

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00001268 00000002

Folios: 86

Fecha (AMD): 2000-04-07 17:07:30

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TRAMITE: 02 - EVENTO: 01 - ACTUACION: 09

Referencia : Expediente No. 00.001.268

Solicitante : **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**

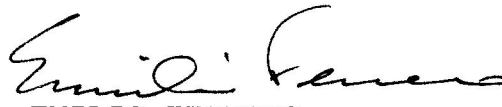
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION.**

Fecha de solicitud : 12 de enero de 2000.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, atentamente, presento con este escrito copia certificada de la solicitud de patente alemana número 199 00 811.6 del 12 de enero de 1999 junto con la respectiva traducción de su descripción, reivindicaciones y certificaciones, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO: 0361-801-172-4

RCB/MMR-Id-2329



Bescheinigung

Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Traizolverbindungen und deren Verwendung"

am 12. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 16. Dezember 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 00 811.6

130

Triazolverbindungen und deren Verwendung

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Triazolverbindungen und die Verwendung dieser Verbindungen. Diese besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden an-
10 sprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. So beschreiben die WO 94/25013; 96/02520; 97/43262; 97/47602; 98/06699; 98/49145; 98/50363;

- 15 98/50364 und 98/51671 Verbindungen, welche auf die Dopamin-Rezeptoren wirken. Weitere Verbindungen mit Aktivität als Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden sind aus der DE 44 25 144 A, WO 96/30333 und der WO 97/25324 bekannt. Triazolverbindungen mit anti-allergischer oder anti-psychotischer Aktivität sind aus US 4,338,453;
20 4,408,049 und 4,577,020 bekannt. Die WO 93/08799 und WO 94/25013 beschreiben Verbindungen der hier in Rede stehenden Art, die Endothelin-Rezeptorantagonisten darstellen. In *Pharmazie* 46 (1991), 109-112, sind weitere Triazolverbindungen beschrieben, welche die Blutplättchenaggregation hemmen und blutdrucksenkend wirken.

25

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

30

- Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Störungen im dopaminergen Transmittersystem resultieren in Erkrankungen, wie z. B. Schizophrenie, Depression und Parkinson'sche Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

35

- Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren.
40

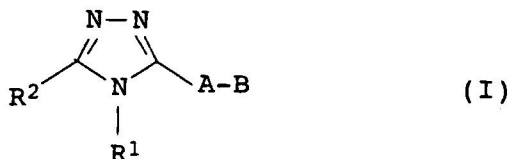
- In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika und Anti-Parkinsonmittel zu vermitteln scheint (J.C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992,
45

Seiten 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514).

- Da D₃-Rezeptoren hauptsächlich im limbischen System exprimiert werden, wird angenommen, dass ein selektiver D₃-Ligand wohl die Eigenschaften bekannter Antipsychotika, nicht aber ihre Dopamin-D₂-Rezeptor-vermittelten neurologischen Nebenwirkungen haben sollte (P. Sokoloff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992);
- 10 P. Sokoloff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

- Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte Triazol-
- 15 verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und eine geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D₃-Liganden.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die Verbindungen
- 20 der allgemeinen Formel I:



25

worin

- R¹ für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Phenyl steht;
- 30 R² für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ oder einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit
- 35 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, wobei der aromatische Rest einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ und Phenyl,
- 40 das gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter
- 45 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂ oder Halogen;

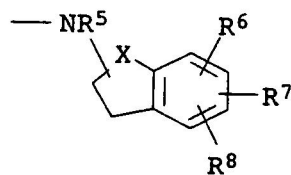
3

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1 - C_6 -Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, oder Phenyl stehen;

A für C_4 - C_{10} -Alkylen oder C_3 - C_{10} -Alkylen, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, $CONR^3$, COO, CO und einer Doppel- oder Dreifachbindung, steht;

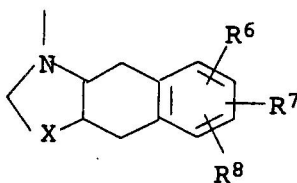
B einen Rest der folgenden Formeln (a) bis (d) bedeutet:

10



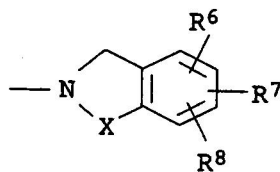
(a)

15



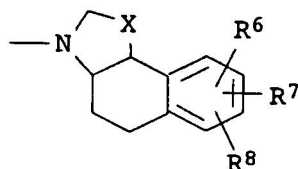
(b)

20



(c)

25



(d)

30

X für CH_2 oder CH_2CH_2 steht;

35 R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1 - C_6 -Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, gegebenenfalls halogensubstituiertes (1 oder 2 Halogenatome) C_2 - C_6 -Alkenyl oder für C_2 - C_6 -Alkynyl steht;

40 R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkylthio, Halogen oder Phenyl substituiert ist, OH, C_1 - C_6 -Alkoxy, SH, C_1 - C_6 -Alkylthio, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, Halogen, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, $NHSO_2R^3$, NR^3R^4 , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder

45 nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt

- 1356
133
- sind unter O, N und S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring ein oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, OH, NO₂, CF₃ und CHF₂ und wobei zwei der Substituenten R⁶, R⁷ und R⁸ zusammen mit den Kohlenstoffatomen des Phenylrings, an die sie gebunden sind, einen an den Phenylring ankondensierten Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden können;

- 10 sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

- Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum D₂-Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D₂-Rezeptorantagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen, d. h., sie sind zur Behandlung von solchen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Niere und des zentralen Nervensystems wirksam, bei denen eine Beeinflussung (Modulation) der Dopamin-D₃-Rezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbildes oder zum Ausheilen der Krankheit führt. Derartige Erkrankungen sind z. B. Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sowie der Niere, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen, Psychosen, Sucht, Parkinson, Konzentrationsstörungen (attention deficit disorders), Hyperaktivität bei Kindern, Epilepsie, Lern- und Gedächtnisschwäche (impaired cognitive function) und Angstzustände.

- 30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

- Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl. Im Falle eines Halogensubstituenten kann die Alkylgruppe insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Halogenatome umfassen, die sich an einem oder mehreren C-Atomen befinden können, vorzugsweise in α - oder ω -Position. Besonders bevorzugt sind CF₃, CHF₂, CF₂Cl oder CH₂F.

- Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl, etc.

139
134

5

Cycloalkyl steht insbesondere für C₃-C₆-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

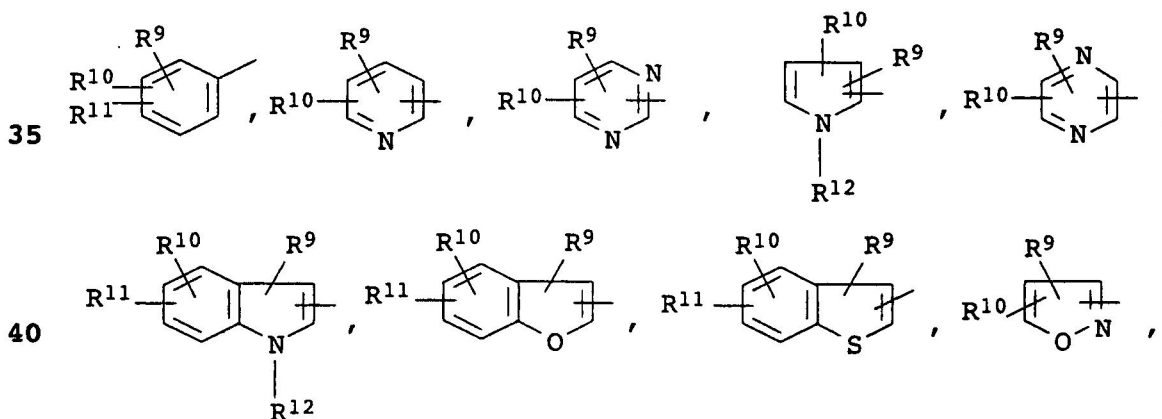
Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste. Wenn A 5 keine Gruppe Z aufweist, umfasst A 4 bis 10 Kohlenstoffatome, bevorzugt 4 bis 8 Kohlenstoffatome. Die Kette zwischen Triazolkern und Gruppe B weist dann mindestens vier Kohlenstoffatome auf. Wenn A wenigstens eine der genannten Gruppen Z aufweist, umfasst A 3 bis 10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoff-10 atome.

Wenn die Alkylengruppen wenigstens eine der Gruppen Z umfassen, können diese in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder in Position 1 oder 2 der Gruppe A (vom Triazolrest her gesehen) an-15 geordnet sein. Die Reste CONR² und COO sind vorzugsweise so angeordnet, dass jeweils die Carbonylgruppe dem Triazolring zugewandt ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin A für -Z-C₃-C₆-Alkylen, insbesondere -Z-CH₂CH₂CH₂-,
-Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-,
20 -Z-CH₂C(=CH₂)CH₂-, -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- oder für einen linearen -Z-C₇-C₁₀-Alkylenrest steht, wobei Z an den Triazolring gebunden ist. Z steht vorzugsweise für CH₂, O und insbesondere S. Weiterhin bevorzugt steht A für -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂-,
-CH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -CH₂C(=CH₂)CH₂- oder -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂-.
25

Halogen bedeutet F, Cl, Br oder I, vorzugsweise F oder Cl.

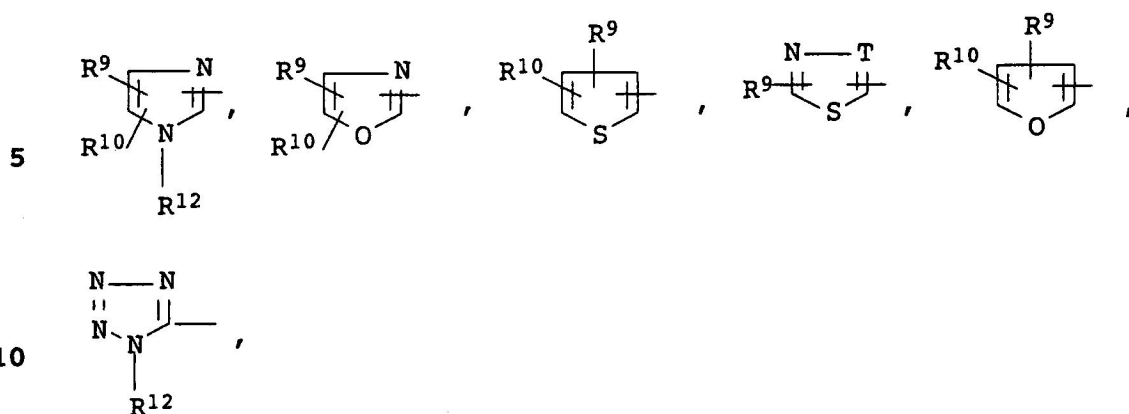
R¹ steht vorzugsweise für H, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl.

30 Wenn R² für einen aromatischen Rest steht, handelt es sich vorzugsweise um einen der folgenden Reste:



138
135

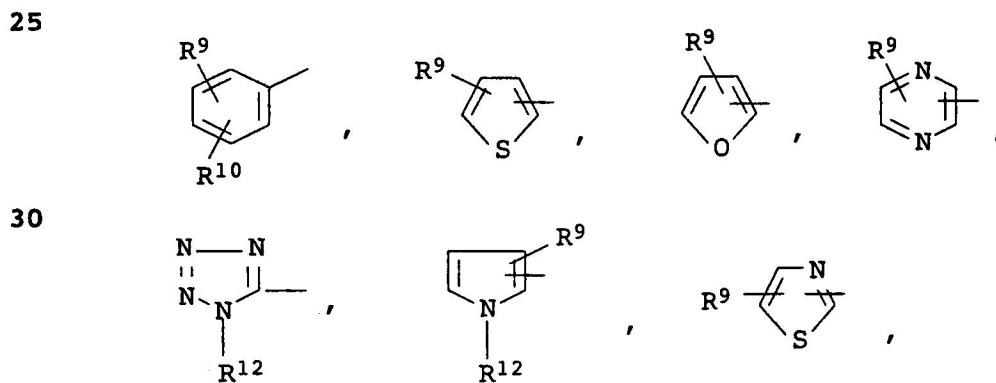
6



worin

- 15 R^9 bis R^{11} für H oder die oben genannten Substituenten des Restes Ar^1 stehen,
 R^{12} für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht und
 T für N oder CH steht.
- 20 Wenn der Phenylrest substituiert ist, stehen die Substituenten vorzugsweise in m- oder p-Stellung.

Besonders bevorzugt handelt es sich bei dem aromatischen Rest um eine Gruppe der Formel:



worin R^9 , R^{10} und R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.
 Die angegebenen Phenyl-, Pyrazinyl-, Thiazolyl- und Pyrrolreste sind insbesondere bevorzugt.

- 40 Die Reste R^9 bis R^{11} stehen vorzugsweise für H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^3 , CN, Phenyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder Halogen substituiert ist, CF_3 und Halogen und insbesondere für H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^3 und Halogen. R^3 besitzt dabei die oben an-
- 45 gegebenen Bedeutungen.

139
136

7

Besonders bevorzugt steht R^2 für H, C_1-C_6 -Alkyl, NR^3R^4 (R^3 und R^4 stehen unabhängig voneinander für H oder C_1-C_6 -Alkyl), Phenyl oder einen 5-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Rest, der 1 oder 2 Heteroatome aufweist, die unabhängig ausgewählt sind unter N, S und O. Vorzugsweise handelt es sich bei dem heterocyclischen Rest um einen Pyrrol- oder Thiazolrest.

Gemäß einer Ausführungsform steht B für den oben genannten Rest (a). X steht dann vorzugsweise für CH_2CH_2 .

10

Wenn B für einen Rest (b), (c) oder (d) steht, steht A vorzugsweise für C_4-C_{10} -Alkylen oder C_3-C_{10} -Alkylen, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, COO, CO und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

15

Vorzugsweise steht mindestens einer der Reste R^6 , R^7 und R^8 für H.

Die Reste R^6 , R^7 und R^8 sind vorzugsweise und unabhängig voneinander ausgewählt unter H, C_1-C_6 -Alkyl, OH, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio- C_1-C_6 -alkyl und Halogen. Besonders bevorzugt weist die Phenylgruppe einen oder zwei Substituenten auf, d. h. einer oder zwei der Reste R^6 , R^7 und R^8 stehen für C_1-C_6 -Alkyl, OH, C_1-C_6 -Alkoxy oder Halogen.

25 Wenn einer der Reste R^6 , R^7 und R^8 für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen- oder Pyrazolrest, wobei ein Pyrrol-, Pyrrolidin-, Pyrazol- oder Thienylrest bevorzugt ist.

30

Wenn einer der Reste R^6 , R^7 und R^8 für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

35 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

R^1 für H, C_1-C_6 -Alkyl oder Phenyl steht,

R^2 für H, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Pyrrol-yl, Thiazolyl oder Pyrazinyl steht,

40 A für $-SC_3-C_{10}$ -Alkylen, das gegebenenfalls eine Doppelbindung umfassen kann, steht, und

B für einen Rest der Formeln a) oder c) steht, wobei R^6 , R^7 und R^8 ausgewählt sind unter H, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen und C_1-C_6 -Alkylthio- C_1-C_6 -alkyl.

45

14
137

8

Die Erfindung umfasst auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

10

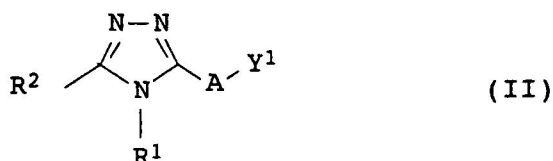
Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

15

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I besteht darin, dass man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

20



25

worin Y^1 für eine übliche Abgangsgruppe wie beispielsweise Hal, Alkylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy etc. steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

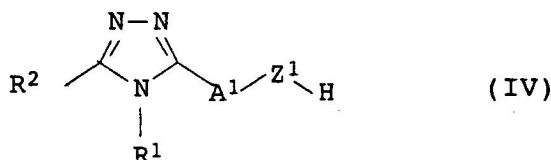
30



umsetzt; oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

35



40

worin Z^1 für O oder S und A^1 für C_1 - C_{10} -Alkylen oder eine Bindung steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



45

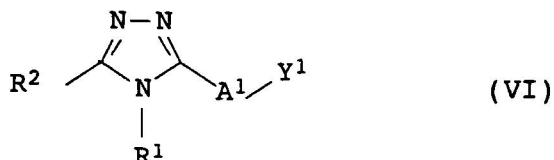
9

wobei Y¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt und A² für C₂-C₁₀-Alkylen steht, wobei A¹ und A² zusammen 3 bis 10 C-Atome aufweisen und A¹ und/oder A² gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe Z umfassen, umgesetzt; oder

5

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)

10



worin Y¹ und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII)

15

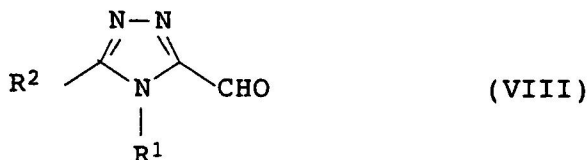


worin Z¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umgesetzt; oder

20

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)

25



mit literaturbekannten Reagenzien, wie z. B. 1,3-Propandithiol, KCN/Wasser, TMSCN (Trimethylsilylcyanid) oder KCN/Morpholin, wie z. B. beschrieben in

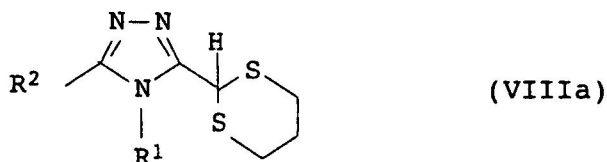
30

Albright *Tetrahedron*, 1983, 39, 3207 oder
D. Seebach *Synthesis* 1969, 17 und 1979, 19 oder
H. Stetter *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 639 oder
van Niel et al. *Tetrahedron* 1989, 45, 7643
Martin et al. *Synthesis* 1979, 633,

35

zu den Produkten (VIIIa) (exemplarisch mit 1,3-Propandithiol)

40

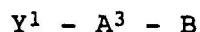


45

umpolt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

142
139

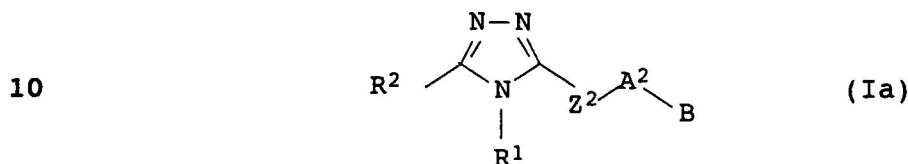
10



(IX)

wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und A^3 für C_3 - C_9 -Alkylen steht, das eine Gruppe Z enthalten kann, ketten-
5 verlängert, wobei man nach Entschützen oder Reduktion

Verbindungen der Formel (Ia)



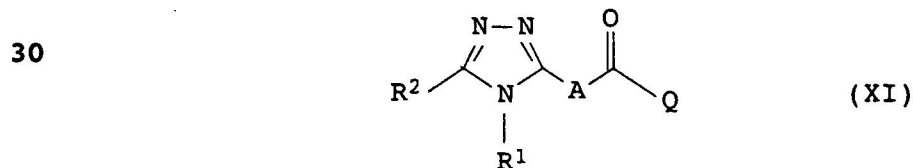
15 worin Z^2 für CO oder eine Methylengruppe steht und Z^2 und A^2 zusammen 4 bis 10 C-Atome aufweisen, erhält, oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (X)



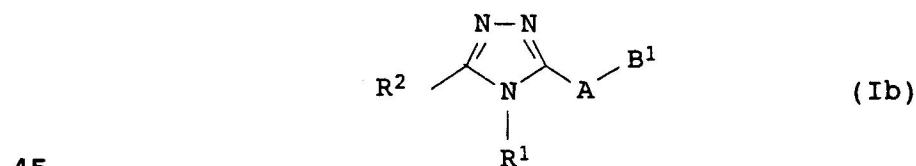
worin Y^2 für ein Phosphoran oder einen Phosphonsäureester steht, analog zu üblichen Methoden, wie zum Beispiel beschrieben in Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie"
25 4. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, Band V/1b S.383 ff oder Bd V/1c S.575 ff, umsetzt, oder

f) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



35 worin Q für H oder OH steht, mit einer Verbindung der Formel III unter reduktiven Bedingungen analog literaturbekannten Methoden, wie z. B. beschrieben in J. Org. Chem. 1986, 50, 1927; oder WO 92/20655 umsetzt, oder

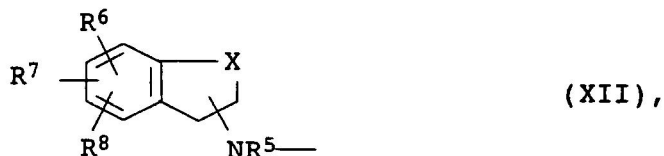
40 g) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (Ib)



worin B^1 für einen Rest der Formel (XII) steht,

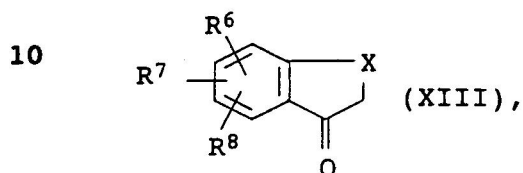
143
140

11

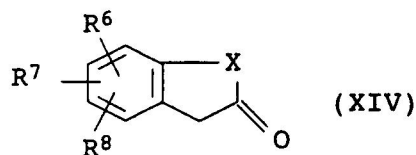


5

Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) bzw. (XIV),

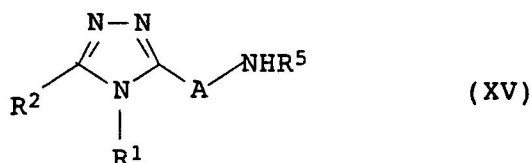


10



15

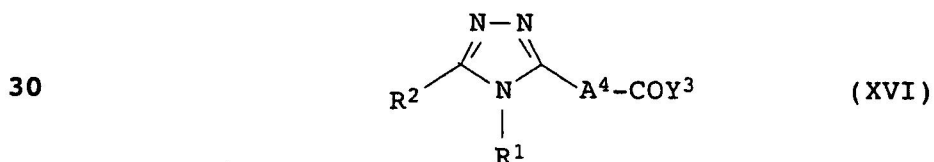
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



20

wobei A und R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzen, unter reduktiven Bedingungen umgesetzt.

25 Das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR³ umfasst, besteht darin, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)



30

35 worin Y³ für OH, OC₁-C₄-Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe, und A⁴ für C₀-C₉-Alkylen steht, mit einer Verbindung der Formel (XVII)



40 worin Z³ für OH oder NHR³ steht,

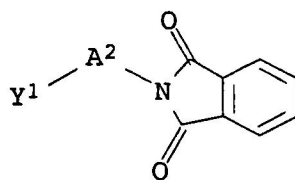
umsetzt.

Verbindungen des Typs (XV) können synthetisiert werden durch Alkylierung von Verbindungen der Formel (IV) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII),

45

141

12

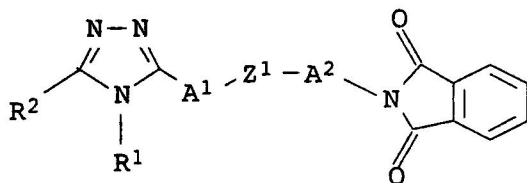


(XVIII)

5

zu Verbindungen der Formel (XIX),

10

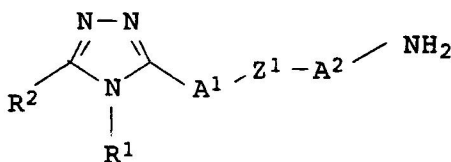


(XIX)

15

sich anschließender Hydrazinolyse zu Verbindungen des Typs (XX)

20



(XX)

25

und nachfolgender Einführung des Restes R⁵ durch z. B. eine reduktive Aminierung (wie z. B. beschrieben in *J. Org. Chem.* 1986, 50, 1927) mit dem entsprechenden Aldehyd oder mittels Alkylierung in Gegenwart einer Base.

Verbindungen der allgemeinen Formel XX können auch erhalten werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Aziden, wie z. B. Natriumazid, und anschließender Reduktion, wie z. B. beschrieben in

35

H. Staudinger, *Helv. Chim. Acta* 1985, 2, 635 oder
R. Carrie, *Bull. Chem. Soc. Fr.* 1985, 815.

Verbindungen der Formel XIII und XIV sind literaturbekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden, wie z. B. beschrieben in

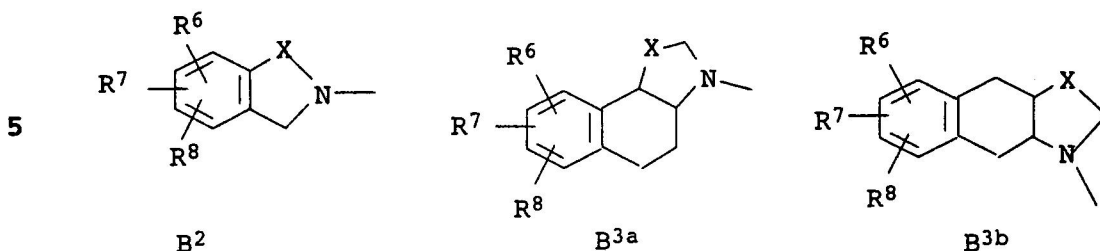
40

A. van Vliet et al. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4233
M. Langlois *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 2035
45 U. Hacksell *J. Med. Chem.* 1993, 36, 4221
oder in WO 93/08799 oder WO 95/04713.

145
142

13

Wenn B für einen Rest der allgemeinen Formeln B² und B³



10

steht, worin X die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, können die entsprechenden Amine hergestellt werden wie z. B. beschrieben in

- 15 S. Smith et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 2859;
WO 97/47602 oder WO 920655 bzw.
J. Med. Chem. 1987, 30, 2111 und 2208.

- Die Verbindungen des Typs der Formel (IV) sind entweder bekannt
20 oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie
z. B. beschrieben in A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, oder "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort zitierten Literatur oder in S. Kubota et al. *Chem. Pharm. Bull*
25 1975, 23, 955 oder Vosilevskii et al. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim* 1975, 23, 955.

In den obigen Formeln besitzen R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A, B und X die im Zusammenhang mit Formel I angegebenen Bedeutungen.

30

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und der Ausgangsmaterialien und der Zwischenprodukte kann auch analog zu den in den eingangs genannten Patentpublikationen beschriebenen Methoden erfolgen.

35

- Die oben beschriebenen Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Ester, wie Ethylacetat, Ether,
40 wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol, Acetonitril, Ketone, wie Aceton oder Methylethylketon, oder Alkohole, wie Ethanol oder Butanol.

- 45 Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrogen-

+46
143

14

carbonat, Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydrid oder metallorganische Verbindungen, wie Butyllithium- oder Alkylmagnesium-Verbindungen, oder organische Basen, wie Triethylamin oder Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

5

Die Verfahren (f) und (g) erfolgen unter reduzierenden Bedingungen, z. B. unter Verwendung von Natriumborhydrid, Natriumcyano-
borhydrid oder Triacetoxyborhydrid, gegebenenfalls in saurem Me-
dium oder in Gegenwart einer Lewissäure, wie z. B. Zinkchlorid

10 oder mittels katalytischer Hydrierung.

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der

15 erhaltenen Verbindungen kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen

20 der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-t-butylether, einem Keton, wie Aceton oder Methyl-
ethylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.
25 stellt.

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verab-

30 reicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei

35 oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in

40 den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen
45 Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lö-

147
144

15

sungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise 5 in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie zu begrenzen.

10 Beispiele

Beispiel 1

3-[3-((N-Indan-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Fumarat

15

1A Herstellung der Ausgangsverbindungen

1A1 2-N-Propyl-aminoindan

- Eine Mischung aus 20 g (150 mmol) 2-Aminoindan, 40.9 g (300 mmol) Zinkdichlorid und 10.4 g (180 mmol) Propionaldehyd in 550 ml Methanol wurde mit 18.8 g (300 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und 3.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 460 ml 1M Natronlauge und extrahierte mehrmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung des Rohproduktes (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9/1) ergab 7.8 g eines hellbraunen Öles.
- Ausbeute: 7.8 g (30% d. Th.)
- ¹H-NMR (DMSO-D₆): 0.9 (t, 3H); 1.4 (m, 2H); 2.5-2.7 (m, 4H); 3.0-3.1 (m, 2H); 3.3 (sbr, NH); 3.5 (m, 1H).

1A2 2-(N-(3-Chlor-propyl)propylamino)indan

- 7.6 g (44 mmol) 2-N-Propyl-aminoindan wurden mit 17.1 g (109 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan, 9.0 g (138 mmol) Kaliumcarbonat und 3.3 g (150 mmol) Natriumiodid in 100 ml Acetonitril vier Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde über Celite abgesaugt, die Lösung im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt weiter eingesetzt.

40 1B Herstellung des Endproduktes

- 6.1 g (26 mmol) 3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol (hergestellt nach Kubota et al., Chem. Pharm. Bull 1975, 23, 955) und 9.6 g (38 mmol) des unter 1A2 erhaltenen Rohproduktes wurden zusammen mit 2.8 g (19 mmol) Lithiumhydroxid in 100 ml DMF (Dimethylformamid) unter Rühren 2.5 Stunden auf 80°C erwärmt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt

und mehrfach mit Methyl-tert.butylether und Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen verblieben 9.5 g eines Öles, das säulenchromatographisch (Methylenchlorid mit 0-3% Methanol) aufgereinigt wurde.

5

 $C_{24}H_{30}ON_4S$ (406)MS (m/z): 407 [M+H]⁺

Es wurden 0.71 g Substanz als Fumarat nach Fällung in Isopropanol / Methyl-tert.butylether isoliert.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.9 (q, 2H); 2.6-3.2 (m, 10H); 3.5 (s, 3H); 3.6 (m, 1H); 6.6 (s, 2H); 7.2 (m, 4H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

Beispiel 2:

15 3-[3-((N-6-Methoxyindan-1-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

Durch reduktive Aminierung von 6-Methoxyindanon-1 mit n-Propylamin in Gegenwart von Zinkdichlorid und Natriumcyanoborhydrid in

20 Methanol wie unter 1A1 beschrieben wurde 6-Methoxy-1-propylaminoindan erhalten. Nach Umsetzung zur Chlorpropylverbindung wie in 1A2 beschrieben, wurde diese mit 3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol analog 1B umgesetzt, wobei die Verbindung des Beispiels 2 erhalten wurde.

25

 $C_{25}H_{32}N_4OS$ (436)MS (m/z): 436 [M+H]⁺

1H-NMR (CDCl₃): 0.8 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.9 (m, 3H); 2.0 (m, 1H); 2.45-2.9 (m, 6H); 3.2 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 4.6 (t, 1H); 6.8 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.75 (m, 2H).

Beispiel 3
3-[3-(6-Methylmercaptomethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl-
35 amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

3A Herstellung der Ausgangsverbindung

3-(3-Aminopropylmercapto)-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol (11.8 g, 50 mmol)

40 wurde zusammen mit 13.8 g (50 mmol) N-(3-Brompropyl)-phthalimid und 1.2 g (50 mmol) Lithiumhydroxid in 150 ml DMF 3.5 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 1 l Wasser versetzt, mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Man erhielt 14.5 g (75% d. Th.) an
45 3-[4-Methyl-5-phenyl-3-phthalimidopropylmercapto]-1,2,4(4H)-triazol.

17

14.5 g (38 mmol) der vorbeschriebenen Verbindung wurden mit 2.3 ml (46 mmol) Hydrazinhydrat in Ethanol umgesetzt und 9.7 g (39 mmol) 3-(3-Aminopropylmercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol isoliert.

5 Ausbeute: 9.7 g (quantitativ)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.6 sbr, 2H); 2.0 (q, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

3B Herstellung des Endproduktes

- 10 1.0 g (4 mmol) der unter 3A beschriebenen Verbindung wurden in 15 ml Methanol vorgelegt, das in 10 ml Methanol gelöste 6-Methylmercapto-methyl-tetralon-2 (dargestellt nach EP 96/01238) (1.0 g, 4.7 mmol) zugefügt und 0.5 g Natriumcyanoborhydrid portionsweise eingetragen. Man erhitzte 6 Stunden zum Sieden. Nach dem Abkühlen
- 15 wurden 25 ml 1M Natronlauge zugefügt und es wurde mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9/1) gereinigt. Ausbeute: 0.56 g (32% d. Th.)

20

C₂₄H₃₀N₄S₂ (438)

MS (m/z): 439 [M+H]⁺

Unter Verwendung folgender cyclischer Ketone wurden in analoger Weise hergestellt:

25 Beispiel 4

3-[3-(6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol, erhalten durch analoge Umsetzung von 6-Methyl-tetralon-2 mit 3-(3-Aminopropylmercapto)4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): 1.5-1.6 (mbr, 3H); 2.0 (m, 3H); 2.3 (m, 1H); 2.7-3.0 (m, 7H); 3.4 (t, 3H); 3.6 (s, 3H); 6.8-7.0 (m, 3H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

C₂₃H₂₈N₄S (392)

Fp.: 69-73°C

35

Beispiel 5

3-[3-(6-Brom-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol, erhalten durch analoge Umsetzung von 6-Brom-tetralon-2 mit

- 40 3-(3-Aminopropylmercapto)4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.1 (m, 1H); 2.5-2.9 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 3.3-3.7 (m, 9H); 6.8 (m, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 7.6 (m, 2H).

C₂₂H₂₅BrN₄S (457)

MS (m/z): 458 [M+H]⁺

45

Beispiel 6

150
147

18

3-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-yl-amino)-propyl-mercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

 $C_{22}H_{26}N_4S$ (378.5)MS (m/z): 379 [M+H]⁺

5

Zur Fällung des Hydrochlorides wurde in Ether/ Isopropanol gelöst und unter Eiskühlung mit etherischer Salzsäure versetzt.

 $C_{22}H_{26}N_4S \times HCl$

Fp.: 125°C (Zers.)

10

Beispiel 7

3-[3-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol,
erhalten durch analoge Umsetzung von 7-Methoxy-tetralon-2 mit

15 3-(3-Aminopropylmercapto)4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.5 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 2.5 (m, 1H); 2.8-3.0 (m, 7H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.6 (d, 1H); 6.7 (dd, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

20 $C_{23}H_{28}N_4OS$ (407)MS (m/z) = 408 [M]⁺

Beispiel 8

3-[3-(6-Methoxy-indan-1-yl-amino)-propyl-mercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Fumarat,

25 erhalten analog Beispiel 1 ausgehend von 6-Methoxy-indanon-1.

 $C_{22}H_{26}N_4OS$ (394)MS (m/z): 395 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.1 (m, 3H); 2.4 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 3.0 (m, 3H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 4.7 (t, 1H); 6.5

30 (s, 2H); 6.9 (dd, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

Beispiel 9

3-[3-(5,6-Dimethoxy-indan-1-yl-amino)-propyl-mercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid,

35 erhalten durch Umsetzung von 5,6-Dimethoxy-indanon-1 mit 3-(3-Aminopropylmercapto)4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol analog 3B und anschließender Salzfällung mit etherischer HCl.

40 $C_{23}H_{28}N_4O_2S \times HCl$ (461.1) Fp: 201-202°C

¹H-NMR (CDCl₃): 2.2-2.5 (m, 4H); 2.8 (m, 1H); 3.2-3.3 (m, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.6 (m, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.0 (br, 2H); 7.4 (s, 1H); 7.6 (m, 5H).

45

Beispiel 10

5-Amino-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl-amino)-propylmercapto-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol

5 10A Herstellung des Ausgangsproduktes

N-(3-Chlorpropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-1-amin

5.0 g (34 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphth-1-yl-amin wurde zusammen mit 6.4 g (40 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan und 5.2 g (50 mmol) Triethylamin in 50 ml THF gelöst und 16h zum Sieden erhitzt. An-

10 schließend wurde das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol = 97 / 3) und 3.4 g eines gelblichen Öles wurden isoliert.

15 Ausbeute: 3.4 g (44% d.Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.1 (sbr, NH); 1.7-2.0 (m, 6H); 2.6-3.0 (m, 4H); 3.6-3.8 (m, 3H); 7.0-7.4 (m, 4H).

C₁₃H₁₈ClN (223.8)

20

10B Herstellung des Endproduktes

670 mg (3 mmol) der vorstehend beschriebenen Chlorverbindung wurden zusammen mit 390 mg (3 mmol) 5-Amino-3-Mercapto-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol und 72 mg (3 mmol) Lithiumhydroxid in 9 ml

25 DMF gelöst und vier Stunden bei 100°C gerührt. Man versetzte mit Wasser und extrahierte dreimal mit Methyl-tert-butylether. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der vereinigten organischen Phasen wurde das erhaltene Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid mit 3-5% Methanol).

30 nol).

Ausbeute: 460 mg (48% d.Th.)

C₁₆H₂₃N₅S (317.5)

Fällung des Hydrochlorides in etherischer Salzsäure ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff.

35

C₁₆H₂₃N₅S x HCl (352.9)

Fp: 140°C (Zers.)

Beispiel 11

5-Amino-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl-amino)-2-methylen-

40 propyl-mercapto]4-methyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

11A Herstellung der Ausgangsverbindung

1-(3-Chlor-2-methylen-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-1-amin

5.0 g (34 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphth-1-yl-amin wurden zusammen

45 mit 5.1 g (41 mmol) 1,3-Dichlor-2-methylen-propan und 5.2 g (51 mmol) Triethylamin in 50 ml THF gelöst und 24h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert, der Rück-

152

149

20

stand in Methylenchlorid gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol = 97 / 3) und 2.6 g eines gelblichen Öles isoliert.

5 Ausbeute: 2.6 g (33% d.Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.3 (m, 1H); 1.7-2.0 (m, 4H); 2.6-2.9 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.7 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 5.2 (m, 2H); 7.2 (m, 3H); 7.4 (m, 1H).

10 11B Herstellung des Endproduktes

0.6 g (2.6 mmol) der vorstehend beschriebenen Chlorverbindung wurden zusammen mit 0.6 g (2.6 mmol) 5-Amino-3-mercapto-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol und 63 mg (2.6 mmol) Lithiumhydroxid in 8 ml DMF gelöst und zwei Stunden bei 100°C gerührt. Man versetzte

15 mit Wasser und extrahierte dreimal mit Methyl-tert-butylether.

Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der vereinigten organischen Phasen wurde das erhaltene Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid mit 3% Methanol).

20 Ausbeute: 0.55 g (53% d.Th.) eines farblosen Öles

¹H-NMR (CDCl₃): 1.7-2.0 (m, 4H); 2.4 (mbr, 2H); 2.65 (m, 1H); 2.8 (m, 1H); 3.4-3.5 (m, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.65 (s, 2H); 3.75 (m, 1H); 4.9 (s, 1H); 5.1 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.4 (d, 1H).

25 C₁₇H₂₃N₅S (329.5)

MS (m/z) = 331 [M+H]⁺

Die Salzfällung erfolgte mit etherischer Salzsäure bei 0°C.

C₁₇H₂₃N₅S x HCl

Fp: 125°C

30

Beispiel 12

3-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-yl-amino)-2-(methylen-propyl)mercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

Die Verbindung wurde durch Umsetzung der Vorstufe 11A aus Beispiel 11 mit 3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol erhalten.

35

Ausbeute: 53% d.Th.

C₂₃H₂₆N₄S x HCl

Fp: 100°C (Zers.)

40

Beispiel 13

3-[3-(6-Brom-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-methylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

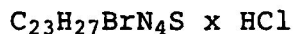
Durch Methylierung der Substanz des Beispiels 5 mit Methyljodid

45 in an sich bekannter Weise erhielt man die obige Substanz.

C₂₃H₂₇BrN₄S

(471.5)

MS (m/z): 470 [M-H]⁺



Fp: 88°C (Zers.)

Beispiel 14

3-[3-(6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-methylamino)propyl-
5 mercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

Durch Methylierung von 3-[3-(6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
naphth-2-yl-amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-
1,2,4(4H)-triazol (Beispiel 4) mit Methyliodid in an sich bekann-
ter Weise erhielt man die obige Substanz.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): 1.9 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.5 (mbr, 3H); 2.9 (m,
4H); 3.2 (m, 1H); 3.3-3.5 (m, 4H); 3.6-3.8 (m, 5H); 6.8-7.0 (m,
3H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).



15

Beispiel 15

3-[3-((6-Fluorindan-1-yl)-propylamino)-propyl-mercapto]-4-me-
thyl-5-(2-pyrrolyl)-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

20 15A Herstellung der Ausgangsverbindungen

15A1 6-Fluor-1-propylaminoindan

3.27 g (55 mmol) n-Propylamin wurden in 100 ml Methanol vorgelegt
und 15 g (110 mmol) Zinkdichlorid zugegeben. Anschließend tropfte
man 10 g (66 mmol) 6-Fluor-1-indanon, gelöst in 100 ml Methanol

25 zu. Sodann wurden portionsweise 6.94 g (110 mmol) Natriumcyano-
borhydrid zugefügt und der Reaktionsansatz 3 Stunden unter Rühren
zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 200 ml 1M
NaOH, filtrierte die ausgefallenen Salze ab und extrahierte das
Filtrat mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen

30 Phasen ergaben nach Trocknen und Eindampfen 10.4 g eines Öles,
das säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylench-
lorid mit 2-5% Methanol) gereinigt wurde.

Ausbeute: 4.0 g (31% d.Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (t, 3H); 1.3 (sbr, NH); 1.5 (m, 2H); 1.8
35 (m, 1H); 2.6 (t, 2H); 2.8 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 4.2 (t, 1H); 6.9
(m, 2H); 7.3 (m, 1H).

MS (m/z): 193 [M⁺]

40 15A2 6-Fluor-1(3-chlorpropyl)-1-propyl-aminoindan

Das oben beschriebene Produkt wurde anschließend wie unter 1A be-
schrieben umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.8-2.1 (m, 4H); 2.3 (t,
2H); 2.5 (m, 2H); 2.7-2.9 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 4.4 (t, 1H); 6.9
45 (m, 2H); 7.3 (m, 1H).



15A
151

22

15A3 3-Mercapto-4-methyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4(4H)-triazol

Das Triazol wurde durch Umsetzung von Pyrrol-2-carbonsäurechlorid mit N-Methylthiosemicarbazid in Pyridin und anschließender Zyklisierung in wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (analog

5 S. Kubota et al, Chem Pharm Bull. 1975,23,955) hergestellt.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.7 (s, 3H); 6.2 (m, 1H); 6.8 (m, 1H); 7.0 (m, 1H); 11.8 (s, 1H); 14.0 (s, 1H).

C₇H₈N₄S (180)

Fp: 200-201°C

10 15B Herstellung des Endproduktes

Durch Umsetzung von 3-Mercapto-4-methyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4(4H)-triazol mit der unter 15A2 hergestellten Chlorbase analog Beispiel 1B wurde die Substanz 15 erhalten.
Ausbeute: 73% d.Th.

15

C₂₂H₂₈FN₅S (413.6)

¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.8-2.0 (m, 3H); 2.1 (m, 1H); 2.3 (t, 2H); 2.5 (m, 2H); 2.7-2.9 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.7 (s, 3H); 4.4 (t, 1H); 6.3 (s, 1H); 6.5 (s, 1H); 6.8

20 (m, 2H); 7.1 (s, 1H); 7.2 (m, 1H); 12.0 (s, 1H).

Fällung mit isopropanolischer Salzsäure ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₂₂H₂₈FN₅S x HCl

(450.1)

Fp: 120°C (Zers.)

25

Beispiel 16

3-[3-((6-Fluorindan-1-yl)-propylamino)-propylmercapto]-4-methyl-5-(4-methyl-thiazol-5-yl)-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

30 16A Herstellung der Ausgangsverbindungen

4-Methyl-3-mercapto-5-(4-methyl-thiazol-5-yl) 1,2,4(4H)-triazol
Das Triazol wurde durch Umsetzung von 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäurechlorid mit N-Methylthiosemicarbazid in Pyridin und anschließender Zyklisierung in wässriger Natriumhydrogencarbonat -

35 Lösung hergestellt.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.4 (s, 3H); 3.4 (s, 3H); 9.2 (s, 1H); 14.1 (s, 1H).

16B Herstellung des Endproduktes

40 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 15 durch Umsetzung von Substanz 15 A mit 3-Mercapto-4-methyl-5-(4-methylthiazol-5-yl)-1,2,4 (4H) triazol.

Ausbeute: (70% d.Th.)

45 C₂₂H₂₈FN₅S₂ (445.6)

MS (m/z): 447 [M+H]⁺

155
152

23

¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 2.0 (m, 3H); 2.15 (m, 1H); 2.4 (t, 2H); 2.6 (m, 5H); 2.8 (m, 1H); 2.9 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.4-3.5 (m, 4H); 4.5 (t, 1H); 6.8 (m, 2H); 7.2 (t, 1H); 9.1 (s, 1H).

5

C₂₂H₂₈FN₅S₂ x HCl (482.1) Fp: 123°C

Analog hergestellt wurden die Verbindungen der Beispiele 17 bis 19:

10

Beispiel 17

5-Amino-3-[3-N-((8-Chlor-1,2,3,4-terahydronapht-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol

15 Beispiel 18

3-[3-N-((7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronapht-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

C₂₆H₃₄N₄OS x HCl (487.1) FP: 92-95°C

20

Beispiel 19

3-[3-(Indan-2-yl-amino)propyl-mercapto]4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

¹H-NMR (CDCl₃): 2.0 (m, 2H); 2.2 (sbr, NH), 2.7-2.85 (m, 4H); 3.1

25 (dd, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.7 (t, 1H); 7.1-7.2 (m, 4H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

C₂₁H₂₄N₄S (364.5) MS (m/z): 365 [M]⁺

30 Beispiel 20

3-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

20A Herstellung der Ausgangsstoffe

- 35 2-(3-Chlorpropyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin
7.2 g (37 mmol) 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin wurden zusammen mit 4.05 ml (40 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan, 11.3 g (81 mmol) Kaliumcarbonat und 610 mg (40 mmol) Natriumiodid in 250 ml Acetonitril vier Stunden unter Rühren auf 70°C erhitzt. Nach
- 40 beendeter Reaktion destillierte man das Lösemittel ab, nahm den Rückstand in Wasser auf und extrahierte mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, eingeengt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol = 9/1) gereinigt.
- 45 Man erhielt 1.6 g (15% d. Th.) eines gelblichen Öles.

156
153

24

¹H-NMR (CDCl₃): 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).

C₁₄H₂₀ ClNO

(269.8)

5

17B Herstellung des Endproduktes

380 mg (1.7 mmol) 3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol wurden mit 450 mg (1.7 mmol) der Chlorbase 20A und 40 mg (1.7 mmol) Lithiumhydroxid in 5 ml DMF fünf Stunden unter Rühren auf

- 10 100°C erwärmt. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 50 ml Wasser, extrahierte mehrfach mit Methyl-tert.butylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen, dampfte ein und reinigte chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid / 2-5% Methanol) auf.

- 15 Ausbeute: 0.2 g (49% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): 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).

Durch Behandlung mit etherischer Salzsäure erhielt man die Titel-

- 20 verbindung

C₂₃H₂₈N₄O₂S x HCl

Fp.: 180-183°C

Beispiel 21

- 25 3-[3-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)propylmercapto]-4-methyl-5-(2-pyrrolyl)-1,2,4(4H)-triazol

21A. 1A Herstellung der Ausgangsverbindungen

2-(3-Chlorpropyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

- 30 In analoger Weise zu 20A wurde die obige Substanz unter Verwendung von 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in 13% Ausbeute als gelbliches Öl dargestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 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,

- 35 1H).

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 20 durch Reaktion der unter 21A dargestellten Chlorbase und 3-Mercapto-4-methyl-5-(2-pyrrolyl)-1,2,4(4H)-triazol.

Ausbeute: 52% d. Th.

40

C₂₀H₂₅N₅OS (383.5)

Fp.: 179-181°C

Beispiel 22

- 45 3-[3-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

22A Herstellung der Edukte

157
154

25

3-(3-Chlorpropylmercapto)-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

Eine Suspension aus 2.6 g (16.5 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan, 0.22 g (1.5 mmol) Natriumiodid, 2.7g (15 mmol) 3-Mercapto-4-me-

thyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol und 2.1 g (15 mmol) Kaliumcarbo-

5 nat in 70 ml Ethanol wurde eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Heissfiltration engte man das Filtrat ein, nahm in Wasser auf und extrahierte mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert, eingengt und der Rückstand wurde chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid / 2% Methanol)

10 Ausbeute: 1.35 g (34% d.Th.) weißer Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): 2.3 (q, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (t, 2H); 7.5-7.7 (m, 5H).

C₁₂H₁₄ClN₃S (267.8)

Fp.: 137-141°C

15

22B Herstellung des Endproduktes

0.7g (2.5 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung 22A wurde mit 0.6 g (2.5 mmol) 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Oxalsäuresalz in Gegenwart von 1.1 ml (7.5 mmol) Triethylamin

20 und katalytischen Mengen Natriumiodid in 6 ml Butanol bei 120°C über vier Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion arbeitete man mit Wasser und Methyl-tert.butylether extraktiv auf, trocknete über Natriumsulfat, engte ein und chromatographierte das Rohprodukt an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid mit 0-3% Methanol). Es wurden 110mg eines weißen Feststoffes isoliert.

C₂₂H₂₆N₄OS (394.5)

MS (m/z): 395 [M] +

Beispiele für galenische Applikationsformen

30

A) Tabletten

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepresst:

35

40 mg Substanz des Beispiels 1

120 mg Maisstärke

13,5mg Gelatine

45 mg Milchzucker

2,25mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)

40

6,75mg Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)

B) Dragees

45

20 mg Substanz des Beispiels 4

60 mg Kernmasse

158
155

26

70 mg Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus

5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

10

Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien

1) D₃-Bindungstest

Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

20 Zellpräparation

Die D₃ exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen / ml Lysispuffer 30 min bei 4 °C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

35 Bindungstests

Für den D₃-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10µM Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 0,1 % BSA) in einer Konzentration von ca. 10⁶ Zellen/250 µl Testansatz suspendiert und bei 30 °C mit 0,1 nM ¹²⁵Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁶M Spiperon bestimmt.

45

156

27

5 Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

10 Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

2) D₂-Bindungstest

Zellkultur

15

HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin-D_{2A}-Rezeptoren wurden in RPMI 1640 mit Glutamax ITM und 25 mM HEPES mit 10% fötalem Kälberserumalbumin kultiviert. Alle Medien enthielten 100 Einheiten pro ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin. Die Zellen wurden in feuchter Atmosphäre mit 5% CO₂ bei 37 °C gehalten.

20

25 Die Zellpräparation für Bindungsstudien erfolgte durch Trypsinisierung (0,05% Trypsinlösung) für 3-5 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurden die Zellen bei 250 g 10 Minuten zentrifugiert und 30 Minuten bei 4 °C mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, 10% Glycerol, pH 7,4) behandelt. Nach Zentrifugation bei 250 g für 10 Minuten wurde der Rückstand bei -20 °C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

30

Rezeptorbindungstests

Dopamin-D₂-Rezeptor "low affinity state" mit ¹²⁵I-Spiperon (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

35

Die Ansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus 1 x 10⁵ Zellen in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ und 2 mM CaCl₂, pH 7,4 mit HCl) und 0,1 nM ¹²⁵I-Spiperon (totale Bindung) oder zusätzlich 1 µM Haloperidol (unspezifische Bindung) oder Prüfsubstanz.

40

Nach erfolgter Inkubation bei 25 °C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die

45

160
157

28

auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Auswertung erfolgte wie unter a).

5

Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC_{50} -Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D_3 -Rezeptor ($< 1 \mu\text{molar}$, insbesondere $< 100 \text{ nmolar}$) und hohe Selektivitäten gegenüber dem D_3 -Rezeptor.

15

259/iT

20

25

30

35

40

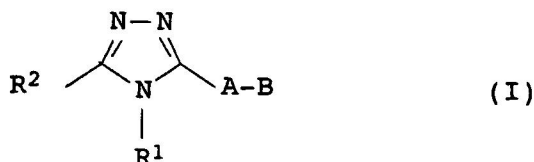
45

16
158

Patentansprüche

1. Triazolverbindungen der allgemeinen Formel I

5



10

worin

R¹ für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Phenyl steht;

15

R² für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkiny, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ oder einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, wobei der aromatische Rest einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkiny, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ und Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂ oder Halogen;

20

25

30

35

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, oder Phenyl, stehen;

40

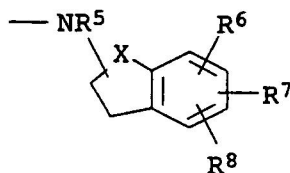
A für C₄-C₁₀-Alkylen oder C₃-C₁₀-Alkylen, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, CONR³, COO, CO und einer Doppel- oder Dreifachbindung, steht;

45

2

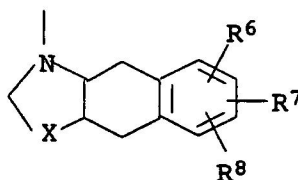
B einen Rest der folgenden Formeln (a) bis (e) bedeutet:

5



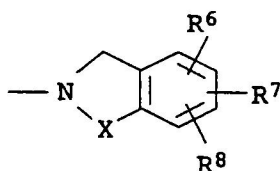
(a)

10



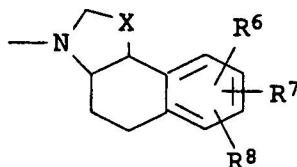
(b)

15



(c)

20



(d)

25

X für CH_2 oder CH_2CH_2 steht;

30

R^5 für H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halogen oder Phenyl substituiert ist, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls halogensubstituiertes $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$ steht;

35

R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$, Halogen oder Phenyl substituiert ist, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, SH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, Halogen, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, NHSO_2R^3 , NR^3R^4 , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring ein oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Phenyl, Phenoxy, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, OH, NO_2 , CF_3 und CHF_2 und wobei zwei der Substituenten R^6 , R^7 und R^8 zusammen mit den

45

Kohlenstoffatomen des Phenylrings, an die sie gebunden sind, einen an den Phenylring ankondensierten Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden können;

- 5 sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.
2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin B für einen Rest der Formel (a) steht.
- 10 3. Verbindungen nach Anspruch 2 der Formel I, worin X für CH_2CH_2 steht.
4. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin B für einen Rest der Formel (b), (c) oder (d) steht und A für $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ -Alkylen oder $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Alkylen, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, COO, CO und einer Doppel- oder Dreifachbindung, steht.
- 15
5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin A für $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ -Alkylen oder $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S und einer Doppel- und Dreifachbindung.
- 20
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R^2 für einen aromatischen Rest steht, der unsubstituiert ist oder einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, Phenyl, CN und Halogen.
- 25
7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R^2 für H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, Phenyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Pyrazinyl steht.
- 30
8. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R^1 für H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl oder $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl steht.
- 35
9. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylthio- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl und Halogen.
- 40
10. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin
- 45 R^1 für H, C_1C_6 -Alkyl oder Phenyl steht,
 R^2 für H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, Phenyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Pyrazinyl steht,

161

4

- A für -SC₃-C₁₀-Alkylen, das gegebenenfalls eine Doppelbindung umfassen kann, steht, und
- B für einen Rest der Formeln a) oder c) steht, wobei R⁶, R⁷ und R⁸ ausgewählt sind unter H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen und C₁-C₆-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl.

5

11. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

10

12. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

15

20

259/iT

25

30

35

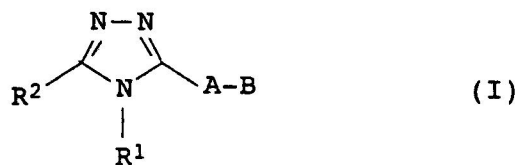
40

45

165
162

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen der folgenden Formel:



10

worin R¹, R², A und B die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D₃-Liganden ansprechen.

20 259/iT

25

30

35

40

45

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

CERTIFICADO

La firma BASF Aktiengesellschaft de Ludwigshafen/
Alemania ha presentado una solicitud de patente bajo la
denominación:

"Compuestos de triazol y su utilización"
el 12 de enero de 1999 ante la Oficina de Patentes y Marcas
de Alemania.

Las hojas adjuntas son una reproducción fiel y exacta de
la documentación original de esta solicitud de patente.

La solicitud ha recibido en la Oficina de Patentes y
Marcas de Alemania provisoriamente los símbolos C 07 D y A 61
K de la clasificación internacional de patentes.

Munich, 16 de diciembre de 1999

Oficina de Patentes y Marcas de Alemania

El Presidente

Por orden

(firma ilegible)

No. de referencia: 199 00 811.6

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 patentes DE 44 25 144 A, WO 96/30333 y WO 97/25324. 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.

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

165

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 D_1 y D_2 .

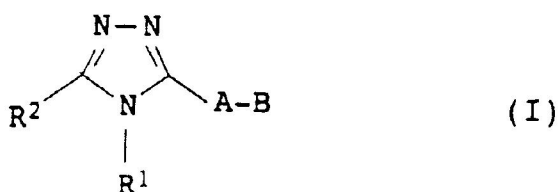
Recientemente se halló un tercer subtipo, a saber, el receptor D_3 , que parece actuar como intermediario de algunos efectos de los medicamentos antipsicóticos y anti-Parkinson (J.C. Schwartz y col., "The Dopamine D_3 Receptor as a Target for Antipsychotics", en Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, Nueva York 1992, págs. 135-144; M. Dooley y col., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514).

Como los receptores D_3 son expresados principalmente en el sistema límbico, se supone que un ligando D_3 -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 (D₃) as a Target for Neuroleptics", Nature 347, 146 (1990)).

Sorprendentemente se halló ahora que determinados compuestos de triazol presentan una gran afinidad por el receptor D₃ de la dopamina y una reducida afinidad por el receptor D₂. Se trata por lo tanto de ligando selectivos con respecto a D₃.

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



en donde:

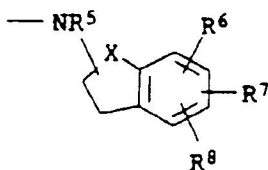
- R¹ representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo;
- R² representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, 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 C_1-C_6 , sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, alcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo 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;

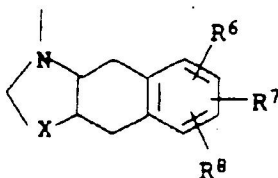
R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro H, alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, o fenilo;

A representa alquileno C_4-C_{10} o alquileno 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 las siguientes Fórmulas (a) a (d):

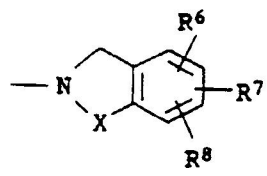


(a)

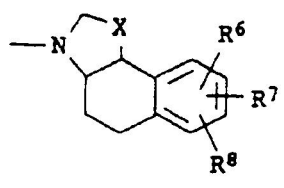


(b)

471
168



(c)



(d)

en donde:

- X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;
- R^5 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno (1 o 2 átomos de halógeno) o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,
- R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo; OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, SH, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, NHSO_2R^3 , NR^3R^4 , un anillo carbocíclico, aromático o no aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heterocíclico, aromático o no aromático 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 sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre

alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, halógeno, alcoxi C_1-C_6 , OH, NO_2 , CF_3 y CHF_2 y en donde dos de los sustituyentes R^6 , R^7 y R^8 junto con los átomos de carbono del anillo fenilo, a los cuales están unidos, pueden formar un anillo fenilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado al anillo fenilo;

así como también sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de acuerdo con la invención son ligandos selectivos de los receptores D_3 de la dopamina que atacan en forma regioselectiva el sistema límbico y debido a su reducida afinidad con respecto al receptor D_2 tienen menos efectos colaterales que los neurolépticos clásicos, que son antagonistas de los receptores D_2 . Los compuestos se pueden usar por lo tanto para el tratamiento de enfermedades que responden a los ligandos de la dopamina D_3 , es decir, son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio, de los riñones y del sistema nervioso central, en las cuales una influencia (modulación) sobre los receptores de la Dopamina D_3 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, depresiones, neurosis, psicosis, adicciones,

Parkinson, trastornos de la atención ("attention deficit disorders"), hiperactividad en niños, epilepsia, trastornos amnésicos y cognitivos ("impaired cognitive function") y estados de miedo.

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 6 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 $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, o un resto alquileo lineal $-\text{Z}-\text{C}_7-\text{C}_{10}$, en donde Z está ligado al anillo triazol. Z representa preferentemente CH_2 , O y especialmente S. Más preferentemente A representa $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ ó $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

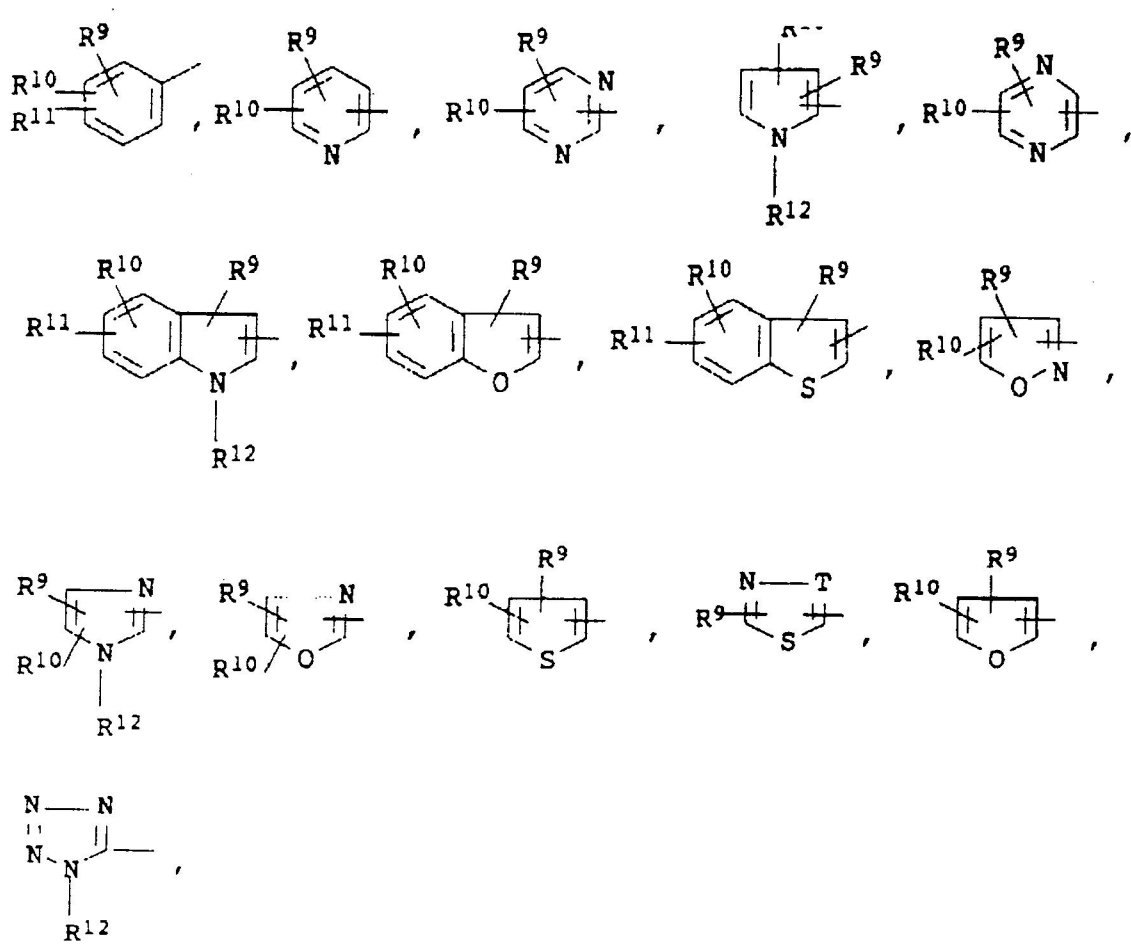
Halógeno representa F, Cl, Br o I, preferentemente F o Cl.

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:

12
172

9



en donde:

R^9 a R^{11} representan H o los sustituyentes del resto Ar^1 arriba mencionados,

R^{12} representa H, alquilo C_1-C_6 o fenilo y

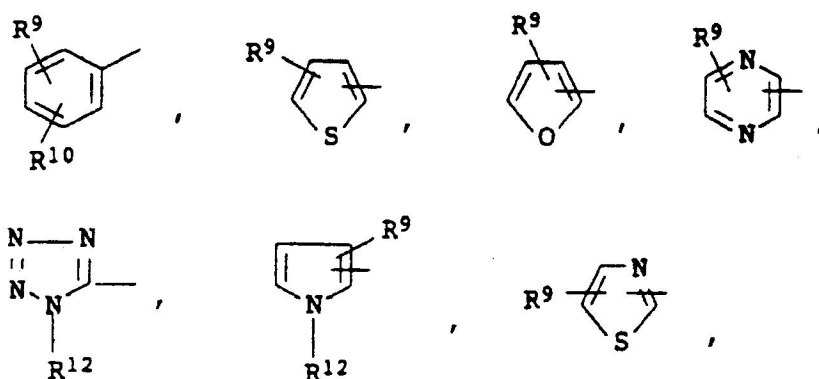
T representa N o CH.

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

176
173

trata de un grupo de la fórmula:



en donde R^9 , R^{10} y R^{12} tienen los significados arriba indicados. Los restos fenilo, pirazinilo, 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 tiazol.

De acuerdo con una forma de realización, B representa el resto (a) arriba mencionado. X representa entonces preferentemente CH_2CH_2 .

Cuando B representa un resto (b), (c) o (d), A representa preferentemente alquileo C_4-C_{10} o alquileo C_3-C_{10} , que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, COO, CO y un enlace doble o triple.

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 y halógeno. Más preferentemente el grupo fenilo 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 , OH, alcoxi C_1-C_6 o halógeno.

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:

R^1 representa H, alquilo C_1-C_6 o fenilo,

R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, tienilo, furanilo,

178
175

tetrazolilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo,

- A representa alquileo $-SC_3-C_{10}$, que puede comprender opcionalmente un enlace doble, y
- B representa un resto de las Fórmulas a) o c), seleccionándose R^6 , R^7 y R^8 entre H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno y alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 .

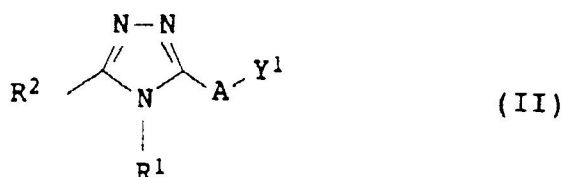
La invención comprende también las sales de adición de ácidos de los compuestos de Fórmula I, con ácidos fisiológicamente compatibles. Como ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente compatibles entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, 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):

179
176

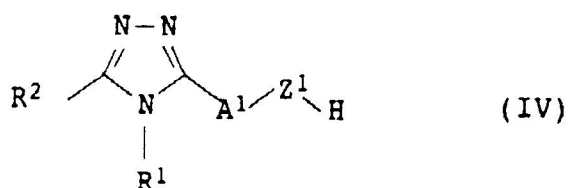


en donde Y^1 representa un grupo saliente usual, como por ejemplo, Hal, alquilsulfoniloxy, arilsulfoniloxy, etc., con un compuesto de la Fórmula general (III):



ó

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

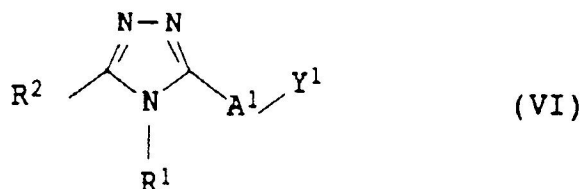


en donde Z^1 representa O o S y A^1 representa alquileno C_1-C_{10} o un enlace, con un compuesto de la Fórmula general (V):



en donde Y^1 tiene el significado arriba indicado y A^2 representa alquileno 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):



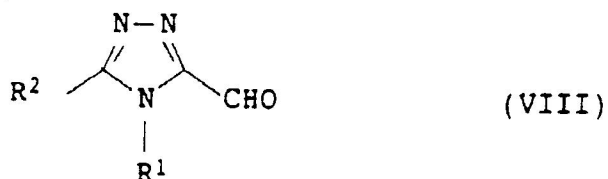
180
177

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

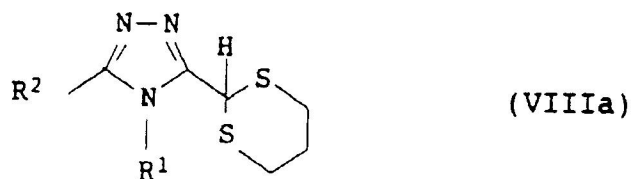
D. Seebach, Synthesis, 1969, 17 y 1979, 19 ó

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

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

Martin y col., Synthesis 1979, 633,

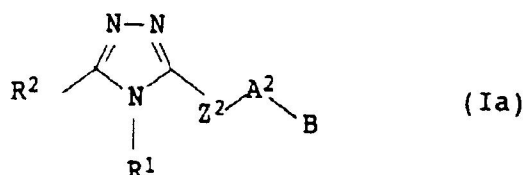
a los productos (VIIIa) (en forma ilustrativa con 1,3-propanoditíol):



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):



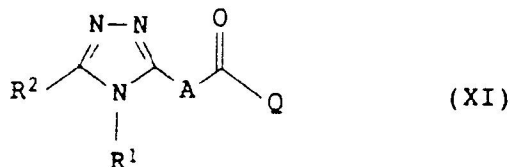
en donde Z^2 representa CO o un grupo metileno y Z^2 y A^2 presentan juntos 4 a 10 átomos de C, ó

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

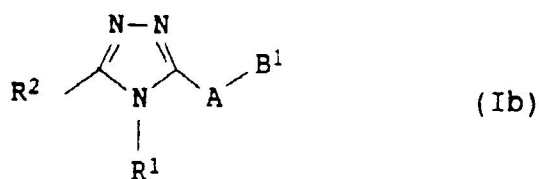
f) se transforma un compuesto de la Fórmula general (XI):



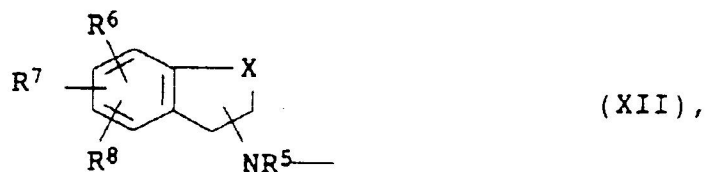
182
179

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, ó

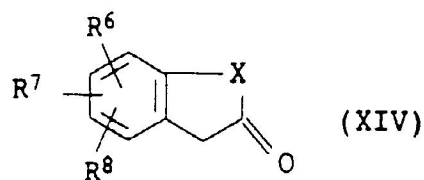
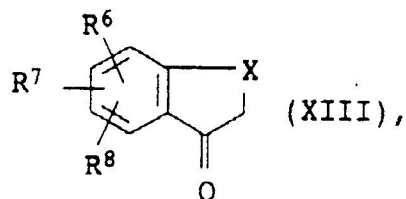
g) para la preparación de un compuesto de la Fórmula (Ib):



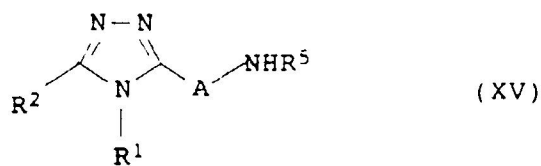
en donde B¹ representa un resto de la Fórmula (XII):



se transforman bajo condiciones reductoras compuestos de la Fórmula general (XIII) y/o (XIV):



con un compuesto de la Fórmula general (XV):

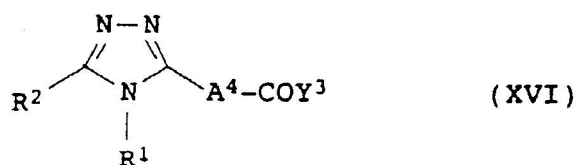


en donde A y R⁵ tienen el significado indicado más arriba.

El procedimiento para la preparación de un compuesto de

463
180

la Fórmula I, en donde A comprende el grupo COO o CONR³, comprende transformar un compuesto de la Fórmula general (XVI):

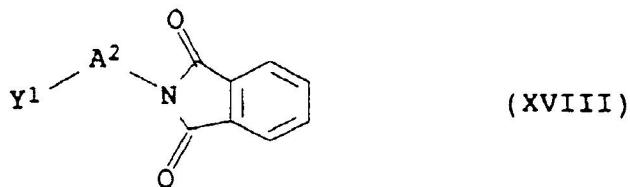


en donde Y³ representa OH, alquilo OC₁-C₄, Cl o junto con CO un grupo carboxilo activado, y A⁴ representa alquilenos C₀-C₉, con un compuesto de la Fórmula (XVII):

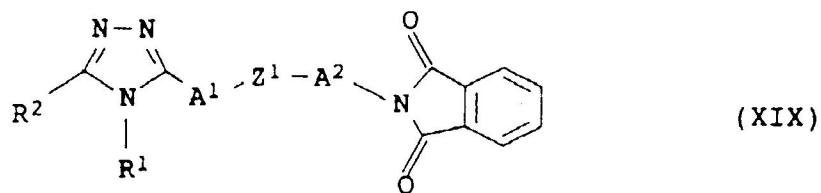


en donde Z³ representa OH o NHR³.

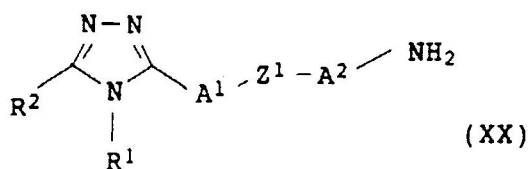
Los compuestos del tipo (XV) pueden ser sintetizados por alquilación de compuestos de la Fórmula (IV) con compuestos de la Fórmula general (XVIII):



a compuestos de la Fórmula (XIX):



con hidracinólisis subsiguiente a compuestos del tipo (XX):



e introducción subsiguiente del resto R^5 por ej., por una aminación reductora (como se describe por ej., en J. Org. Chem. 1986, 50, 1927) con el aldehído correspondiente o por medio de alquilación en presencia de una base.

Los compuestos de la Fórmula general XX también pueden obtenerse por medio de la transformación de compuestos de la Fórmula II con azidas, como por ej., azida de sodio, y reducción subsiguiente, como se describe, por ej. en:

H. Staudinger, Helv. Chim. Acta 1919, 2, 635 ó

R. Carrie, Bull. Chem. Soc. Fr. 1985, 815.

Los compuestos de las Fórmulas XIII y XIV son conocidos de la bibliografía o pueden ser preparados según métodos ya conocidos, como se describe, por ej., en:

A. van Vliet y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 4233,

M. Langlois, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 2035,

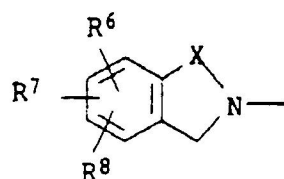
U. Hacksell, J. Med. Chem., 1993, 36, 4221

ó en WO 93/08799 o WO 95/04713.

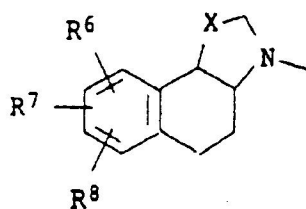
Cuando B representa un resto de las Fórmulas generales B^2 y B^3 :

185
182

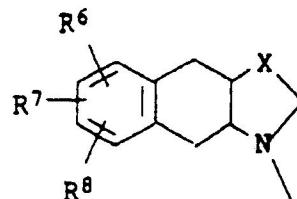
19



B²



B^{3a}



B^{3b}

en donde X tiene los significados arriba mencionados, se pueden preparar las aminas correspondientes como se describe, por ejemplo, en:

S. Smith y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2859;

WO 97/47602 o WO 920655 y

J. Med. Chem. 1987, 30, 2111 y 2208.

Los compuestos del tipo de la Fórmula (IV) son conocidos o pueden ser preparados según procedimientos conocidos, como se describe, 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 R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, 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

10
183

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.

Los procedimientos (f) y (g) se realizan 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 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 sustancias activas pueden ser elaboradas con las sustancias auxiliares galénicas usuales, como ligantes de comprimidos, sustancias 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 sustancia activa normalmente en una cantidad de 1 a 99% en peso.

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

Ejemplos

Ejemplo 1

Fumarato de 3-[3-((N-(indan-2-il)propilamino)propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

1A Preparación de los compuestos de partida

1A1 2-N-Propil-aminoindano

186

Una mezcla de 20 g (150 mmoles) de 2-aminoindano, 40,9 g (300 mmoles) de dicloruro de zinc y 10,4 g (180 mmoles) de propionaldehído en 550 ml de metanol se mezcló con 18,8 g (300 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se calentó hasta ebullición durante 3,5 horas. Para la elaboración se mezcló con 460 ml de hidróxido de sodio 1M y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturada, se secaron y se eliminó el solvente al vacío. La purificación cromatográfica del producto crudo (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9/1) dio 7,8 g de un aceite marrón claro. Rendimiento: 7,8 g (30% del teórico)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): 0,9 (t, 3H); 1,4 (m, 2H); 2,5-2,7 (m, 4H); 3,0-3,1 (m, 2H); 3,3 (sbr, NH); 3,5 (m, 1H).

1A2 3-(N-(3-cloro-propil)propilamino)indano

Se calentaron hasta ebullición a reflujo 7,6 g (44 mmoles) de 2-N-propil-aminoindano con 17,1 g (109 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano, 9,0 g (138 mmoles) de carbonato de potasio y 3,3 g (150 mmoles) de yoduro de sodio en 100 ml de acetonitrilo durante cuatro horas. A continuación se aspiró sobre Celite, se evaporó la solución al vacío y se usó subsiguientemente el producto crudo.

1B Preparación del producto final

Se calentaron a 80°C durante 2,5 horas con agitación 6,1 g (26 mmoles) de 3-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

(preparado según Kubota y col., Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 955) y 9,6 g (38 mmoles) del producto crudo obtenido en 1A2 junto con 2,8 g (19 mmoles) de hidróxido de litio en 100 ml de DMF (dimetilformamida). A continuación se retiró por destilación el solvente al vacío, se mezcló el residuo con 500 ml de solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado y se extrajo varias veces con éter metil-tert-butílico y acetato de etilo. Después de secar y evaporar quedaron 9,5 g de un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (cloruro de metileno con 0-3% de metanol).

$C_{24}H_{30}ON_4S$ (406)

MS (m/z): 407 $[M+H]^+$

Se aislaron 0,71 g de sustancia como fumarato después de precipitación en isopropanol/éter metil-tert-butílico.

1H -NMR ($CDCl_3$): 0,9 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,9 (q, 2H); 2,6-3,2 (m, 10H); 3,5 (s, 3H); 3,6 (m, 1H); 6,6 (s, 2H); 7,2 (m, 4H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

Ejemplo 2

3-[3-(N-(6-metoxiindan-1-il)propilamino)propilmercaptol]-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

Por aminación reductora de 6-metoxiindanon-1 con n-propilamina en presencia de dicloruro de zinc y cianoborohidruro de sodio en metanol como se describió en 1A1 se obtuvo 6-metoxi-1-propilaminoindano. Después de transformación al compuesto cloropropilo como se describió en 1A2, se transformó el mismo con 3-mercapto-4-metil-5-fenil-

1,2,4(4H)-triazol en forma análoga a 1B, obteniéndose el compuesto del Ejemplo 2.

C₂₅H₃₂N₄OS (436)

MS (m/z): 436 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0,8 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,9 (q, 2H); 2,0 (m, 1H); 2,45-2,9 (m, 6H); 3,2 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,6 (t, 1H); 6,8 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,75 (m, 2H).

Ejemplo 3

3-[3-(6-Metilmercaptometil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-il-amino)propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

3A Preparación del compuesto de partida

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

Se calentaron a 100°C durante 3,5 horas 3-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol (11,8 g, 50 mmoles) junto con 13,8 g (50 mmoles) de N-(3-bromopropil)-ftalimida y 1,2 g (50 mmoles) de hidróxido de litio en 150 ml de DMF. Después de enfriar se mezcló con 1 l de agua, se extrajo varias veces con cloruro de metileno, se secó y se evaporó la fase orgánica. Se obtuvieron 14,5 g (75% del teórico) de 3-[4-metil-5-fenil-3-ftalimidopropilmercapto-]1,2,4(4H)-triazol.

Se mezclaron 14,5 g (38 mmoles) del compuesto antes descripto con 2,3 ml (46 mmoles) de hidrato de hidracina en etanol y se aislaron 9,7 g (39 mmoles) de 3-(3-aminopropilmercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

Rendimiento: 9,7 g (cuantitativo).

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

3B Preparación del producto final

Se colocaron 1,0 g (4 mmoles) del compuesto descrito bajo 3A en 15 ml de metanol, se agregó 6-metil-mercapto-metil-tetralon-2 (preparado según EP 96/01238) (1,0 g, 4,7 mmoles) disuelto en 10 ml de metanol y se introdujeron de a porciones 0,5 g de cianoborohidruro de sodio. Se calentó 6 horas a ebullición. Después de enfriar se agregaron 25 ml de hidróxido de sodio 1M y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Después de lavar con agua, secar y evaporar se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 9/1).

Rendimiento: 0,56 g (32% del teórico).

C₂₄H₃₀N₄S₂ (438)

MS (m/z): 439 [M+H]⁺

Utilizando las siguientes cetonas cíclicas se prepararon de manera análoga:

Ejemplo 4

3-[3-(6-Metil-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilamino)-propil-mercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol,

obtenido por transformación análoga de 6-metil-tetralon-2 con 3-(3-aminopropilmercapto)-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

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

$C_{23}H_{26}N_4S$ (392)

P.i.: 69-73°C

Ejemplo 5

3-[3-(6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilamino)-propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol,

obtenido por transformación análoga de 6-bromo-tetralon-2 con 3-(3-aminopropilmercapto)4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,1 (m, 1H); 2,5-2,9 (m, 5H); 3,2 (m, 1H); 3,3-3,7 (m, 9H); 6,8 (m, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

$C_{22}H_{25}BrN_4S$ (457)

MS (m/z): 458 $[M+H]^+$

Ejemplo 6

Hidrocloreuro de 3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino)-propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

$C_{22}H_{26}N_4S$ (378,5)

MS (m/z): 379 $[M+H]^+$

Para la precipitación del hidrocloreuro se disolvió en éter/isopropanol y se mezcló con ácido clorhídrico etéreo bajo enfriamiento con hielo.

$C_{22}H_{26}N_4S \times HCl$

P.i.: 125°C (desc.)

Ejemplo 7

3-[3-(7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilamino)-propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol,

obtenido por transformación análoga de 7-metoxi-tetralon-2 con 3-(3-aminopropilmercapto)-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,5 (m, 1H); 2,0 (m, 3H); 2,5 (m, 1H); 2,8-3,0

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

C₂₃H₂₈N₄OS (407)

MS (m/z): 408 [M]⁺

Ejemplo 8

Fumarato de 3-[3-(6-Metoxi-indan-1-il-amino)propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

obtenido en forma análoga al Ejemplo 1 partiendo de 6-metoxi-indanona-1.

C₂₂H₂₆N₄OS (394)

MS (m/z): 395 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,1 (m, 3H); 2,4 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 3,0 (m, 3H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 4,7 (t, 1H); 6,5 (s, 2H); 6,9 (dd, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

Ejemplo 9

Hidrocloreto de 3-[3-(5,6-dimetoxi-indan-1-il-amino)-propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol,

obtenido por transformación de 5,6-dimetoxi-indanona-1 con 3-(3-aminopropilmercapto)4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol en forma análoga a 3B y precipitación subsiguiente de sal con HCl etéreo.

C₂₃H₂₈N₄O₂S x HCl (461,1)

P.i.: 201-202°C

¹H-NMR (CDCl₃): 2,2-2,5 (m, 4H); 2,8 (m, 1H); 3,2-3,3 (m, 2H); 3,4 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,6 (m, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,0 (br, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (m, 5H).

Ejemplo 10

Hidrocloreuro de 5-amino-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino)-propilmercaptol]-4-metil-1,2,4(4H)-triazol

10A Preparación del producto de partida

N-(3-cloropropil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftil-1-amina

Se disolvieron 5,0 g (34 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-il-amina junto con 6,4 g (40 mmoles) de 1-bromo-3-cloropropano y 5,2 g (50 mmoles) de trietilamina en 50 ml de THF y se calentaron a ebullición durante 16 hs. A continuación se eliminó el solvente por destilación, se disolvió el residuo en cloruro de metileno, se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó cromatográficamente en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 97/3) y se aislaron 3,4 g de un aceite amarillento.

Rendimiento: 3,4 g (44% del teórico)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,1 (sbr, NH); 1,7-2,0 (m, 6H); 2,6-3,0 (m, 4H); 3,6-3,8 (m, 3H); 7,0-7,4 (m, 4H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}$ (223,8)

10B Preparación del producto final

Se disolvieron 670 mg (3 mmoles) del compuesto de cloro descrito precedentemente junto con 390 mg (3 mmoles) de 5-amino-3-mercapto-4-metil-1,2,4(4H)-triazol y 72 mg (3 mmoles) de hidróxido de litio en 9 ml de DMF y se agitó durante cuatro horas a 100°C . Se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éter metil-tert-butílico. Después de secar sobre

sulfato de sodio y concentrar las fase orgánicas combinadas se purificó el producto crudo obtenido por cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno con 3-5% de metanol).

Rendimiento: 460 mg (48% del teórico).

$C_{16}H_{23}N_5S$ (317,5)

La precipitación del hidrocioruro en ácido clorhídrico etéreo dio el compuesto del título como un sólido blanco.

$C_{16}H_{23}N_5S \times HCl$ (352,9) Pf.: 140°C (desc.)

Ejemplo 11

Hidrocioruro de 5-amino-3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaft-1-il-amino)-2-metilen-propil-mercaptol4-metil-1,2,4(4H)-triazol

11A Preparación del compuesto de partida

1-(3-cloro-2-metilen-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftil-1-amina

Se disolvieron 5,0 g (34 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-il-amina junto con 5,1 g (41 mmoles) de 1,3-dicloro-2-metilen-propano y 5,2 g (51 mmoles) de trietilamina en 50 ml de THF y se calentó a ebullición durante 24 hs. A continuación se eliminó el solvente por destilación, se disolvió el residuo en cloruro de metileno, se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 97/3) y se aislaron 2,6 g de un aceite amarillento.

Rendimiento: 2,6 g (33% del teórico).

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

11B Preparación del producto final

Se disolvieron 0,6 g (2,6 mmoles) del compuesto de cloro descrito precedentemente junto con 0,6 g (2,6 mmoles) de 5-amino-3-mercapto-4-metil-1,2,4(4H)-triazol y 63 mg (2,6 mmoles) de hidróxido de litio en 8 ml de DMF y se agitó durante dos horas a 100°C . Se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éter metil-tert-butílico. Después de secar sobre sulfato de sodio y concentrar las fases orgánicas combinadas se purificó el producto crudo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno con 3% de metanol).

Rendimiento: 0,55 g (53% del teórico) de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,7-2,0 (m, 4H); 2,4 (mbr, 2H); 2,65 (m, 1H); 2,8 (m, 1H); 3,4-3,5 (m, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 3,75 (m, 1H); 4,9 (s, 1H); 5,1 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,4 (d, 1H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$ (329,5)

MS (m/z) = 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$

La precipitación de la sal se realizó con ácido clorhídrico etéreo a 0°C .

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S} \times \text{HCl}$

P.i.: 125°C

Ejemplo 12

Hidrocloreuro de 3-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaft-1-il-amino)-

metilenl-propil)mercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

El compuesto se obtuvo por transformación del paso previo 11A del Ejemplo 11 con 3-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

Rendimiento: 53% del teórico.

$C_{23}H_{26}N_4S \times HCl$

P.i.: 100°C (desc.)

Ejemplo 13

Hidrocioruro de 3-[3-(6-brom-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-metilamino)propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

Por metilación de la sustancia del Ejemplo 5 con yoduro de metilo de manera ya conocida se obtuvo la sustancia arriba mencionada.

$C_{23}H_{27}BrN_4S$ (471,5)

MS (m/z): 470 [M-H]⁺

$C_{23}H_{27}BrN_4S \times HCl$

P.i.: 88°C (desc.)

Ejemplo 14

3-[3-(6-Metil-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-metilamino)propilmercaptol-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

Por metilación de 3-[3-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il-amino)propilmercapto]-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol (Ejemplo 4) con yoduro de metilo de manera ya conocida se obtuvo la sustancia arriba mencionada.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,9 (m, 2H); 2,3 (s, 3H); 2,5 (mbr, 3H); 2,9 (m, 4H); 3,2 (m, 1H); 3,3-3,5 (m, 4H); 3,6-3,8 (m, 5H); 6,8-7,0 (m, 3H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

$C_{24}H_{30}N_4S$ (406,6)

199
196

Ejemplo 15

Hidrocloreto de 3-[3-(N-(6-fluorindan-1-il)propilamino)-propilmercaptol-4-metil-5-(2-pirrolil)-1,2,4(4H)-triazol

15A Preparación de los compuestos de partida

15A1 6-fluoro-1-propilaminoindano

Se colocaron 3,27 g (55 mmoles) de n-propilamina en 100 ml de metanol y se agregaron 15 g (110 mmoles) de dicloruro de zinc. A continuación se agregaron de a gotas 10 g (66 mmoles) de 6-fluoro-1-indanona, disuelta en 100 ml de metanol. Luego se agregaron de a porciones 6,94 g (110 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se calentó a ebullición la mezcla de reacción durante 3 horas bajo agitación. Después de enfriar se mezcló con 200 ml de NaOH 1M, se filtraron las sales precipitadas y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas dieron, después de secar y evaporar, 10,4 g de un aceite que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno con 2-5% de metanol).

Rendimiento: 4,0 g (31% del teor.) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,9 (t, 3H); 1,3 (sbr, NH); 1,5 (m, 2H); 1,8 (m, 1H); 2,6 (t, 2H); 2,8 (m, 1H); 3,0 (m, 1H); 4,2 (t, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,3 (m, 1H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}$ (193,3)

MS (m/z): 193 [M^+]

15A2 6-fluoro-1(3-cloropropil)-1-propil-aminoindano

El producto arriba descripto se transformó a continuación como se describió bajo 1A.

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

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClFN}$ (269,8)

15A3 3-Mercapto-4-metil-5-(pirrol-2-il)-1,2,4(4H)-triazol.

El triazol se preparó transformando el cloruro del ácido pirrol-2-carboxílico con N-metiltiosemicarbazida en piridina y ciclización subsiguiente en solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso (análogamente a S. Kubota y col., Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 955).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3,7 (s, 3H); 6,2 (m, 1H); 6,8 (m, 1H); 7,0 (m, 1H); 11,8 (s, 1H); 14,0 (s, 1H).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$ (180)

P.i.: 200-201°C.

15B Preparación del producto final

Por transformación de 3-mercapto-4-metil-5-(pirrol-2-il)-1,2,4(4H)-triazol con la base de cloro preparada bajo 15A2 en forma análoga al Ejemplo 1B, se obtuvo la substancia 15.

Rendimiento: 73% del teórico.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{S}$ (413,6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,9 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,8-2,0 (m, 3H); 2,1 (m, 1H); 2,3 (t, 2H); 2,5 (m, 2H); 2,7-2,9 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,7 (s, 3H); 4,4 (t, 1H); 6,3 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,2 (m, 1H); 12,0 (s, 1H).

La precipitación con ácido clorhídrico isopropanólico

20
198

35

dio el compuesto del título como un sólido blanco.

$C_{22}H_{28}FN_5S \times HCl$ (450,1)

P.i.: 120°C (desc.)

Ejemplo 16

Hidrocloruro de 3-[3-((6-fluorindan-1-il)propilamino)-propilmercaptol-4-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-1,2,4(4H)-1,2,4(4H)-triazol

16A Preparación de los compuestos de partida

4-metil-3-mercapto-5-(4-metil-tiazol-5-il)-1,2,4(4H)-triazol

El triazol se preparó transformando el cloruro del ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico con N-metiltiosemicarbazida en piridina y ciclización subsiguiente en solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso.

1H -NMR (DMSO- d_6): 2,4 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 9,2 (s, 1H); 14,1 (s, 1H).

16B Preparación del producto final

La preparación se realizó en forma análoga al Ejemplo 15 por transformación de la sustancia 15A con 3-mercapto-4-metil-5-(4-metiltiazol-5-il)-1,2,4(4H)triazol.

Rendimiento: (70% del teórico).

$C_{22}H_{28}FN_5S_2$ (445,6) MS (m/z): 447 [M+H]⁺

1H -NMR (CDCl₃): 0,9 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 2,0 (m, 3H); 2,15 (m, 1H); 2,4 (t, 2H); 2,6 (m, 5H); 2,8 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,4-3,5 (m, 4H); 4,5 (t, 1H); 6,8 (m, 2H); 7,2 (t, 1H); 9,1 (s, 1H).

$C_{22}H_{28}FN_5S_2 \times HCl$ (482,1)

P.i.: 123°C.

Análogamente se prepararon los compuestos de los ejemplos 17 a 19:

Ejemplo 17

5-Amino-3-[3-N-((8-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-propilamino)propilmercapto]-4-metil-1,2,4(4H)-triazol.

Ejemplo 18

3-[3-N-((7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-propilamino)propilmercapto]-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

$C_{26}H_{34}N_4OS_2 \times HCl$ (487,1)

P.i.: 92-95°C.

Ejemplo 19

3-[3-(Indan-2-il-amino)propilmercapto]-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,0 (m, 2H); 2,2 (sbr, NH); 2,7-2,85 (m, 4H); 3,1 (dd, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,7 (t, 1H); 7,1-7,2 (m, 4H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

$C_{21}H_{24}N_4S$ (364,5)

MS (m/z): 365 [M]⁺

Ejemplo 20

Hidrocloreuro de 3-[3-(6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)propilmercapto]-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

20A - Preparación de las sustancias de partida

2-(3-Cloropropil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Se calentaron a 70°C bajo agitación durante cuatro horas 7,2 g (37 mmoles) de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-

203
200

isoquinolina 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. Una vez terminada la reacción se destiló el solvente, se tomó el residuo en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas, concentradas, y el producto crudo se purificó cromatográficamente en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 9/1).

Se obtuvieron 1,6 g (15% del teórico) de un aceite amarillento.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ (269,8)

17B - Preparación del producto final

Se calentaron a 100°C bajo agitación durante cinco horas 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 20A 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 éter metil-tert-butílico, se secaron las fases orgánicas combinadas, se evaporó y se purificó cromatográficamente en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/2-5% de metanol).

Rendimiento: 0,2 g (49% del teórico).

¹H-NMR (CDCl₃): 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.

C₂₃H₂₈N₄O₂S x HCl

P.i.: 180-183°C

Ejemplo 21

3-[3-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-propilmercapto]-4-metil-5-(2-pirrolil)-1,2,4(4H)-triazol.

21A. 1A - Preparación de los compuestos de partida

2-(3-Cloropropil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

En forma análoga a 20A se preparó la sustancia arriba mencionada usando 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina con un rendimiento de 13% como aceite amarillento.

¹H-NMR (CDCl₃): 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 20 por reacción de la base representada bajo 21A y 3-mercapto-4-metil-5-(2-pirrolil)-1,2,4(4H)-triazol.

Rendimiento: 52% del teórico.

C₂₀H₂₅N₅OS (383,5)

P.i.: 179-181°C.

Ejemplo 22

3-[3-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propilmercapto]-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

22A - Preparación de los eductos

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 durante una hora a ebullición. Después de filtración en caliente se concentró el filtrado, se tomó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, se concentraron y se cromatografió el residuo (eluyente: cloruro de metileno/metanol al 2%).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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.

22B - Preparación del producto final

Se agitaron durante cuatro horas a 120°C 0,7 g (2,5 mmoles) del compuesto descrito precedentemente 22A con 0,6 g (2,5 mmoles) de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-sal de ácido oxálico en presencia de 1,1 ml (7,5 mmoles) de trietilamina y cantidades catalíticas de yoduro de sodio en 6 ml de butanol. Después de finalizada la reacción se extrajo con agua y éter metil-tert-butílico, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se cromatografió el producto crudo en

206
203

40

gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno con 0-3% metanol). Se aislaron 110 mg de un sólido blanco.

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

MS (m/z): 395 [M]⁺

Ejemplos de formas de administración galénicas

A) 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 4
- 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 receptores

1) Prueba de ligadura a D₃

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 reunió 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

CaCl_2 , 10 μM de quinolinol, 0,1% de ácido ascórbico y 0,1% de BSA) en una concentración de aprox. 10^6 células/250 μl de mezcla de prueba y se incubaron a 30°C con 0,1 nM de ^{125}I -yodo-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 ternera. Todos los medios contenían 100 unidades por ml de penicilina y 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina. Las células fueron mantenidas en atmósfera húmeda con 5% de CO_2 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 D₂ de dopamina "low affinity state" con ¹²⁵I-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 MgCl₂ y 2 mM de CaCl₂, pH 7,4 con HCl) y 0,1 nM de ¹²⁵I-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 CI₅₀ con ayuda de la fórmula de Cheng

210
707

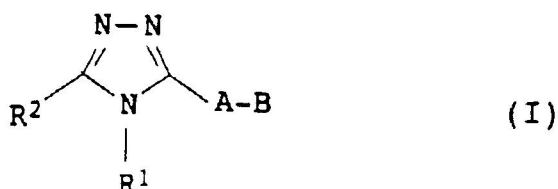
y Prusoff.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran en estas pruebas muy buenas afinidades por el receptor D_3 (<1 μ molar, especialmente <200 nmolar) y altas selectividades con respecto al receptor D_3 .

24
208

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

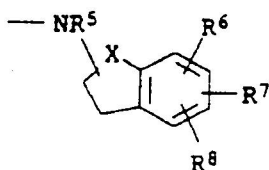
212
209

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;

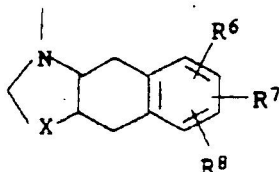
R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro H, alquilo
 C_1-C_6 , sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 ,
halógeno o fenilo, o fenilo;

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

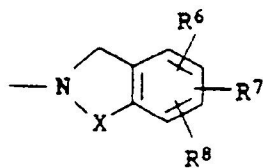
B significa un resto de las siguientes Fórmulas (a) a (d):



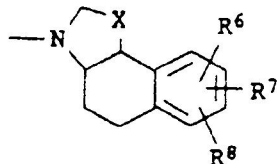
(a)



(b)



(c)



(d)

en donde:

X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

213
210

- R^5 representa H, alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, o alquinilo C_2-C_6 ,
- R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por OH, alquilo OC_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halógeno o fenilo; OH, alcoxi C_1-C_6 , SH, alquiltio C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, $NHSO_2R^3$, NR^3R^4 , un anillo carbocíclico, aromático o no aromático de 5 o 6 miembros y un anillo heterocíclico, aromático o no aromático 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 sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, halógeno, alcoxi C_1-C_6 , OH, NO_2 , CF_3 y CHF_2 y en donde dos de los sustituyentes R^6 , R^7 y R^8 junto con los átomos de carbono del anillo fenilo, a los cuales están unidos, pueden formar un anillo fenilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado al anillo fenilo;

así como también sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la

- Fórmula I, en donde B representa un resto de la Fórmula (a).
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2 de la Fórmula I, en donde X representa CH_2CH_2 .
 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula I, en donde B representa un resto de la Fórmula (b), (c) o (d) y A representa alquileo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ o alquileo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, COO, CO y un enlace doble o triple.
 5. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde A representa alquileo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ o alquileo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S y un enlace doble o triple.
 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^2 representa un resto aromático, no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, CN y halógeno.
 7. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^2 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo.
 8. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^1 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$.
 9. 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 y halógeno.

10. 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 alquilenos $-SC_3-C_{10}$, que puede comprender opcionalmente un enlace doble y

B representa un resto de las Fórmulas a) o c), en donde R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno y alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 .

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

12. Uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 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.