C.

Ejemplo 31

Hidrocloruro de 2-{3-[(4-metil-5-tien-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{20}H_{21}F_3N_4S_2 \cdot Cl \times HCl$ (475)

P.f.: 184-185°C.

Ejemplo 32

1-{2-[3-({4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-etanona

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,15 (q, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,75 (s, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,6-7,8 (m, 6H).

$C_{24}H_{25}F_3N_4OS$ (474,5).

El hidrocloruro del compuesto del título se obtuvo por tratamiento con ácido clorhídrico etéreo:

P.f.: 183°C.

Ejemplo 33

Hidrocloruro de 6,7-dicloro-2-(3-{[4-metil-5-[4-(metilfenil)]-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,1 (q, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (m, 4H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,6 (s, 3H); 7,1 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); [base libre].

Por tratamiento con ácido clorhídrico etéreo se obtuvo el compuesto del título

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ (483,9)

P.F.: 207-210°C.

Ejemplo 34

Hidrocloruro de 6-cloro-2-{3-[[4-metil-5-fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,1 (q, 2H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (s, 2H); 3,6 (m, 5H); 6,9 (d, 1H); 7,1 (m, 2H); 7,5 (d, 3H); 7,5 (d, 2H); [base libre].

La precipitación de la sal con HCl etéreo llevó al compuesto del título

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ (435,4)

P.f.: 188-191°C.

Ejemplo 35

2-(3-{[4-Metil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-propil)-7-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,4 (m, 2H); 1,7 (m, 4H); 2,1 (q, 2H); 2,7

(t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (m, 6H); 3,35 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 3,9 (s, 3H); 6,2 (m, 1H); 6,4 (m, 1H); 6,8 (m, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (m, 2H).

$C_{25}H_{34}N_6O_2S_2$ (514,7)

P.f.: 96-100°C.

Ejemplo 36

2-[4-{4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)butil]-7-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{27}H_{35}N_5O_2S$ (493,7)

MS: 494,3 [M+H]⁺

Ejemplo 37

2-(3-{[4-Metil-5-tien-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}-propil)-7-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,4 (m, 2H); 1,7 (m, 4H); 2,15 (q, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (m, 6H); 3,3 (t, 2H); 3,7 (m, 5H); 7,2 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (s, 1H).

$C_{24}H_{31}N_5O_2S_3$ (517,7)

MS: 518,3 [M+H]⁺

P.f.: 192-195°C.

Ejemplo 38

2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,1 (q, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,6 (s, 3H); 7,0 (m, 2H); 7,2 (m, 4H); 7,5 (m, 5H); 7,7 (m, 2H).

$C_{27}H_{29}N_5O_2S_2$ (519,7)

MS: 520,3 [M+H]⁺

Ejemplo 39

6-Cloro-2-{3-[(4-metil-5-tien-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{19}H_{21}ClN_4S_2$ (405)

P.f.: 99-100°C.

Ejemplo 40

Dihidrocloruro de 7-[(dietilamonio)-metil]-2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{26}H_{35}N_5S \cdot 2HCl$ (522,6)

P.f.: 75°C.

Ejemplo 41

Hidrocloruro de 2-{3-[(4-Metil-5-tien-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Preparación del material de partida

41A 7-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una solución de 1,77 g (6,2 mmoles) de N-trifluoracetil-2-(4-trifluorofenil)etilamina [preparada a partir de 2-(4-trifluorofenil)etilamina y anhídrido del ácido trifluoroacético a -5°C] en 7,5 ml de ácido acético glacial se agregaron de a gotas lentamente 10,0 ml de ácido sulfúrico concentrado y se mezcló de a gotas bajo enfriamiento con hielo con 2 ml de solución de formalina. Después de 18 horas a temperatura ambiente se vertió la mezcla de reacción sobre

130 ml de agua helada, se extrajo con diclorometano, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de hidrógeno carbonato de sodio, luego con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación, se aislaron 1,7 g de 2-trifluoroacetil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, que se transformaron por calentamiento a reflujo en etanol/3N HCl (1:1) y elaboración alcalina, en 7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. Rendimiento: 1,0 (4,7 mmoles), 75% del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,0 (sbr, 1H); 2,9 (t, 2H); 3,2 (t, 2H); 4,0 (s, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,4 (s, 1H).

41B 2-(3-Cloropropil)-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

Se transformaron 0,95 g (4,7 mmoles) del compuesto descrito precedentemente de manera similar a la descrita en el Ejemplo 4B con 1-bromo-3-cloropropano a temperatura ambiente y se purificó cromatográficamente (gel de sílice, eluyente: diclorometano con 2% de metanol).

Rendimiento: 0,9 g (3,2 mmoles), 69% del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,0 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 3,65 (m, 4H); 7,2 (dd, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,4 (dd, 1H).

41C Preparación del producto final

Se agitaron a 100°C durante 4 horas 0,45 g (1,6 mmoles) de 2-(3-cloropropil)-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-

isoquinolina, 0,36 g (1,6 mmoles) de 3-mercapto-4-metil-5-tien-3-il-4H-1,2,4-triazol y 40 mg de hidróxido de litio en 6 ml de DMF. Para la elaboración se vertió sobre hielo/agua, se extrajo con metil-tert-butiléter, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó después de filtración y evaporación en cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente diclorometano con 3-5% de metanol).

Rendimiento: 0,3 g (0,7 mmoles), 42% del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,1 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 3,0 (m, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,7 (m, 5H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,7 (s, 1H); [base libre].

Por tratamiento con HCl etéreo se obtuvo el compuesto del título

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ (475)

P.f.: 192-194°C.

Ejemplo 42

Hidrocloreuro de 2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Preparación del material de partida

42A 6/8-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se agregaron 5,3 g (18,6 mmoles) de N-trifluoroacetil-2-(3-trifluorofenil)etilamina [preparada a partir de 2-(3-trifluorofenil)etilamina y anhídrido del ácido trifluoroacético a -5°C] y 0,9 g (29 mmoles) de paraformaldehído, a

una mezcla de 22 ml de ácido acético glacial y 30 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de 18 horas a temperatura ambiente se vertió la mezcla de reacción sobre 350 ml de agua helada, se extrajo con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de hidrógeno carbonato de sodio, luego con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación, se aislaron 5,4 g de una mezcla de 2-trifluoroacetil-6- u 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. Por calentamiento a reflujo en etanol/3N HCl (1:1) se separó el grupo protector. Después de elaboración y purificación cromatográfica (gel de sílice, eluyente: diclorometano y 2-4% de metanol) se separaron los dos isómeros:

F1 1,2 g (5,7 mmoles), 32% del teórico. 8-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,9 (sbr, 1H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,5 (d, 1H).

F2 1,4 g (6,8 mmoles), 38% del teórico. 6-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,8 (sbr, 1H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 4,0 (s, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,4 (m, 2H).

42B 2-(3-Cloropropil)-8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Se obtuvo la 2-(3-Cloropropil)-8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina por transformación de 42-A F1 con

bromocloropropano en forma análoga a la descripta bajo el Ejemplo 4C con un rendimiento de 73%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,0$ (q, 2H); 2,7-2,8 (m, 4H); 3,0 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 3,8 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (d, 1H).

42C Preparación del compuesto final

La transformación de 0,7 g (3,0 mmoles) de 3-mercapto - 4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol con 0,83 g (3,0 mmoles) de 2-(3-cloropropil)-8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina [42B1] en 10 ml de DMF en presencia de 70 mg de hidróxido de litio a 100°C dio, después de la elaboración como se describió bajo 4D, 0,84 g (1,9 mmoles) del compuesto final.

Rendimiento: 0,84 g (1,9 mmoles), 65% del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,1$ (q, 2H); 2,6-2,7 (m, 4H); 2,9 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,8 (s, 2H); 7,1 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

Por tratamiento con HCl etéreo se obtuvo el compuesto del título

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ (469)

P.f.: 118°C.

Ejemplo 43

Hidroc্লoruro de 2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Preparación del material de partida

43A 2-(3-Cloropropil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolina

Se obtuvo la 2-(3-Cloropropil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina por transformación de 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (42AF2] (obtenida como se describió bajo 42A) con bromocloropropano de manera análoga a la descrita bajo 4C con un rendimiento de 96%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,0$ (m, 2H); 2,6-2,8 (m, 4H); 2,9 (t, 2H); 3,6 (m, 4H); 7,1 (d, 1H); 7,4 (m, 2H).

43C Preparación del compuesto final

La transformación de 0,7 g (3,0 mmoles) de 3-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol con 0,83 g (3,0 mmoles) de 2-(3-cloropropil)-8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 10 ml de DMF en presencia de 70 mg de hidróxido de litio a 100°C dió, después de la elaboración como se describió bajo 4D, 0,75 g (1,7 mmoles) del compuesto final.

Rendimiento: 0,75 g (1,7 mmoles), 58% del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,1$ (q, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); [base libre].

Por tratamiento con HCl etéreo se obtuvo el compuesto del título

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ (469)

P.f.: 200-202°C.

Ejemplo 44

Hidrocloruro de 2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

$C_{22}H_{23}F_3N_4S \cdot HCl$ (469)

P.f.: 205-207°C.

Ejemplo 45

2-{3-[(4-Metil-5-(tien-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(4-metil-piperazin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,1 (q, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,4 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,0 (m, 4H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (m, 5H); 7,2 (d, 2H); 7,45 (m, 4H); 7,7 (m, 1H).

$C_{24}H_{32}N_6O_2S_3 \cdot HCl$ (538,8)

Ejemplo 46

2-{3-[(4-Metil-5-(fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(4-metil-piperazin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,1 (q, 2H); 2,2 (s, 3H); 2,5 (m, 4H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 2,9-3,0 (m, 6H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,5 (m, 5H); 7,6 (m, 2H).

$C_{26}H_{34}N_6O_2S_3 \cdot HCl$ (564,8)

Ejemplo 47

2-{3-[(4-Metil-5-(tien-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-

propil}-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 1-ilsulfonil)-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,1$ (q, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 2,9 (t, 2H); 3,2-3,3 (m, 4H); 3,6 (m, 2H); 3,7 (m, 5H); 4,2 (m, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,2 (d, 1H); 7,4-7,6 (m, 4H); 7,7 (m, 1H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ (565)

Ejemplo 48

2-{3-[(4-Metil-5-(pirid-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]-propil}-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin 1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,1$ (q, 2H); 2,7 (t, 2H); 2,8 (t, 2H); 2,9 (m, 4H); 3,3 (m, 4H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 4,2 (s, 2H); 7,0-7,2 (m, 5H); 7,2 (m, 1H); 7,4-7,6 (m, 3H); 8,0 (m, 1H); 8,7 (m, 1H); 8,9 (m, 1H).

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ (558)

Ejemplo 49

7-[(3,3-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]-2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ (539,8)

P.f.: 75-76°C.

Ejemplo 50

2-{3-[(4-Ciclopropil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-[(3,3-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{30}H_{39}N_5O_2S_2$ (558)

Ejemplo 51

2-[(4-{[(4-Metil-5-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}ciclohexil)metil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{26}H_{31}N_5O_2S$ (477,6)

P.f.: 160°C.

Ejemplo 52

2-{(E)-4-[(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]but-2-enil}-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{21}H_{22}N_6O_2S$ (422)

MS: 423 [M+H]⁺

Ejemplo 53

2-[(4-{[(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}ciclohexil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{27}H_{31}N_5S$ (457,6)

P.f.: 156-158°C.

Ejemplo 54

Hidrocloreuro de 1-(2-{3-[(4-Metil-5-(3-ciano)fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etanona

$C_{24}H_{25}N_5OS$ (468)

P.f.: 185°C.

Ejemplo 55

7-Nitro-2-[(4-{[(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]metil}ciclohexil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

$C_{26}H_{31}N_6O_2S$ (477,6)

P.f.: 160°C.

Ejemplo 56

Hidrocioruro de 1-{2-[3-({4-Metil-5-fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{23}H_{27}N_4OS$ (443)

P.f.: 165°C.

Ejemplo 57

7,8-Dicloro-2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4S$ (399)

P.f.: 72-75°C.

Ejemplo 58

Hidrocioruro de 1-{2-[3-({5-(2,4-dinitrofenil)-4-metil}-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il}etanona

$C_{23}H_{25}N_6O_5S \times HCl$ (500,6)

P.f.: 193°C.

Ejemplo 59

2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{30}H_{39}N_5O_2S_2$ (565,8)

MS: 567 $[M+H]^+$

Ejemplo 60

2-{3-[(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]propil}-7-(octahidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{29}H_{38}N_6O_2S_2$ (566,8)

MS: 568 $[M+H]^+$

Ejemplo 61

2-{3-[(4-Ciclopropil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(azepan-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{29}H_{37}N_5O_2S_2$ (551,8)

MS: 552 $[M]^+$

Ejemplo 62

2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]propil}-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{25}H_{31}N_5O_2S_2$ (497,7)

Ejemplo 63

2-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-propil}-7-(azepan-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{27}H_{35}N_5O_2S_2$ (525,7)

Ejemplo 64

7-Cloro-2-(3-{[4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil}but-2-en-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{21}H_{23}ClN_4S$ (399)

P.f.: 72-75°C

Ejemplo 65

2-{3-[(4-Metil-5-metilamino-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]propil}-7-azepan-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Ejemplo 66

N,4-Dimetil-5-{(3-(7-piperidin-1-ilsulfonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)propil}sulfanil}-4H-1,2,4-triazol-3-amina

Ejemplo 67

7-tert-Butil-2-{3-[(4-Metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]propil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Ejemplo 68

2-{3-[(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]propil}-7-(azepan-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Ejemplo 69

7-({4-[2-tert-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}sulfonil)-2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 70

8-Bromo-2-{3-{[5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil}but-2-en-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 71

4-Metil-5-fenil-N-[4-(7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-2-il)butil]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Ejemplo 72

6-Metil-2-{3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil}propil)-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 73

7-Ciano-2-[(2-{[(4-Metil-5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]-metil}-ciclopropil)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 74

1-(2-{3-[(4-Metil-5-(3-metoxi)fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-oxil]propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etanona

Ejemplo 75

4-(7-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)butil-4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato

Ejemplo 76

2-[2-{[5-(N-Metilpirrol-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil}metil)prop-2-enil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida

Ejemplo 77

2-(3-[(4-Ciclopropil-5-(4-metilsulfonil)fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]propil)-7-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 78

6-tert-Butil-2-(3-{[5-(2,4-dinitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 79

N-[2-(8-{(5-(dimetilamino)-4-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil}-octil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 80

2-(3-[(4-Metil-5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-sulfanil]-propil)-7-(octahidro-isoquinolin-2/1H)-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 81

7-Ciano-2-(3-[(4-metil-5-(2-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 82

2-{6-[(5-(2,5-Dimetilfuran-3-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]hexil}-7-trifluorometanosulfoniloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Ejemplo 83

Hidrocloreto de 2-[2-([4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil)-metil)prop-2-enil]-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

$C_{22}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (460)

P.f.: 146-150°C

Ejemplo 84

N-[-2-(3-[[4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil]-propil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-metanosulfonamida

53

 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2 \times \text{HCl} \quad (494,1)$

P.f.: 90°C.

De manera en principio análoga se pueden preparar:

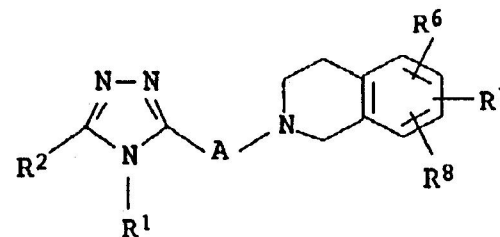


Tabla 1:

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
85	Me	Etoxicarbonilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)-	8-metilo	
86	Me	N,N-Dimetilamino-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	6-metilo	7-ciano	
87	Et	tert-Butilo	(CH ₂) ₄ -	7-ciano		
88	Butilo	Metilsulfanilo	(CH ₂) ₄ -	6-fluor		
89	cicProp	Metilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro	7-cloro	
90	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)-		
91	Me	3-Tienilo	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)-		
92	Me	Fenil-	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-dimetil-piperidin-1-il-sulfonil)-		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
93	Me	2,4-Dimetoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
94	Me	Amino-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
95	Prop	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-trifluorometilo		
96	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
97	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(pirolidin-1-il-sulfonil)		
98	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(pirolidin-1-il-sulfonil)		
99	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
100	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
101	Fenilo	Metilo	(CH ₂) ₄ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil) n-propilo		
102	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
103	Et	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
104	Et	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
105	Et	4-Metilfenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
106	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
107	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
108	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-fenilsulfonilo		
109	Me	2-Me-4-oxazolil-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
110	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
111	Hexilo	3-Piridil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro	7-cloro	
112	Me	3-Ciano-fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
113	Me	2-Pirazinil-	CO-(CH ₂) ₃ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
114	Prop	Fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
115	Me	3-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	6-trifluorometilo	7-ciano	
116	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
117	Et	3-Piridilo	S-(CH ₂) ₇ -	7-ciano		
118	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
119	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propilo		
120	Et	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
121	Et	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
122	Prop	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-(azepan-1-il-sulfonil)	
123	Et	N-Propil-tetrazoli-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
124	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
125	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	4-metoxi		
126	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
127	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	7-fenilsulfonilo		
128	Me	2-Cloro-fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometoxi		
129	Et	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 7		
130	Et	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
131	Et	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
132	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₆ -	7-nitro		
133	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
134	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
135	Me	Fenilmetilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
136	Et	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ - N(CH ₃)-7		
137	Et	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
138	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
139	Et	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-trifluorometilo		
140	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	8-trifluorometilo		
141	Me	Fenil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
142	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
143	iProp	3-Piridilo	S-(CH ₂) ₇ -	7-cloro	8-cloro	
144	Me	Amino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
145	Me	2-Aminotiazol-4-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
146	Me	3-Pirrolilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	6-trifluorometilo		
147	cicProp	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -N(CH ₃)-7		
148	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
149	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
150	Me	5-Metil imidazol-4-il-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	tert-Butilo		
151	Me	Metilamino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
152	Me	3-Benzineil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
153	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	5-metoxi		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
154	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
155	Prop	Fenil-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
156	Me	3-Piridinilo	S-(CH ₂) ₈ -	7-CHF ₂		
157	Me	Tetrazolil-	(CH ₂) ₄ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
158	Me	4-Fenilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	7-bromo		
159	Me	4-Metilfenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	7-nitro		
160	Et	3-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	6-Metilo		
161	Et	2-Aminotiazol-4-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
162	Et	Fenil-	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-dimetil-piperidin-1-il-sulfonil)		
163	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃	7-trifluorometilo		
164	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
165	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
166	Me	3-Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-CHF ₂		
167	Et	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₈ -	7-metilsulfonilo		
168	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-fenilsulfonilo		
169	Et	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-trifluorometilo		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
170	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
171	iProp	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-bromo		
172	Prop	4Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
173	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
174	Et	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	6-cloro	7-cloro	
175	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
176	Prop	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-nitro	
177	Me	4-Yodo-fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	7-ciano		
178	iProp	4-Imidazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
179	Et	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
180	Butilo	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
181	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
182	Et	Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
183	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
184	Me	Propilo	CO-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi		
185	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
186	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
187	Prop	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
188	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	8-nitro		
189	Prop	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
190	Me	3-Piridilo	S-(CH ₂) ₇ -	7-cloro	8-cloro	
191	Et	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
192	Et	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-7		
193	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
194	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
195	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
196	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	8-nitro		
197	Me	4-Metilfenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
198	cicProp	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-carboxamida		
199	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
200	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₆	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
201	Me	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
202	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-fenilsulfonilo		
203	Butilo	Piridin-3-il-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
204	cicProp	2,4-Dimetoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
205	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
206	Et	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
207	Et	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-nitro	
208	Et	Fenil-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -	6-metoxi		
209	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
210	Me	Metilamino-	S-CH ₂ -cicHexCH ₂ -CH ₂ -	7-ciano		
211	Et	tert-Butilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi		
212	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-fluor		
213	Me	Fenilmetilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
214	iProp	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
215	iProp	4-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
216	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
217	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-7		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
218	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
219	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
220	Et	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	8-nitro		
221	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
222	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₆ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
223	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
224	Me	4-Metiltiazol-5-ilo-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
225	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
226	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
227	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
228	Fenilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
229	Me	Tetrazolil-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
230	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-ciano	
231	Et	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
232	Me	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
233	Et	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-bromo		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
234	Prop	2-Aminotiazol-4il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
235	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
236	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
237	cicProp	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7		
238	Me	Piridin-3-il--	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
239	Et	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₁₀ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
240	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
241	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
242	Butilo	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-ciano	
243	Fenilo	3-Piridil-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
244	Me	Tetrazolil-	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
245	Hexilo	3-Yodo-fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro	7-cloro	
246	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	7-ciano		
247	Fenilo	tert-Butilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
248	Me	tert-Butilo	(CH ₂) ₄ -	6-metoxi		
249	cicProp	tert-Butilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi		

65

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
250	Me	Amino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonil		
251	Me	Amino-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi		
252	Et	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₈ -	7-ciano		
253	Me	Metilamino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
254	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-etenilo		
255	Et	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	7-trifluorometoxi		
256	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	8-trifluorometilo		
257	Prop	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
258	Me	Metilamino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
259	Me	Tetrazolil-	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
260	Me	Metilamino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
261	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
262	Me	2-Aminotiazol-4il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
263	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
264	Me	4-Imidazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
265	Me	Propilo	(CH ₂) ₄ -	5-metoxi		
266	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-trifluorometilo		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
267	Me	4-Metilfenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
268	cicProp	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	8-nitro		
269	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-piperidin-1-il-sulfonil)		
270	iProp	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-acetilo		
271	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
272	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
273	Me	4-Metiltiazol-5-ilo-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
274	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
275	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
276	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	6-metilo	7-(pirrolidin-1-il-suflonil)	
277	Me	Fenil-	CO-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
278	cicProp	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	8-etenilo		
279	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
280	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
281	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃	8-trifluorometilo		
282	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
283	Pentilo	3-Piridil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro	7-cloro	
284	Me	Piridin-3-il-rolil-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
285	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
286	Me	2-Pirazinil--	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
287	Et	Fenil-	CO-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
288	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
289	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
290	Me	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
291	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
292	Me	2-Aminotiazol-4-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
293	Me	4-Metilfenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-ciano		
294	Me	3-Pirrolilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
295	Me	3-Ciano-fnenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
296	Me	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
297	Me	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
298	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
299	Et	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
300	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
301	iProp	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	6-metilo	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)	
302	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
303	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-nitro		
304	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
305	Me	3-Pirrolilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	6-cloro		
306	Et	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
307	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
308	Me	3-Piridinilo	S-(CH ₂) ₈ -	7-CHF ₂		
309	Me	3-Piridilo	COO-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
310	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
311	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
312	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -	5-hidroxi		
313	Me	Amino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
314	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
315	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-fenilsulfonilo		
316	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	7-trifluorometoxi		
317	Fenilo	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
318	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
319	Me	4-Metilfenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
320	Prop	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
321	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
322	Me	4-Metoxil-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
323	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₇ -	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
324	Me	Metilamino-	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
325	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
326	Butilo	2-Aminotiazol-4-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
327	iProp	3-Pirrolilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
328	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-cloro		
329	Butilo	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)	8-cloro	
330	Et	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
331	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	6-metoxi		
332	Me	3-Furanilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	7-(N-metilanilin-1-sulfonil)		
333	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
334	cicProp	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
335	Et	Fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
336	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
337	Me	4-Metilfenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
338	Butilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-acetilo		
339	Et	4-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
340	Butilo	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)	
241	Butilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-cloro		
342	Et	Piperidin-3-il-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
343	Me	3--Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
344	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	5-metoxi		
345	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
346	cicProp	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	8-trifluorometilo		
347	Me	6-Cloro-bifenil-2--	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
348	Et	3-Piridilo	S-(CH ₂) ₇ -	7-cloro	8-cloro	
349	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	6-metoxi		
350	Me	Metilamino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
351	Et	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
352	Et	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7		
353	Et	Fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
354	Butilo	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
355	Me	4-Metoxil-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
356	Me	Fenil-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -	6-metoxi		
357	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
358	Prop	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-acetilo		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
359	Me	4-Metilfenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
360	Et	2-Me-4-oxazolil-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
361	Butilo	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
362	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	6-trifluorometilo		
363	Hexilo	3-Piridil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro	8-cloro	
364	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
365	Et	Fenil-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
366	cicProp	Fenil-	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-dimetil-piperidin-1-il-sulfonil)		
367	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	6-cloro	7-cloro	
368	Et	4-Imidazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
369	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
370	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
371	Prop	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-trifluorometilo		
372	Me	2,4-Dimetoxi-fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
373	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
374	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
375	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
376	Me	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
377	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
378	Me	Fenil-	(CH ₂) ₄ -	8-trifluorometilo		
379	Prop	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	8-etenilo		
380	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
381	iProp	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
382	iProp	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)	8-cloro	
383	iProp	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-carboxamida		
384	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-trifluorometilo		
385	Et	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	8-trifluorometilo		
386	iProp	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₆ -	7-ciano		
387	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)	8-cloro	
388	Et	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
389	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
390	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
391	Prop	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
392	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
393	Et	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	7-cloro		
394	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
395	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
396	Me	6-Cloro-bifenil-2--	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
397	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
398	Me	3-Benztienil--	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
399	Me	3-Tienilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
400	Hexilo	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-ciano	
401	Me	3-Piridilo	S-(CH ₂) ₇ -	6-metilo	7-ciano	
402	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
403	Me	3-Tienilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
404	Prop	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-(piperidin-1-il-sulfonil)	
405	Et	2,4-Dimetoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metano-sulfonamida		
406	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
407	Et	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		

25

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
408	Me	Feilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	5-metoxi		
409	Fenilo	3-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
410	Me	3Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metano-sulfonamida		
411	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
412	Fenilo	tert-Butilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
413	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
414	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
415	iProp	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-trifluorometilo		
416	Butilo	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₈ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
417	Me	Fenil-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
418	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
419	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-fenilsulfonilo		
420	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
421	Me	4-Metiltisulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
422	Me	4-metilsulfonil-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
423	Butilo	3-Piridil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro	8-cloro	
424	Me	Metilamino	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
425	Me	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
426	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-fenilsulfonil		
427	Et	3-Pirrolilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
428	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
429	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
430	Prop	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
431	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
432	Prop	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
433	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
434	Butilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	8-nitro		
435	Me	4-Metilfenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
436	Me	3-Furanilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	7-fenilsulfonilo		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
437	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
438	Et	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	8-eternilo		
439	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
440	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
441	Me	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	6-metoxi		
442	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
443	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₄ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
444	Prop	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-etenilo		
445	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
446	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
447	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
448	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
449	Butilo	Fenil-	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-dimetil-piperidin-1-il-sulfonil)		
450	Et	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-etenilo		
451	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
452	iProp	Fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
453	Me	Ciano	S-(CH ₂) ₈ -	6,7-dimetoxi		
454	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
455	Et	Fenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
456	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
457	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
458	Me	3-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
459	cicProp	N-Metil-2-Pirrolil-	S-(CH ₂) ₈ -	7-ciano		
460	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
461	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
462	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
463	Butilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
464	Prop	4-Metilfenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
465	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7		
466	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
467	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
468	Et	Ciano	S-(CH ₂) ₈ -	6-metoxi	7-metoxi	
469	cicProp	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-7		
470	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
471	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -N(CH ₃)-7		
472	Et	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	8-etenilo		
473	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
474	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
475	Me	4-Piridil-	(CH ₂) ₄ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
476	cicProp	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	6-cloro	7-cloro	
477	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₆ -	7-nitro		
478	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
479	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
480	Me	Ciano	S-(CH ₂) ₈ -	6-metoxi	7-metoxi	
481	Me	tert-Butilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi		
482	Et	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	7-metano-sulfonamida		
483	Prop	Ciano	S-(CH ₂) ₈ -	6-metoxi	7-metoxi	
484	Me	3-Pirrolilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	7-ciano		
485	Me	Metilamino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
486	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
487	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
488	iProp	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	8-etenilo		
489	Et	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
490	Me	Fenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
491	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
492	Me	3-Tienilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
493	Et	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	8-trifluorometilo		
494	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₆ -	7-nitro		
495	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metano-sulfonamida		
496	Et	fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-ciano	
497	Prop	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
498	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
499	Me	4-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
500	Et	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-Carboxamida		

51

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
501	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
502	Me	Amino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
503	Me	2,4-Dimetoxi-fenilo	S(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
504	Me	3-Benztienil-	CO-(CH ₂) ₃ -	7-fenilsulfonilo		
505	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
506	Et	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	5-metoxi		
507	Et	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₆ -	7-ciano		
508	Me	3-Pirrolilo.	S-(CH ₂) ₃ -	7-metano-sulfonamida		
509	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
510	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metano-sulfonamida		
511	Me	3-Tienilo	COO-(CH ₂) ₄ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
512	Et	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
513	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
514	Butilo	N-metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₈ -	7-ciano		
515	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH (CH ₃)CH ₂ -NH-7		
516	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-Ciano		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
517	Me	3-Tienilo	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	7-(3,3-dimetil-piperidin-1-il-sulfonil)		
518	Me	2,4-Dimetoxifenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
519	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
520	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
521	Me	Amino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
522	Prop	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₈ -	7-ciano		
523	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
524	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
525	Et	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
526	Prop	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-etenilo		
527	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
528	Me	Tetrazolil-	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	6-metoxi		
529	Me	Fenil-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
530	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
531	Et	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	6-metilo	u-(pirrolidin-1-il-sulfonil)	
532	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metano-sulfonamida		
533	Me	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
534	Et	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
535	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi		
536	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
537	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
538	cicProp	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
539	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
540	Et	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
541	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
542	Me	3-Piridilo	COO-(CH ₂) ₄ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
543	Prop	Carboxamida	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
544	Me	4-Yodo-fenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
545	Hexilo	Fenil-	(CH ₂) ₄ -	7-(3,3-dimetil-piperidin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
546	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
547	Et	Fenil-	S-(CH ₂) ₇ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)	8-cloro	
548	Prop	Fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
549	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
550	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
551	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	8-trifluorometilo		
552	Butilo	tert-Butilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi		
553	Prop	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₁₀ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
554	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
555	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
556	Me	3-Benztienil-	(CH ₂) ₄ -	7-fenilsulfonilo		
557	Me	Piridin-3-il-	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
558	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
559	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
560	cicProp	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-acetilo		
561	iProp	Fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
562	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
563	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
564	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
565	Prop	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH (CH ₃)CH ₂ -N (CH ₃)-7		
566	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
567	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
568	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
569	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
570	Me	N-metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
571	Prop	3-Piridilo	S-(CH ₂) ₇ -	6-metilo	7-ciano	
572	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
573	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
574	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
575	Et	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
576	Me	Metilamino-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metanosulfonamida		
577	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
578	Me	2-Cloro-fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-trifluorometoxi		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
579	Butilo	3-Pirrolilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
580	cicProp	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metano-sulfonamida		
581	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
582	Me	4-Metilfenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	7-trifluorometilo		
583	Me	5Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
584	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
585	Me	3-Tienilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	7-trifluorometoxi		
586	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
587	Et	3-tienilo	COO-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
588	Prop	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		
589	Butilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
590	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
591	Et	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
592	Prop	Fenilo	S-(CH ₂) ₁₀ -	7-carboxamida		
593	Et	3-Furanilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	7-fenilsulfonilo		
594	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
595	Me	3-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂	6-Metilo		
596	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metano-sulfonamida		
597	Me	2-Aminotizaol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
598	Prop	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-Bromo		
599	Prop	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilsulfonilo		
600	Me	2,4-Dimetoxifenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
601	Et	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro		
602	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
603	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
604	iProp	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-ciano	
605	Et	2-Pirazinil-	CO-(CH ₂) ₃ -	7-(morfolin-1-il-sulfonil)		
606	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo	7-nitro	
607	Butilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-(azepan-1-il-sulfonil)		
608	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-(dimetilamino-sulfonil)		

28

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
609	Me	3-Br-Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₆ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
610	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi		
611	cicProp	Piridin-4-il-	O-(CH ₂) ₃ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
612	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
613	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-trifluorometilo		
614	Prop	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-trifluorometilo		
615	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-trifluorometilo		
616	Et	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-acetilo		
617	Me	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	7-(pirrolidin-1-il-sulfonil)		
618	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₇ -	7-(piperidin-1-il-sulfonil)		
619	Fenilo	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
620	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-ciano		
621	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	6-metoxi	8-metilo	
622	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH(CH ₃)CH ₂ -NH-7		5-metilo
623	Me	3Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7		8-bromo
624	Me	4-Piridilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -7		8-etenilo

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
625	Me	3-Piridil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi	7-cloro	8-cloro
626	Me	3-Fenil-	O-(CH ₂) ₃ -	6-cloro	7-cloro	8-metilo

R⁷ y R⁸ representan hidrógeno, en tanto no se indique en esta Tabla otro significado.

En esta y en la Tabla siguiente se utilizan las siguientes abreviaturas:

Me = Metilo

Et = Etilo

cicProp = Ciclopropilo

Prop = n-Propilo

iProp = Isopropilo

cicHex = Ciclohexilo

De manera en principio análoga se pueden preparar:

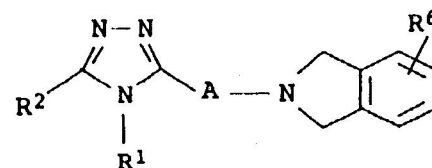


Tabla 2:

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
627	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-nitro
628	Butilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
629	Me	Oxadiazol-3-ilo	S-(CH ₂) ₇ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
630	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₇₃ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
631	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
632	Et	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
633	Me	Carboxamida	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	5-metoxi
634	Butilo	Ciclohexil-	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	5-cloro
635	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
636	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
637	Pentilo	tert-Butilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
638	Me	Piridin-3-il-	CO-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
639	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
640	Me	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
641	iProp	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
642	cicProp	tert-Butilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
643	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
644	cicProp	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
645	Me	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-metoxi
646	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-nitro
647	cicProp	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
648	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
649	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
650	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
651	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-metoxi
652	Me	Fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
653	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
654	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
655	Me	Fenil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
656	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
657	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	5-metoxi
658	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-ciano

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
659	Pentilo	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
660	Me	3-Benztienil-	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	5-fluor
661	Pentilo	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
662	Et	5-Metil imidazol-4-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-metoxi
663	iProp	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
664	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
665	Butilo	Ciclohexil-	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	5-metoxi
666	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
667	Prop	N-Propil-tetrazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-fluor
668	Pentilo	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-ciano
669	Me	Fenil-	CO-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
670	Prop	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
671	Butilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
672	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-ciano
673	cicProp	N-Propil-tetrazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-nitro
674	cicProp	Propilo	CO-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
675	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-nitro
676	Me	3-Piridilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
677	Me	5-Metil imidzol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
678	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	5-(pirrolidin-1-il-sulfonil)
679	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
680	Me	Ciclohexil-	O-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
681	Me	Metilamino-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
682	iProp	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
683	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
684	Pentilo	N-propil-tetrazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-cloro
685	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-ciano
686	cicProp	Fenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
687	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
688	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-cloro
689	cicProp	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
690	Me	4-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-nitro
691	Me	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
692	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
693	Pentilo	4-Metilsulfonil-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
694	Pentilo	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
695	cicProp	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	5-ciano
696	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
697	Me	3-Pirrolilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	6-cloro
698	Me	Oxadiazol-2-ilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	5-fluor
699	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
700	Butilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
701	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
702	Prop	N-Propil-tetrazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-cloro
703	Me	5-Metil imidazol-4-il-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂	tert-Butilo
704	Pentilo	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
705	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
706	Pentilo	Fenil-	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
707	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₈ -	5-metoxi
708	Me	Fenil-	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
709	Me	Tetrazolil-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	5-nitro
710	cicProp	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
711	cicProp	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
712	cicProp	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
713	iProp	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
714	Me	Amino	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	5-fluor
715	Me	3-Tienilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂	5-fluor
716	Me	3-Tienilo	O-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
717	Me	tert-Butilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
718	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
719	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
720	Et	Tetrazolil-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	5-metoxi
721	Prop	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro

95

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
722	Et	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
723	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
724	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
725	Et	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
726	Butilop	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
727	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
728	cicProp	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
729	Pentilo	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
730	cicProp	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
731	Prop	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
732	cicProp	3-Piridilo	S-(CH ₂) ₇ -	5-cloro
733	cicProp	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
734	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
735	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
736	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
737	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
738	Et	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
739	Me	3-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
740	cicProp	Fenil-	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
741	Me	2-Me-4-oxazolil-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂	5-(morfolin-1-il-sulfonil)
742	Et	2-Aminotiazol-4-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5-metoxi

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
743	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
744	Me	Fenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	5-(piperidin-1-il-sulfonil)
745	Me	2-Me-4-oxazolil	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
746	iProp	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
747	Me	Metilamino	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	5-metoxi
748	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
749	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-ciano
750	cicProp	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	5-ciano
751	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
752	Pentilo	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
753	Prop	N-metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-cloro
754	Me	N-metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor
755	cicProp	N-propil-tetrazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	5,6-dicloro
756	Pentilo	Propilo	CO-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
757	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	5-nitro
758	Me	Propilo	CO-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
759	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-metoxi
760	cicProp	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	5-ciano
761	Me	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	5-ciano
762	Et	tert-Butilo	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	5-metoxi
763	cicProp	N-metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	5-fluor

Ejemplos de formas de administración galénicasA) Comprimidos

En una prensa para comprimidos se comprimen de la manera usual comprimidos con la siguiente composición:

- 40 mg de la sustancia del Ejemplo 1
- 120 mg de almidón de maíz
- 13,5 mg de gelatina
- 45 mg de lactosa
- 2,25 mg de Aerosil(R) (ácido silícico químicamente puro con distribución submicroscópica fina)
- 6,75 mg de almidón de papa (como engrudo al 6%)

B) Grageas

- 20 mg de la sustancia del Ejemplo 3
- 60 mg de masa núcleo
- 70 mg de masa para azucarar

La masa núcleo está compuesta por 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de mezcla de polímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo 60:40. La masa para azucarar está compuesta por 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Las grageas así preparadas se proveen a continuación de un recubrimiento resistente a los jugos gástricos.

Pruebas biológicas - Estudios de ligadura a los receptores1) Prueba de ligadura a D₂

Para los estudios de ligadura se usaron fibroblastos de ratón CCL 1,3 clonados que expresaban el receptor D₃ humano, que se pueden obtener de Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 EE.UU.

Preparación celular

Las células que expresaban el D₃ fueron multiplicadas en RPMI-1640 con 10% de suero fetal de ternero (GIBCO No. 041-32400 N); 100 U/ml de penicilina y 0,2% de estreptomicina (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, EE.UU.). Después de 48 horas se lavaron las células con PBS y se incubaron con 0,05% de PBS que contenía tripsina durante 5 min. Luego se neutralizó con medio y se reunieron las células por centrifugación a 300 g. Para la lisis de las células se lavó brevemente el pellet con tampón de lisis (5 mM de Tris-HCl, pH 7,4 con 10% de glicerina) y luego se incubó a 4°C durante 30 min en una concentración de 10⁷ células/ml de tampón de lisis. Las células fueron centrifugadas a 200 g durante 10 min y se almacenó el pellet en nitrógeno líquido.

Pruebas de ligadura

Para la prueba de ligadura del receptor D₃ se suspendieron las membranas en tampón de incubación (50 mM de Tris-HCl, pH 7,4 con 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl₂, 10 µM de quinolinol, 0,1% de ácido ascórbico y 0,1% de BSA) en una concentración de aprox. 10⁶ células/250 µl de mezcla de prueba y se incubaron a 30°C con 0,1 nM de ¹²⁵yodo-

sulpirida en presencia y en ausencia de sustancia de prueba. La ligadura inespecífica se determinó con 10^{-6} Spiperon.

Después de 60 min se separó el radioligando libre y el ligado por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio GF/B (Whatman, Inglaterra) en un recolector de células Skatron (Skatron, Lier, Noruega) y se lavaron los filtros con tampón Tris-HCl helado, pH 7,4. La radioactividad recogida sobre los filtros se cuantificó con un contador de escintilación líquida Packard 2200 CA.

La determinación de los valores K_i se realizó por medio de análisis de regresión no lineal con el programa LIGAND.

2) Prueba de ligadura

Cultivo de células

Las células HEK-293 con receptores D2A de dopamina humanos expresados estables fueron cultivadas en RPMI 1640 con Glutamax I^{MR} y 25 mM de HEPES con 10% de albúmina de suero fetal de ternero. Todos los medios contenían 100 unidades por ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Las células fueron mantenidas en atmósfera húmeda con 5% de CO₂ a 37°C.

La preparación celular para estudios de ligadura se realizó por tripsinización (0,05% de solución de tripsina) durante 3-5 minutos a temperatura ambiente. Luego se centrifugaron las células a 250 g durante 10 minutos y se trataron durante 30 minutos a 4°C con tampón de lisis (5 mM de Tris-HCl, 10% de glicerol, pH 7,4). Después de

centrifugación a 250 g durante 10 minutos se guardó el residuo a -20°C hasta su uso.

Pruebas de ligadura del receptor

Receptor D_2 de dopamina "low affinity state" con ^{125}I -Spiperon (81 TBq/mmoles, Du Pont de Nemours, Dreieich).

Las mezclas (1 ml) estaban compuestas por 1×10^5 células en tampón de incubación (50 mM de Tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de MgCl_2 y 2 mM de CaCl_2 , pH 7,4 con HCl) y 0,1 nM de ^{125}I -Spiperon (ligadura total) o complementariamente 1 μM de haloperidol (ligadura inespecífica) o sustancia de prueba.

Después de realizada la incubación a 25°C durante 60 minutos se filtraron las mezclas a través de un filtro de fibra de vidrio GF/B (Whatman, Inglaterra) en un recolector de células Skatron (firma Zinsser, Frankfurt) y se lavaron los filtros con 50 mM de tampón de Tris-HCl, pH 7,4. La radioactividad recogida sobre los filtros se cuantificó con un contador de escintilación líquida Packard 2200 CA.

La evaluación se realizó como bajo a).

La determinación de los valores K_i se realizó por análisis de regresión no lineal con el programa LIGAND o por cálculo de los valores CI_{50} con ayuda de la fórmula de Cheng y Prusoff.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran en estas pruebas muy buenas afinidades por el receptor D_3 (<1

umolar, especialmente <100 nmolar) y se ligan selectivamente al receptor D₃.

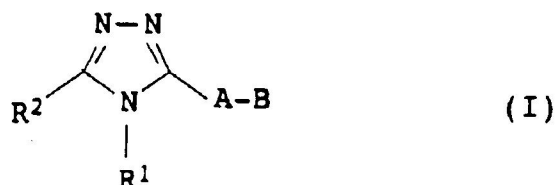
En la Tabla 3 se indican los compuestos de los ejemplos 3, 4 y 7, los valores pK_i-(D₃) (logaritmo decimal negativo de la constante de ligadura al receptor D₃) y la selectividad con respecto a la ligadura al receptor D₂A (K_i(D₂)/K_i(D₃)).

Tabla 3:

Ejemplo	pK _i -(D ₃)	Selectividad
3	8,02	78
4	7,96	67
7	8,37	81

REIVINDICACIONES

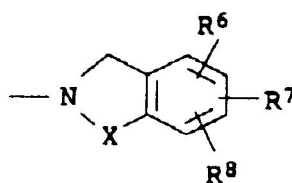
1. Compuestos de triazol de la Fórmula general I:



en donde:

- R^1 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido opcionalmente por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o fenilo;
- R^2 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido opcionalmente por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, halógeno, CN, COOR^3 , CONR^3R^4 , NR^3R^4 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, o un resto aromático, seleccionado entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el resto aromático uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido opcionalmente por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, halógeno, CN, COR^3 , NR^3R^4 , NO_2 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ y fenilo, sustituido opcionalmente por uno o dos restos seleccionados

- independientemente uno de otro entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^3R^4 , CN, CF_3 , CHF_2 o halógeno;
- R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro H, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, o fenilo;
- A representa alquilenos C_4-C_{10} o alquilenos C_3-C_{10} , que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, $CONR^3$, COO, CO, cicloalquilo C_3-C_6 y un enlace doble o triple;
- B significa un resto de la fórmula siguiente:



en donde:

- X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;
- R^6 , R^7 y R^8 seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por OH, alquilo OC_1-C_6 opcionalmente sustituido por amino, mono- o di-alquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_6 , halógeno o fenilo; OH, alcoxi C_1-C_6 , OCF_3 , OSO_2CF_3 , SH, alquiltio C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , CO_2R^3 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, en donde R^3 y R^4 tienen el significado arriba mencionado y junto con el átomo de N, al cual están ligados, pueden formar también un

heterociclo saturado o no saturado con 5 a 7 átomos del anillo y 1 o 2 heteroátomos N; CONR^3R^4 , NHSO_2R^3 , NR^3R^4 , un anillo aromático o no aromático carbocíclico de 5 o 6 miembros y un anillo aromático o no aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el anillo carbocíclico o heterocíclico uno o dos substituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, fenoxi, halógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, OH, NO_2 , CF_3 y CHF_2 , y pudiendo dos de los substituyentes R^6 , R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono del anillo fenilo, al cual están unidos, formar un anillo fenilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado al anillo fenilo, en donde uno o dos de los grupos CH o CH_2 pueden ser reemplazados por un átomo de nitrógeno, o un grupo NH o N-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; así como también sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula I, en donde X representa CH_2CH_2 .

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 de la Fórmula I, en donde A representa alquilenos $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ o alquilenos $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, COO, CO, un enlace doble o triple y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.

4. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde A representa alquileno C_4-C_{10} o alquileno C_3-C_{10} , que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, un enlace doble y ciclohexilo.
5. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^2 representa un resto aromático, no sustituido o que presenta uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , OH, alcoxi C_1-C_6 , fenilo, CN y halógeno.
6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo, pirrolilo, piridilo o pirazinilo.
7. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^1 representa H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 .
8. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^6 , R^7 y R^8 independientemente uno de otro son seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , OH, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ y $CONR^3R^4$.
9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula I, en donde:
 R^1 representa H, alquilo C_1-C_6 o fenilo,
 R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, tienilo, furanilo,

tetrazolilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo,

A representa alquileo $-SC_3-C_{10}$, que puede comprender opcionalmente un enlace doble, y

R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $SO_2NR^3R^4$, CN, NO_2 , CF_3 , $CONR^3R^4$, CHF_2 , OSO_2CF_3 , OCF_3 y $NHSO_2$ -alquilo C_1-C_6 .

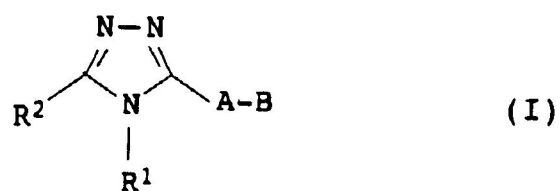
10. Producto farmacéutico que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente junto con vehículos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

11. Uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades que responden a la acción de los agonistas y/o antagonistas de los receptores D_3 de dopamina.

107

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de triazol de la siguiente fórmula:



en donde:

R^1 , R^2 , A y B tienen los significados indicados en la descripción. Los compuestos de acuerdo con la invención poseen una gran afinidad por el receptor D_3 de dopamina y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades que responden a la acción de los ligandos D_3 de dopamina.

ELIER
ABOGADOS
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, 8 COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BASF Aktiengesellschaft

domiciliado(s) en Ludwigshafen, República
Federal de Alemania

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; y EMILIO FERRERO, tpa. 31929; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, y bajo las mismas reglas, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicios; el depósito de nombres comerciales y enseñanzas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos hechos por agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 17 de marzo de 1989

en D-6700 Ludwigshafen

BASF Aktiengesellschaft

Firma
ppa. Welzel

Ich (wir) unten Unterzeichnender (de)
BASF Aktiengesellschaft

wohnhaft in Ludwigshafen, Republica Federal
de Alemania

verleihen durch dieses Schreiben an GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; und EMILIO FERRERO, tpa. 31929; wohnhaft in der Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Kolumbien, um die Verfügung des Absatzes 1 im Artikel 543 des Handelsgesetzbuch zu beachten, der erste als Hauptvertreter und die übrigen als Stellvertreter, beziehungsweise, als unsere Vertreter in allen was sich auf das industrielle Eigentum bezieht, berechtigt Meldungen zu empfangen und gerichtliche und aussergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter wird den Hauptvertreter ersetzen wegen zeitweiligen oder definitiven Abwesenheit oder Hindernisses des ersten. Dieselbe Regel wird angewandt werden wenn der zweite Stellvertreter den ersten ersetzen muss, oder der dritte den zweiten. In solchen Fälle der Hauptvertreter, oder der erste oder der zweite Stellvertreter, beziehungsweise, oder beide, werden ihre Absicht aussprechen um nicht die Vertretung auszuüben mittelst Aussage notariell beglaubigt in Kolumbien, oder vor Notar oder vor einem anderen öffentlichen Beamter, oder Kolumbianischen Konsul im Auslande; und wenn es ein Hindernis sei, mittels der betreffenden Beglaubigung. Wenn einer der Gennanten immerfort abwesend wäre, der Folgende wird ihn ersetzen. Im Falle dass die Abwesenheit oder das Hindernis des Hauptvertreters, oder diejenigen seines ersten, zweiten oder dritten Vertreters, beziehungsweise, beendeten, einer oder anderen, ordnungsweise werden die Vertretung ausüben und sie zu sich nehmen nur auf Grund sie auszuüben, mit Aufhören zur Zeit der Ausübung der Vertretung durch den ersten, den zweiten oder den dritten Stellvertreter beziehungsweise.

Ausserdem, und unter dieselben Regeln, wir verleihen den genannten Rechtsanwälte die Vollmacht, und um den Schutz meines (unseres) industriellen Eigentum zu erhalten, und gegen den unlauteren Wettbewerb; zu diesem Zweck ich (wir) die genannten Bevollmächtigten ernenne(n), damit sie uns vor beliebigen Institutionen oder Personen, die die Rechtssprechung ausüben oder nicht, vor allem vor denen mit Verwaltungs, streitigem Verwaltungs, und juristischem Charakter, in allen was sich auf folgende Angelegenheiten bezieht, zu vertreten: a) Erlangung von Patenten, Modellen und Zeichnungen; Registrierung von Waren-, Sammel-Defensive- und Servicezeichen; Aufbewahrung von Handelsnamen- und zeichen; ihre Erneuerung und Übertragung, Names und Wohnsitzänderung, freiwillige Annullierung und die Registrierung von Vertragslizenzen; b) Die Oppositionsklagen, Annullierung, Ungültigkeit, Vorsichtsmassnahmen, Lizenzen und im allgemeinen die Zivil-, Straf-, Verwaltungs- oder streitigen Verwaltungsprozesse, die mit diesen Rechten verbunden sind, Aktionen und Verhandlungen, die wir vorantreiben oder die man uns vorantreibt und; c) damit sie in allen oben bestimmten Angelegenheiten dieses Mandat ersetzen, regeln, davon Abstand nehmen, annullieren, empfangen, verzichten, Meldungen annehmen und gerichtliche und aussergerichtliche Bevollmächtigte ernennen, und die Handlungen der halbamtlichen Vertreter bestätigen.

Unterzeichnet heute am 17. März 1989

in D-6700 Ludwigshafen

Unterschrift

ppa. Richters

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Nº - 0077

El suscrito Cónsul General de Colombia en Frankfurt
am Main, República Federal de Alemania, vistos los
documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A:

Que el señor Thomas Walter-----
quien como Notario en Ludwigshafen am Rhein-----
autenticó la(s) firma(s) del(os) signatario(s) del
Poder precedente, ejercía las funciones indicadas y
su firma corresponde a la registrada ante el Tribunal Re-
gional de Frankenthal (Pfalz)-----
que la compañía BASF Aktiengesellschaft-----
es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes
de la República Federal de Alemania y cumple su objeto
conforme a las mismas; que el(los) señor(es) Dr. Gunther
WELZEL y el Dr. Peter RICHTERS-----
quien(es) en sus carácter(es) de apoderados-----
----- y cuya(s) firma(s) fué
(fueron) autenticada(s) ante el Notario Thomas Walter-----
----- es(son) su(s) representan-
te(s) legal(es) en este país.

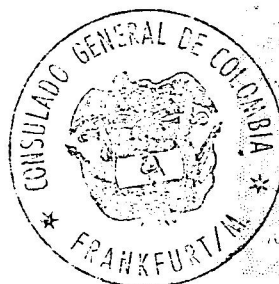
El Cónsul General no asume responsabilidad por el con-
tenido del documento.

Esta Certificación se expide en Frankfurt am Main,
el seis de Abril de mil novecientos ochenta y nueve.

Frankfurt a. M 06 ABR 1989

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

Don \$ US. 6.- de Ley E. E. U. N.



Nº - 0077

04 ENE 2000

Juan Manuel Botero Medina
Cónsul General de Colombia

111

SEALADO GENERAL

SEALADO GENERAL

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 ENE 2000

Die konsularische Legalisierung ist notwendig.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de R. C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social, que quien confiere el poder es su representante y puede otorgar poder, seguidamente autenticar la firma de éste.

TRADUCCION OFICIAL NO. 2056

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, ERNESTO CAVELIER y EMILIO FERRERO, domiciliados en la Cra. 4 No. 72-35, Bogotá, el 17 de marzo de 1989, por la sociedad BASF Aktiengesellschaft, domiciliada en Ludwigshafen, RFA:)

Protocolo notarial No. 1407/89

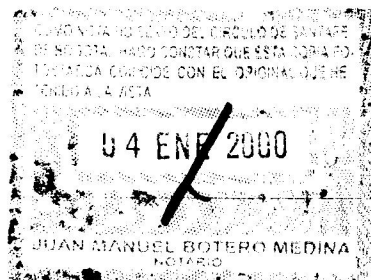
Certifico la autenticidad de las firmas anteriores puestas ante mí, por los señores:

1. Dr. Gunther W e l z e l , químico, domiciliado en Ludwigshafen am Rhein,
2. Dr. Peter R i c h t e r s , químico, domiciliado en Ludwigshafen am Rhein.

A los doctores Welzel y Richters los conozco en persona.

LUZ ARRIAGA DE HERBES
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia



Certifico, por haber tenido a la vista el registro de comercio HR B 3000, del juzgado de Ludwigshafen, que los doctores Wlzel y Richters, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente y firmar por la sociedad BASF Aktiengesellschaft, con sede en Ludwigshafen.

Ludwigshafen am Rhein, 17 de marzo de 1989

(sello redondo:)

Dr. Siegfried Kohler

Fdo.: firma ilegible

Notario de Ludwigshafen

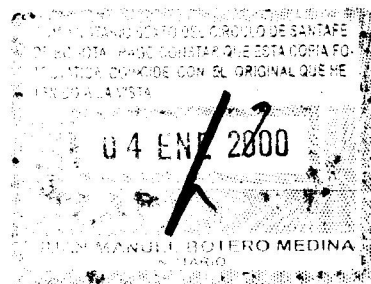
Th. Walter

Asesor del notario como representante oficialmente designado del notario Dr. Siegfried Kohler

Se certifica la autenticidad de la firma anterior del asesor del notario, consejero de justicia Dr. Kohler, domiciliado en Ludwigshafen am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Al mismo tiempo se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Frankenthal (Pfalz), veintiuno de marzo de mil novecientos ochenta y nueve

LUZ ARRIAGA DE HE...
TRADUCTOR DE INTERPRETE
Resolución No. 599 Ministerio



M4

El Presidente del Tribunal Regional

Fdn.: firma ilegible (sello redondo:)

(Franz Serfas)

El Presidente del Tribunal Regional
de Frankenthal (Pfalz)

Nota: Derrechos 20,-- DM

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriores por el
Consulado de General de Colombia en Frankfurt, bajo el No.
0077 (Certificación consular) del 6 de abril de 1989 y del
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No.
85061 del 24 de abril de 1989.

Pagado impuesto de timbre US\$ 6,00

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en
los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 26 de abril de 1989

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

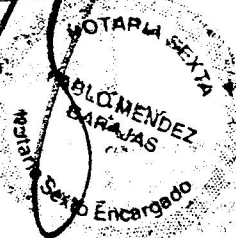
Regulación No. 599 Ministerio

COLOMBIA
BOGOTÁ, D.C.
MADEIRA, BRASIL

Luz Arriaga de Herber

05 AGO. 1999

SANTAFE DE BOGOTÁ



04 ENE 2000

MANUEL POTERO MEDINA

LEA LAS INSTRUCCIONES GENERALES AL RESPALDO DEL BORRADOR DE ESTE FORMULARIO.
RECUERDE QUE TODOS LOS RENGLORES DEBEN ESTAR DILIGENCIADOS CON ALGUN VALOR; EN CASO CONTRARIO, ESCRIBA CERO (0)

881051599954



DECLARACION Y PAGO DEL
IMPUESTO D
TIMBR
NACIONAL

16 013 01 000045 1

16 013 01 000045 1

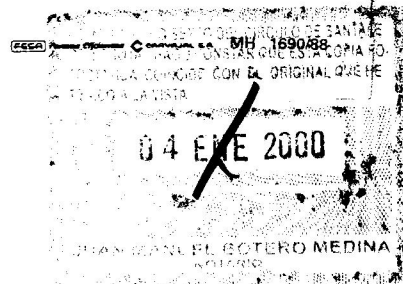
DATOS GENERALES	① Administración de Impuestos de: BOGOTA		Código 03	② Teléfono 2120100	
	③ Documento de identificación (marque X) C.C. ó T.I. ☐ ☒ NIT. ☐ ☒ No. 860041367 D.V. 3		④ Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres). CAVELIER ABOGADOS		
	⑤ C.C. ó T.I. ☐ ☒ NIT. ☐ ☒ No. 19'301.629 D.V. ☐		⑥ Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres). FORERO ROCHA JAIME		
	⑦ Dirección (de la persona o entidad identificada en la casilla 4) Cra. 4a. No. 72-35		Municipio BOGOTA	Departamento CUNDINAMARCA	⑧ Número documentos timbrados. 1
CONCEPTO	⑨ Relación el(los) tipo(s) de documento(s), indicando número, fecha, valor y naturaleza de la transacción: TIMBRE TRADUCCION OFICIAL No. 2056 DE ABRIL 26 DE 1989 PAGO DERECHOS TRADUCCION DE UN PODER COLO 0361-52-218-8				

FIRMA	Responsable del pago
	Nombre _____ C.C. No. 19301629

PAGO EN BANCOS	1 VALOR DEL IMPUESTO A PAGAR	VP 750
	2 Sanciones	VS 0
	3 Intereses de mora	IM 0
	4 TOTAL A PAGAR (rentiones 1 + 2 + 3)	TP 750
FORMA	Efectivo ☒ Cheque ☐ No. ☐	Código Banco ☐

DEM-31-V-88

CONTRIBUYENTE



116

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFAX (57) (1) 2368850

TELEX 45429 CAVE, CO

(23)740 7375 CAVE UC

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BASF AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 17-03-89

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder conferido en el doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER.

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

2e-780-2

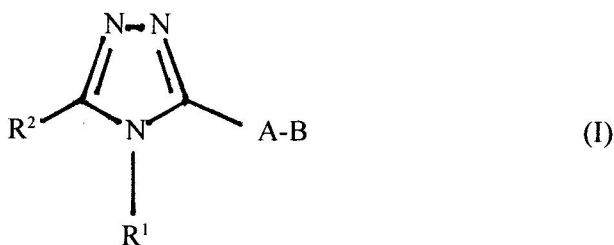
EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No.SOLICITUD: 01268 (51) INT.CL.: A61K 31/41
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 2000-01-12 (71) SOLICITANTE:
BASF AKTIENGESELLSCHAFT
(30) PRIORIDAD: SI
(31) No.DE SOLICITUD: 199 00 811.6 (72) INVENTOR(ES):
1- Dr. Dorothea STARCK
2- Dr. Hans Jörg TREIBER
3- Dr. Liliane UNGER
4- Dr. Barbara NEUMANN-SCHULTZ
5- Dr. Kai BLUMBACH
6- Dr. Dietmar SCHÖBEL
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 12-1-1999
(33) PAÍS: DE. (74) APODERADO: EMILIO FERRERO

(54) TÍTULO: COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

(57) RESUMEN: REIVINDICACION

1. Compuestos de triazol de la Fórmula general I:



en donde:

R¹ Representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo;

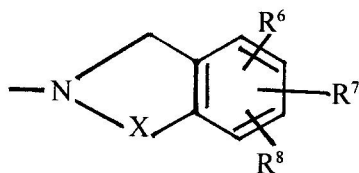
R² representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂NR³R⁴, o un resto aromático seleccionado entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1,2,3 o 4 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el resto aromático uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ y fenilo, sustituido opcionalmente por uno o dos restos seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂, o halógeno;

R³ y R⁴ representan independientemente uno de otro H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo;

A representa alqueno C₄-C₁₀ o alqueno C₃-C₁₀, que S, CONR³, COO, CO, cicloalquilo C₃-C₆ y un enlace doble o triple;

B significa un resto de la fórmula siguiente:

Continúa página siguiente.



en donde:

X Representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

R^6, R^7 Y R^8 seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por amino, mono o di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo; OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, OCF_3 , OSO_2CF_3 , SH, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, halógeno, CN, NO_2 , CO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, en donde R^3 y R^4 tienen el significado arriba mencionado y junto con el átomo de N, al cual están ligados, pueden formar también un heterociclo saturado o no saturado con 5 a 7 átomos del anillo y 1 o 2 heteroátomos N; CONR^3R^4 , NHSO_2R^3 , NR^3R^4 , un anillo aromático o no aromático carbocíclico de 5 o 6 miembros y un anillo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el anillo carbocíclico o heterocíclico uno o dos substituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, fenoxi, halógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, OH, NO_2 , CF_3 , y CHF_2 , y pudiendo dos de los substituyentes R^6 , R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono del anillo fenilo, al cual están unidos, formar un anillo fenilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado al anillo fenilo, en donde uno o dos de los grupos CH o CH_2 pueden ser reemplazados por un átomo de nitrógeno, o un grupo NH o N-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, así como también sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

NOTA: FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES DESPUES DE LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 890176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 65,319
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 1999

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	747297	29/11/1999	19,797,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
		TOTAL :	\$ 553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 1,029
FECHA : ENERO 6 DE 2000

FORMA DE CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	000 00000-0	700481	06/01/2000	2,000,000.00

FORMA DE CONCEPTO

CANT. REQUISITOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-07	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD :	
	OT. OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
	TOTAL :	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXCEDENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención

☐

Modelo de Utilidad

☐

☐ Nombre e identificación del solicitante

☐

☐ Nombre e identificación del inventor

☐

☐ Título o nombre de la invención

☐

☐ Descripción

☐

☐ Relvindicaciones

☐

☐ Resumen

☐

☒ Comprobante de pago

☐

103

108

123 y 122

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial

☐

☐ Nombre e identificación del solicitante

☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador

☒ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

☐ Representación gráfica

☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO 125
122
2000-01-1
430

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-001268

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 de 47 de enero del 2000).

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo Cuarto del Convenio de París.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional (Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París).

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARÍS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud ulterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 13 de enero del 2000

EXAMINADOR JURÍDICO DE PATENTES

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMARADICACIÓN N° 0-1268CONCEPTO TÉCNICO N° 123 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 31/412000-0-2
4130

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☐ NO ☒ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Enero 24/00

Ced 2020/0
EXAMINADOR TÉCNICO

124
127

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 123

EXPEDIENTE N° 0-1268

IPC A61K 31/41

Debe tenerse en cuenta que el símbolo de la unidad de medida de tiempo hora, debe expresarse según el sistema exigido (sistema internacional).

Revisar y corregir la forma de indicar y separar los sustituyentes, ya que de la forma en la cual se encuentran establecidos se presta a confusión, pues no es claro como se encuentran sustituidos los respectivos sustituyentes de los diferentes radicales.

Revisar y corregir cada uno de los sustituyentes, ya que en las reivindicaciones 5, 8 y 9 se establecen sustituyentes que no aparecen establecidos en la reivindicación 1. Por ejemplo, en la reivindicación 5 aparece el sustituyente "OH" para R^2 ; en la reivindicación 8 para los radicales R^6 , R^7 y R^8 , se establece el sustituyente "alquiltio C1-C6-alquilo C1-C6"; en la reivindicación 9 se establece para R^6 , R^7 y R^8 los sustituyentes "CF₃ y CHF₂".

Revisar y corregir la reivindicación 5, ya que en ella se desea proteger un método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, pero en dichas reivindicaciones no se hace referencia a un método, sino a compuestos de triazol. Además, el método como tal no se encuentra establecido.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 11 debe modificarse.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Santa Fe de Bogotá D.C., 24 de enero de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód 202010

125

EXPEDIENTE 00-001268
AUTO 0039

2000-02-03
430

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérrese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles presente respuesta a las observaciones, complemento o aclare los antecedentes señalados en el examen de forma.

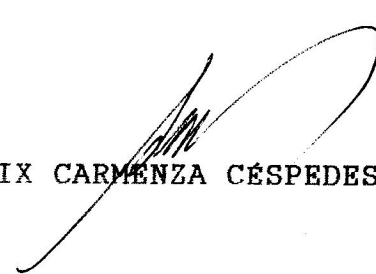
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE.

Dado en Santafé de Bogotá, D.C., a los _____

01 FEB 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,
anotación en estado de esta misma fecha.

03 FEB. 2000

 notificado por

VENCIMIENTO NOTIFICACIÓN ESTADO

SOLICITO PRÓRROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRÓRROGA