

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES 2000-10

1

SOLICITUD DE:

Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **ABBOTT GmbH & Co. KG**
sociedad constituida y existente bajo las leyes la
República Federal de Alemania.

Dirección: Max-Planck-Ring 2,
65205 Wiesbaden,
República Federal de Alemania.

Teléfono: 546 09 70
E-mail: clientes@camyp.com
Fax: 249 40 70

Domicilio: Wiesbaden,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
E-mail: cavelier@cavelier.com
Fax: 217 92 11
Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACIONC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número: 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente: 00.001.268 Clase: C07D 249Título del Invento: COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION.

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

BASF AKTIENGESSELLSCHAFT, solicitante de la patente objeto de este expediente, ha cedido su derecho a la patente a la sociedad **ABBOTT GmbH & Co. KG**.

Por lo tanto pido a usted expedir el certificado de patente a favor de **ABBOTT GmbH & Co. KG**, domiciliada en Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, República Federal de Alemania.

6

Comprobante de pago No. 03- 15,122 Fecha: 3 de marzo de 2003

7

Anexos:

Comprobante de pago de la tasa por \$ 82.000.00



Poderes, si fuere el caso



Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica



Documento que acredita la Cesión debidamente legalizado.

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Documento de Traspaso, Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales registradas o pendientes de registro, licencias.

Assignment with Representation and Power of Attorney with notarial authentication and Apostille for granted or pending patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

DOCUMENTO DE TRASPASO, REPRESENTACION Y PODER

ASSIGNMENT WITH REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

BASF Aktiengesellschaftdomiciliado (s) en 67056 Ludwigshafen, Alemaniaaquí llamado (s) CEDENTE(s), propietario(s) de la(s) patentes y solicitudes de patente (s) en Colombia como sigue: ver anexodeclara(n) por el presente instrumento que cede(n) la(s) dicha(s) patentes y solicitudes de patente a ABBOTT GmbH & Co. KGsociedad organizada y existente bajo las leyes de Alemaniadomiciliada en Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden, Alemania

(aquí llamada la CESIONARIA). Por el presente acto, la CESIONARIA acepta dicho traspaso y nombra a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

I (we), the undersigned

BASF AKTIENGESELLSCHAFTof 67056 Ludwigshafen, Germanyhereinafter the ASSIGNOR(s) owner of the patents and patent applicationsin COLOMBIA as follows: see attached listdeclares by this document that assigns the mentioned patents and patent applicationsto ABBOTT GmbH & Co. KG.a corporation organized and existent under the laws of Germanyand domiciled in Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

which in this document will be called the ASSIGNEE). The ASSIGNEE accepts the said assignment and in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be ~~definitely absent~~, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere

255
248

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 20 de febrero, 2003

en Ludwigshafen

fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this 20th day of February, 2003

in Ludwigshafen

BASF Aktiengesellschaft

ppa. R. Köster

Cedente

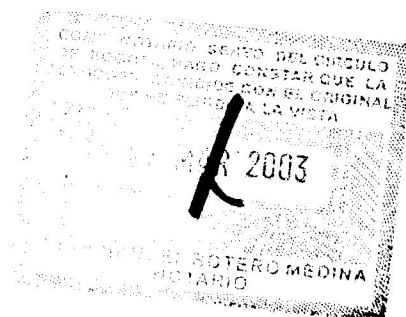
Dr. Reinhold Köster
Abbott GmbH & Co. KG

ppa. Ugo Meyer
Assignor
Dr. Ugo Meyer, directors

Cesionario

ppa. Andreas M. Danckers
Assignee
Andreas M. Danckers
directors

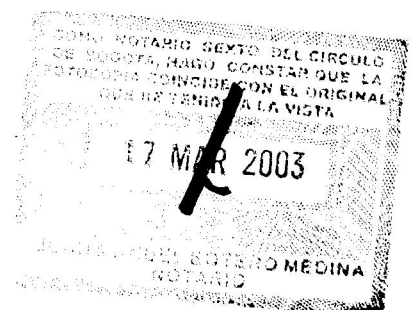
Susanne Zimmermann



ATTACHMENT

256
249

Country	Case number (OZ)	Filing No.	Patent No.
Colombia	0050-046259	96.052.652	26.535
Colombia	0050-046513	97.000.912	27.045
Colombia	0050-047212	97.046.533	
Colombia	0050-048131	98.038.391	
Colombia	0050-048232	98.046.527	
Colombia	0050-048312	98.050.561	
Colombia	0050-048493	98.063.187	
Colombia	0050-048572	98.067.231	
Colombia	0050-048785	99.009.634	
Colombia	0050-048813	99.013.467	
Colombia	0050-048827	99.013.759	
Colombia	0050-049265	99.050.715	
Colombia	0050-049687	00.001.269	
Colombia	0050-050849	00.001.268	
Colombia	0050-050850	00.001.265	



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Dr. Reinhold Köster y Dr. Udo Meyer es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Director

de la compañía BASF Aktiengesellschaft

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen, Alemania

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ludwigshafen

El febrero 20, 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr. Reinhold Köster and Dr. Udo Meyer is authentic, that the signatory currently acts in the position of directors

of the company BASF AKTIENGESellschaft

a company currently existing and organized under the laws of GERMANY

that the address is Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen/Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

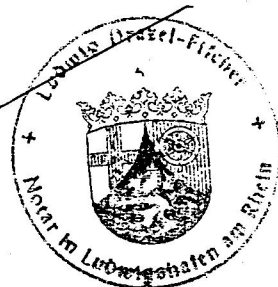
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ludwigshafen

On February 20, 2003

El Notario Público
(Firma-sello)

The Notary Public
(Signature-seal)



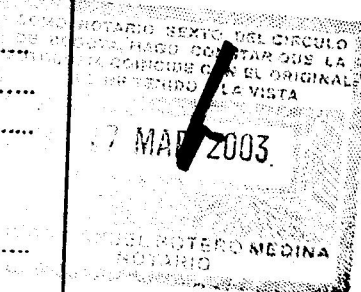
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at
- by
- No.
- Seal/stamp
- the
- Signature



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Mr. Danckers y Mrs. Zimmermann es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Directores de la compañía ABBOTT GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden / Alemania

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ludwigshafen

El 20 de febrero, 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Mr. Danckers and Mrs. Zimmermann is authentic, that the signatory currently acts in the position of directors of the company ABBOTT GmbH & CO. KG.

a company currently existing and organized under the laws of GERMANY

that the address is Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden/Germany

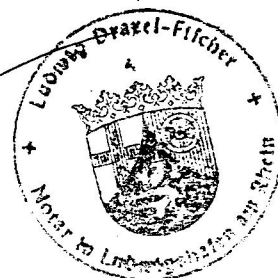
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ludwigshafen

On February 20, 2003

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at
- by
- No.
- Seal/stamp
6. the
10. Signature

SELO DEL CIRCULO
NOTARIAL QUE LA
FIRMA ES EL ORIGINAL
DE LA VISTA

MAR 2003

259
252

U.R.Nr. 447/2003

I, Ludwig Draxel-Fischer, notary public at Ludwigshafen/Rhine, Federal Republic of Germany, hereby testify and confirm:

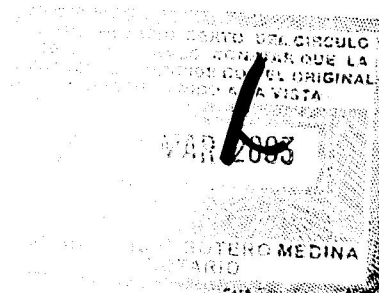
1. BASF Aktiengesellschaft

the foregoing signatures of

- a) graduate chemist Dr. Reinhold **Köster**, chemist
at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,
- b) graduate chemist Dr. Udo **Meyer**, chemist, at
Ludwigshafen, personally known to me,

are true and valid.

After having checked today the competent register of commerce, I herewith confirm that graduate chemist Dr. Köster and graduate chemist Dr. Meyer are directors who are authorized to jointly represent BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/Rhine. I certify that this firm is a legal person duly organized under the laws of the Federal Republic of Germany and that it is registered at the District Court of Ludwigshafen/Germany (HR B 3000);



2. Abbott GmbH & Co. KG

260
253

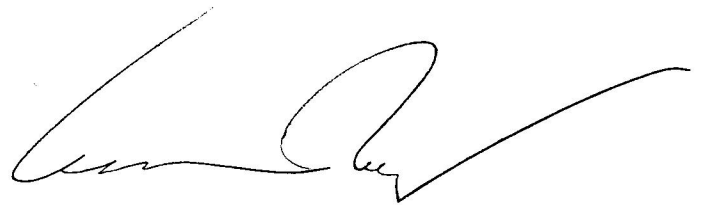
the foregoing signatures of

- a) Mr. Andreas M. Danckers, lawyer
at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,
- b) Mrs. Susanne Zimmermann, counsel
at Ludwigshafen/Rhine, personally known to
me,

are true and valid.

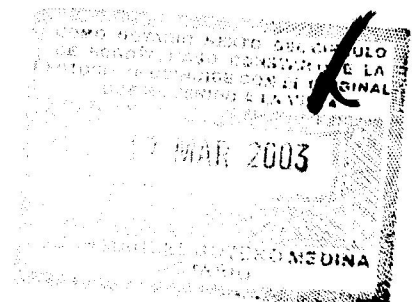
After having checked today a certified extract of the competent register of commerce dated 30th day of December, 2002, I herewith confirm that Mr. Danckers and Mrs. Zimmermann are directors who are authorized to jointly represent Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden. I certify that this firm is a legal person duly organized under the laws of the Federal Republic of Germany and that it is registered at the District Court of Wiesbaden/
Germany (HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, this 20th day of February, 2003



notary public

Wert: 10.000,-- Euro



261
254

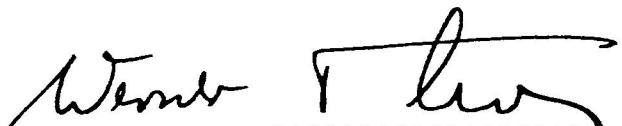
A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

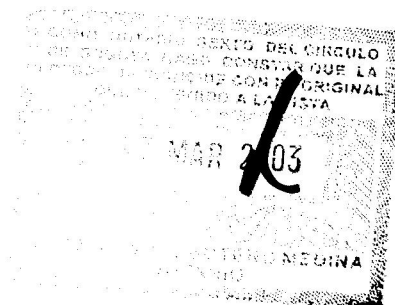
1. Land : Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
Alfred Kluge
3. in seiner Eigenschaft als
öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des Notars Alfred Kluge
in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 26. Februar 2003
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 225-239/03
9. Siegel/Stempel:
10. Unterschrift


.....
(Werner Tholey)

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €



267
25

Colombia	0050-048312	98.050.561	
Colombia	0050-048493	98.063.187	
Colombia	0050-048572	98.067.231	
Colombia	0050-048785	99.009.634	
Colombia	0050-048813	99.013.467	
Colombia	0050-048827	99.013.759	
Colombia	0050-049265	99.050.715	
Colombia	0050-049687	00.001.269	
Colombia	0050-050849	00.001.268	
Colombia	0050-050850	00.001.265	

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a los cargos del Dr. Reinhold Köster y Dr. Udo Meyer y de la existencia legal de **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**. Dado en la ciudad de Ludwigshafen el 20 de febrero de 2003. (Firma ilegible), Notario Público.

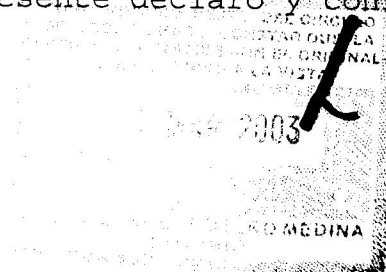
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a los cargos del Sr. Danckers y de la Sra. Zimmermann y de la existencia legal de **ABBOTT GmbH & Co. KG**. Dado en la ciudad de Ludwigshafen el 20 de febrero de 2003. (Firma ilegible), Notario Público.

U.R. Nr. 447/2003

Yo, Ludwig Draxel-Fischer, notario público de Ludwigshafen/Rhine, República Federal de Alemania, por el presente declaro y confirmo que:

1. BASF Aktiengesellschaft

Las firmas que preceden de



263
256

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 28.03/03 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Traspaso con Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual BASF AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en 67056 Ludwigshafen, Alemania, el CEDENTE, propietario de las patentes y solicitudes de patentes en Colombia que se mencionan en la lista adjunta, cede dichas patentes y solicitudes de patentes a ABBOTT GmbH & Co., KG, el CESIONARIO, quien a su vez otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 20 de febrero de 2003 en Ludgwigshafen.

BASF Aktiengesellschaft

Por: Firmas ilegibles

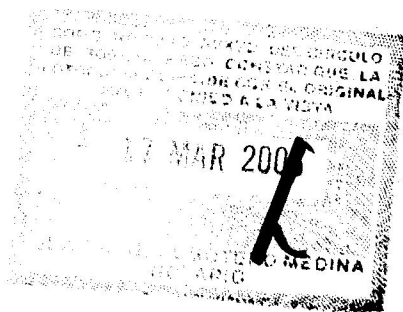
Dr. Reinhold Köster . Dr. Udo Meyer, Directores.

Abbott GmbH & Co. KG

(firmas ilegibles)

Andreas M. Danckers Susanne Zimmermann

Directores



ANEXO

País	Número de Caso	No. Presentación	Patente No.
Colombia	0050-046259	96.052.652	26.535
Colombia	0050-046513	97.000.912	27.045
Colombia	0050-047212	97.046.533	
Colombia	0050-048131	98.038.391	
Colombia	0050-048232	98.046.527	

264
252

a) Químico graduado Dr. Reinhold **Köster**, químico de Ludwigshafen, conocido personalmente por mí

b) Químico graduado Dr. Udo **Meyer**, químico de Ludwigshafen, conocido personalmente por mí

Son correctas y válidas.

Después de revisar hoy el registro de comercio correspondiente, por el presente confirmo que el químico graduado Dr. Köster y el químico graduado Dr. Meyer, son directores autorizados para representar conjuntamente a BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/Rhine. Certifico que esta firma es una persona jurídica debidamente organizada bajo las leyes de la República Federal de Alemania y que está registrada en la Corte de Distrito de Ludwigshafen/Alemania (HR B 3000);

1. **Abbot GmbH & Co. KG**

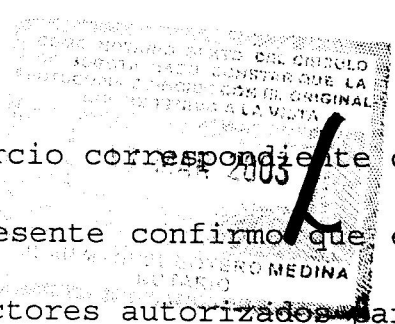
Las firmas que preceden de

a) Sr. Andreas M. **Danckers**, abogado de Ludwigshafen/Rhine, conocido personalmente por mí

b) Sra. Susanne **Zimmermann**, asesora de Ludwigshafen/Rhine, conocida personalmente por mí

Son correctas y válidas.

Después de revisar hoy el registro de comercio correspondiente de fecha 30 de diciembre de 2002, por el presente confirmo que el Sr. Danckers y la Sra. Zimmermann son directores autorizados para representar conjuntamente a Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden. Certifico que esta firma es una persona jurídica debidamente



265
255

organizada bajo las leyes de la República Federal de Alemania y
que está registrada en la Corte de Distrito de Wiesbaden/
Alemania (HR A 4888);

Ludwigshafen/Rhine, 20 de febrero de 2003

(Firma ilegible) Notario Público.

El documento lleva Apostilla otorgada en alemán bajo el No. 91
Eb-225-239/03 por Werner Tholey, traducción de la cual se adjunta
a la presente.

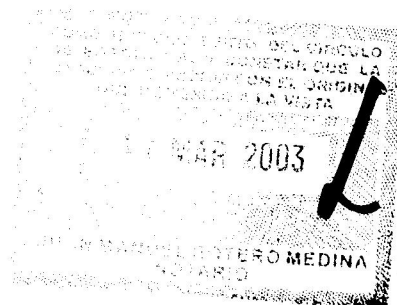
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación.

COLO 13676-804-001-8

WPCL 002F - ID 2267

MAR 14/03

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No. 28.03/03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



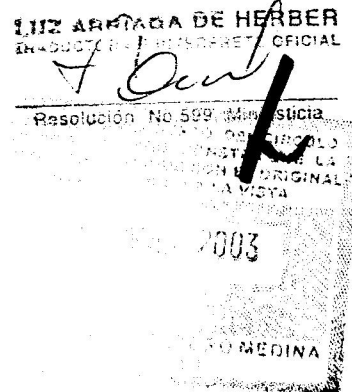
266
259

TRADUCCION OFICIAL No. 9435

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que se encuentran a continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, mediante el cual la firma BASF AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en 67056 Ludwigshafen, Alemania, aquí llamada CEDENTE, propietaria de las patentes y solicitudes de patentes en Colombia, declara que cede dichas patentes y solicitudes a ABBOTT GmbH & Co. KG, domiciliada en 65205 Wiesbaden, Alemania, aquí llamada la CESIONARIA, la cual acepta dicho traspaso y nombra a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, como sus representantes. Dado y firmado el 20 de febrero 2003 en Ludwigshafen, Alemania. Hay 4 firmas ilegibles.

Sigue autenticación notarial (sociedad) en español e inglés de las firmas de los representantes legales de BASF



267
260

Aktiengesellschaft, domiciliada en Ludwigshaen, Alemania; dada y firmada el 20 de febrero 2003 en Ludwigshafen, Alemania, por el notario Ludwig Draxler-Fischer. (sello notarial redondo, en tinta)

Sigue autenticación notarial (sociedad) en español e inglés de las firmas de los representantes legales de ABBOTT GmbH & Co. KG, domiciliada en Wiesbaden, Alemania; dada y firmada el 20 de febrero 2003 en Ludwigshafen, Alemania, por el notario Ludwig Draxler-Fischer. (sello notarial redondo, en tinta)

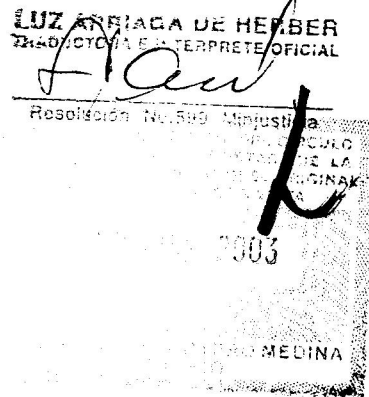
Sigue Certificacion notarial No. 447/2003 sobre la autenticidad de las firmas de los respectivos representantes legales de BASF Aktiengesellschaft y Abbott GmbH & Co. KG así como sobre la existencia de las dos empresas. Dada y firmada el 20 de febrero 2003 en Ludwigshafen, Alemania, por el notario Ludwig Draxler-Fischer.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público



268
261

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Kluge
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del notario de Ludwigshafen am Rhein,
Alfred Kluge

Certificado

5. en Frankenthal (Pfalz)
6. el 26 de febrero 2003
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 91 Eb -225-239/03
9. Sello
(hilo y oblea del Tribunal
Regional)
10. Firma
Fdo.: firma ilegible
(Werner Tholey)

Costas:

Derechos 13,50 €

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

Bogotá, 10 de marzo 2003.

LUZ ANRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Luz Anriaga de Herber
Resolución No. 001 de 2003



262 269
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 000174009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 15,122
FECHA : MARZO 3 DE 2003

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radiacion : 00001000 00000000 Folios: 17
Fecha (AMD): 2003-03-26 17:22:30
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12167271	03/03/2003	13,256,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	82,000.00
		TOTAL :	\$ 82,000.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Cdo 13676-803-012-6

270
263

2005-01-27
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 07 de enero de 2005

Apoderado: Emilio Ferrero

Oficio: 11924

ASUNTO

Radicación: 00-1268

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆capítulo descriptivo, folios 2 a 72;
- ◆capítulo reivindicatorio modificado, folios 195 a 198;
- ◆1° examen de forma, folios 95 y 96;
- ◆respuesta al 1° examen de forma, folios 186 a 189;
- ◆2° examen de forma, folio 209;
- ◆solicitud de la cual se reivindica prioridad y la traducción exigida, folios 101 a 181;
- ◆ solicitud del examen de patentabilidad, folios 211 y 212.

Objeto de la invención:

El título de la invención "COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACIÓN".

Tiene como objeto los compuestos 3,4,5 sustituidos del anillo 1,2,4 triazol, y las formulaciones que los contienen.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K
31/41 // 31/4196

271
264

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.”

Se realizó la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud, de la cual se reivindica prioridad, 12 de enero 1999. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró los siguientes documentos:

No.	Documento No.	Título	*Fecha de Publicación
D1	US4338453	Aminoalkyl-1,2,4-triazoles	06-jul-1982
D2	US4577020	Aminoalkyl and aminoalkenyl triazoles as anti-psychotic agents	18-mar-1986
D3	WO9602520	Triazole compounds and their use as dopamine-D ₃ -ligands	01-feb-1996
D4	WO9725324	Susbstituted aza and diazacycloheptane and cyclooctane compounds and their use	17-jul-1997

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

272
265

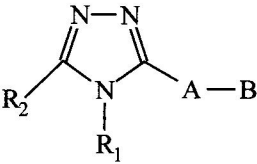
En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."* *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

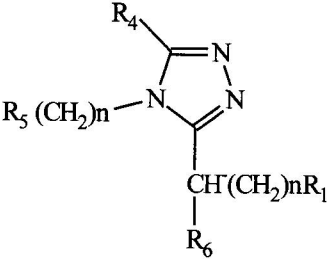
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

La solicitud en estudio reclam compuestos 3,4,5 sustituidos de 1,2,4 triazol de formula:



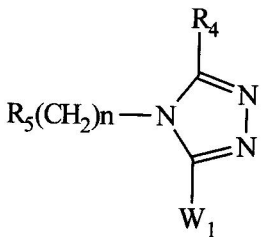
Y sus sales de ácido fisiologicamente compatibles.

-La anterioridad D1 enseña compuestos y composiciones que comprenden compuestos



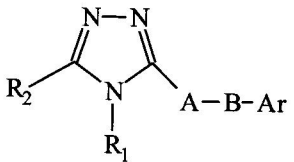
Igual que en la solicitud en estudio es 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido, pero existe una diferencia con la solicitud en estudio es el sistituyente del sustituyente, de la posición 5 del anillo de triazol; en la solicitud en estudio es un sistema amino bicíclico fusionado de C₉ -C₁₀, mientras en la D1 es un cíclico piperidinil sustituido.

-D2 describe compuestos 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido de formula:



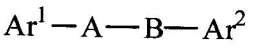
Igual que en la solicitud en estudio es 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido, para cuando en la posición 5 del anillo triazol, el sistituyente el significado del sustituyente (W₁) es (a), (b) o (c) y el significado de -NR₁R₂ es la fórmula V; entonces esos compuestos son reclamados como nuevos en la solictud en estudio, lo que indica que los compuestos reclamados, en la solicitud en estudio carecen de novedad.

-D3 describe compuestos 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido de fórmula:



Cuando hacemos la comparación con la solicitud en estudio, vemos una diferencia, es el sistituyente del sustituyente de la posición 5 del anillo de triazol; en la solicitud en estudio es un sistema amino bicíclico fusionado tricíclico, mientras en la D3 puede ser un sistema bicíclico, pero formado por dos monocíclicos no fusionados, siendo uno de ellos de enlace central y es nitrogenado.

-D4 enseña compuestos 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustidos de formula:



Cuando hacemos la comparación con la solicitud en estudio, vemos una diferencia, es el sistituyente del sustituyente de la posición 5 del anillo de triazol; en la solicitud en estudio es un sistema amino bicíclico fusionado sin heteroatomos mientras en la D3 es un puede ser biciclocon heteroatomos, y otro anillo de enlace.

Si observamos todas las anterioridades observamos que la única diferencia que se encuentra de D1, D3 y D4 con la solicitud en estudio es el sustituyente sobre el sustituyente de la posición 5 del anillo 1,2,4 tetrazol, por lo tanto se considera nueva

274
267

la invención reclamada, respecto a esas anterioridades.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:
“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Observando los documento D1, D3 y D4 y la anterioridad demos que en todos enseña el compuesto 1,2,4 triazol- 3,4,5-trisustido, o sea, se toma el el 1,2,4-triazol como la parte central de la molécula y luego se le sustituye las posiciones 3,4,5, además, vemos que a su vez se diferencian entre sí, solamente por una modificación del sustituyente que posee sobre el sustituyente denominado “B” que esta en la posición 5 del triazol, y además lo que se observa es que se conserva el grupo farmacofórico, para que no se modifique el efecto farmacológico, entonces la oficina considera que se deriva evidentemente del estado de la técnica, porque para una persona del nivel medio del arte, puede hacer una modificación sobre el mismo sustituyente de la posición 5 del triazol y esperar que conserve su efecto farmacológico como en todas las anterioridades y dicha modificación no seria una solución original, porque no se aparta del camino previsto por las anteriores, por lo tanto se considera que, la presente solicitud no posee nivel inventivo.

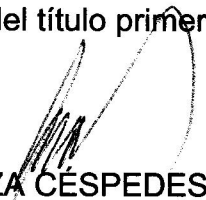
Cuando una solicitud esta afectada su novedad, obviamente no posee nivel inventivo. En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud **están** afectadas así:

No.	Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
D1.	US4338453	1 a 10	Nivel inventivo
D2	US4577020	1 a 10	Novedad y nivel inventivo
D3	WO9602520	1 a 10	Nivel inventivo
D4	WO972534	1 a 10	Nivel inventivo

275
268

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

27 ENE 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 1726	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
---------------------------	--

United States Patent [19]
Gall

[11] **4,338,453**
[45] **Jul. 6, 1982**

[54] **AMINOALKYL-1,2,4-TRIAZOLES**

- [75] **Inventor:** Martin Gall, Kalamazoo, Mich.
[73] **Assignee:** The Upjohn Company, Kalamazoo, Mich.
[21] **Appl. No.:** 187,920
[22] **Filed:** Sep. 17, 1980
[51] **Int. Cl.³** C07D 249/08; C07D 241/06;
C07D 233/10; C07D 295/02
[52] **U.S. Cl.** 548/263; 548/262;
548/333; 548/336; 546/193; 546/210; 544/366
[58] **Field of Search** 546/193, 210; 548/262,
548/263

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,505,350	4/1970	Doebel et al.	548/336
3,651,080	3/1972	Doebel et al.	548/336
3,882,134	5/1975	Baldwin et al.	546/193
3,910,943	10/1975	Gall et al.	548/262
4,102,889	7/1978	Baldwin et al.	546/193
4,111,944	9/1978	Novello et al.	546/193
4,115,572	9/1978	Paul et al.	548/336
4,207,324	6/1980	Matsumura et al.	548/335

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

810117	5/1974	Belgium	
856356	1/1978	Belgium	
875846	10/1979	Belgium	
2524119	12/1975	Fed. Rep. of Germany	548/262
2132632	2/1972	France	548/336
54-109974	8/1979	Japan	
1134580	10/1967	United Kingdom	
2016011	3/1979	United Kingdom	548/336

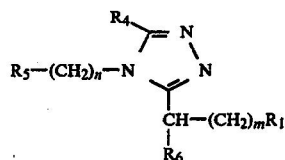
OTHER PUBLICATIONS

Agents and Actions, 9:235-238, (1979) H. G. Johnson, et al.
Journal of Medicinal Chemistry, 21, No. 6, 542-548, (1978), Martin Gall et al.
Merck Manual 12th ed. 465-471 (1972).
Goodman and Gillman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed., 728-744 (1970).
Antwoulers, F., et al., Experientia 33:1657 (1977).
Gonsior, E., et al., Intern. J. Clin. Pharmacol. and Biopharm. 17:283 (1979).

Primary Examiner—Anton H. Sutto
Assistant Examiner—Sharon A. Gibson
Attorney, Agent, or Firm—Lawrence T. Welch

[57] **ABSTRACT**

Novel aminoalkyl triazoles are provided which are useful for the treatment of sensitized humans and animals for allergies and anaphylactic reactions. Additionally, a number of the compounds are useful in the treatment of hypertension. These compounds are of the formula



wherein R₄ is hydrogen, alkyl, alkoxy, aryl, sulfonyl, or sulfinyl, R₅ is aryl, R₆ is hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, or alkanoyloxy, and R₁ is piperidinyl or amino.

16 Claims, No Drawings

D 1

AMINOALKYL-1,2,4-TRIAZOLES

DESCRIPTION

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention provides novel organic compounds. In particular, this invention relates to substituted imidazoles and substituted 1,2,4-triazoles.

The present invention also relates to novel methods for the synthesis and use of the novel organic compounds disclosed herein. The specification particularly relates to novel organic compounds for use as antiallergy agents, whereby they prevent the symptoms manifest in such states as asthma, seasonal pollinosis, allergic rhinitis, urticaria, allergic conjunctivitis, food allergy, and anaphylactoid reactions of a sensitized animal, especially man. Some of the novel compounds herein described also exhibit antihypertensive activity as well as antiallergy activity, and as such are useful in the treatment of hypertension.

Allergy is a condition whose chief manifestation is an allergic hypersensitivity reaction (AHR). AHR's are broad in their symptomology. The symptoms may include dermatitis, lacrimation, nasal discharge, cough, sneezing, nausea, vomiting, diarrhea, difficulty in breathing, pain, inflammation, and, in severe cases, anaphylactic shock, circulatory collapse, and even death. This manifestation is found in animals suffering from bronchial asthma, seasonal pollinosis (e.g., hayfever), allergic rhinitis, urticaria, allergic conjunctivitis, food allergies, and anaphylactoid reactions. The substances most frequently responsible for the clinical manifestations of AHR are plant pollen, animal feathers and danders, dust, milk, and wheat, whether inhaled or ingested.

AHR's are found in man as well as other animals. In an AHR an antibody (reagin in man) influences the cell membrane of a mast cell by reacting with an antigen, to initiate reactions within the mast cell which ultimately causes release of mediator (bioactive amine) such as bradykinin, slow reacting substance A (SRS-A), histamine, serotonin (5HT), possibly some prostaglandins, and possibly other unknown substances. The mediator is released from the mast cell where it attaches to suitable receptor sites (e.g., on smooth muscle) resulting in AHR attack symptoms. Various methods are used to relieve the symptoms of AHR including (1) avoiding attack by the antigen, (2) blocking production of antibody with an immunosuppressant, (3) blocking the receptor sites of the mediator, e.g., antihistamine, (4) using of bronchodilators, and (5) blocking reaction of antibody with the mast cell.

Hypertension is a condition which is often characterized by the arterioles exhibiting abnormal resistance to the flow of blood and is usually associated with an abnormal increase in systolic, diastolic, and mean arterial blood pressures. Arterial pressure is the product of cardiac output times the total peripheral resistance. An increase in either of these two factors therefore can cause hypertension. However, in most types of hypertension one finds the total peripheral resistance is greatly increased while the cardiac output is near to normal. Disease states exhibiting hypertension include renal hypertension, Goldblatt's hypertension, tumor-induced hypertension, and essential hypertension where etiology is unknown. Elevation of blood pressure has been induced in animals through the central nervous system, by neurogenic, renal and adrenal mechanisms,

by ingestion of large amounts of sodium chloride, as well as by administration of certain drugs. Although all these mechanisms may play a part, heredity is a predisposing factor, suggesting a genetic contribution of some kind. Irrespective of the etiology of the condition, the elevated pressure per se accelerates a number of degenerative processes that shorten life expectancy. See Goodman and Gillman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4th ed., 728-744 (1970).

Treatment of hypertension may be by treatment of the etiology of the hypertension or by the introduction of drugs that exhibit a direct effect on blood pressure. A patient who would be considered for treatment with pharmacologic agents is readily diagnosed by an attending physician. Indications for pharmacologic treatment include conditions where the patient has malignant hypertension, where the diastolic pressure is persistently above 95 mm Hg or where there is vascular disease related to the hypertensive state. These states may be readily determined by an attending physician of ordinary skill. See the Merck Manual 12th ed. 465-471 (1972).

Various imidazoles and 1,2,4-triazoles are well known in the prior art. These compounds have been described as useful for a wide range of uses. Such known imidazole compounds include 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles useful as hypotensive, antitumor, antiviral, antiinflammatory agents, and as protective agents against cerebral anoxia or hypoxia such as are described in British Pat. No. 2,016,011 (abstracted in Derwent Farmdoc CPI no. 68606B/38). French Pat. No. 2,132,632 (abstracted in Derwent Farmdoc CPI No. 10105U-B), U.S. Pat. No. 3,651,080, and Belgian Patent 810,117 (abstracted in Farmdoc CPI No. 41717V/23); 1-substituted imidazoles for use in treating inflammation, hypertension, thrombosis and asthma such as described in Japanese Patent Application 109974 (abstracted in Derwent Farmdoc CPI No. 72897B/40); 1,2-di-substituted-4-haloimidazoles-5-acetic acid derivatives for use as diuretics and hypotensives, as described in U.S. Pat. No. 4,207,324; and 1,4,5-trisubstituted imidazoles useful as antiallergic and hypotensive agent such as described in British Pat. No. 1,134,580. Known 1,2,4-triazole compounds include 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles useful as: antiasthma and antiallergic agents as described in Netherlands Patent Application 06067 (abstracted in Derwent Farmdoc CPI No. 86573V/50); antihyperuricacidemic, diuretic, and hypotensive agents as described in U.S. Pat. No. 4,102,889 and U.S. Pat. No. 4,111,944; and as antiinflammatory agents as described in Belgian Pat. No. 875846 (abstracted in Derwent Farmdoc CPI No. 77110B/44). 3-substituted triazoles useful as hypotensives are also known such as described in Belgian Pat. No. 856356 (abstracted in Derwent Farmdoc CPI No. 02073A/02).

PRIOR ART

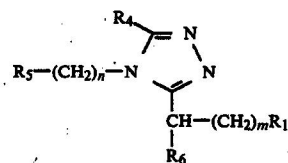
Pharmacologically active imidazoles and triazoles are known as indicated above. Some compounds are known to inhibit both the release and effects of AHR mediators. Oxatomide, a benzimidazole, is one compound which shows such an effect. (See Antwoulers, F., et al., *Experientia* 33:1657 (1977)). Anti-allergic effects have also been disclosed for a coumarin compound: (1-(4-chlorobenzyl)-4-[3-(3,4-dimethylcoumarin-7-yl-oxy)-propyl]-piperazine, dihydrochloride, see Gonsior, E., et

I claim:

1. A compound according to formula 1

CXII

5



10

CXIII

or a pharmacologically acceptable salt thereof,

wherein m is zero, one, 2 or 3;

wherein n is zero, one or 2,

wherein R₁ is:(a) 1-piperidinyl substituted at the 3 or 4 position by R₁₅, wherein R₁₅ is defined as below;(b) —N(CH₃)—(CH₂)_p—R₁₅, wherein R₁₅ and p are defined as below and wherein p is 1, 2, or 3; or(c) —NH—(CH₂)_p—R₁₅ wherein R₁₅ is as defined as below and wherein p is 1, 2, or 3;

CXXI

wherein R₄ is:

(a) hydrogen;

(b) alkyl of one to three carbon atoms, inclusive;

(c) R₅₄OCH₂—, wherein R₅₄ is as defined below;(d) —CH(R₃₅)(OH);(e) —R₃₅

30

(f) —SH;

(g) S(O)_qR₁₇, wherein q is zero, one or two; and R₁₇ is as defined below;

(h) 1-hydroxy-1-cyclohexyl; or

(i) 1-cyclohexen-1-yl;

CXXII

wherein R₅, R₁₅, R₂₅, and R₃₅ are the same or different and are

(i) 2, 3, or 4 pyridinyl, or

(ii) phenyl substituted by zero to 2 chloro, fluoro, bromo, alkyl of from one to 3 carbon atoms, or alkoxy of from one to 3 carbon atoms, or

(iii) phenyl substituted by one trifluoromethyl and zero to one of the previous phenyl substituents;

40

CXXXI

wherein R₆ is:

(a) hydrogen;

(b) —OR₅₄;(c) alkanoyloxy of from one to 3 carbon atoms; or (d) alkyl of from one to 3 carbon atoms; with the proviso that when m is zero, R₆ does not contain oxygen; and

45

CXXXII

wherein R₁₇ is methyl, phenyl, benzyl, or 2-phenylethyl; and wherein R₅₄ is hydrogen or alkyl of one to 3 carbon atoms; or an enantiomer when R₄ is —CH(R₃₅)OH or when R₄ is not hydrogen or diastereomer when R₄ is —CH(R₃₅)OH and R₆ is not hydrogen of such compound.

55

2. A compound of claim 1, wherein n is zero and R₆ is hydrogen.

CXXXIII

3. A compound of claim 2, wherein m is 2.

4. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

N-methyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-propanamine,

5-methyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ethaneamine,

N,5-dimethyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ethaneamine,

65

37

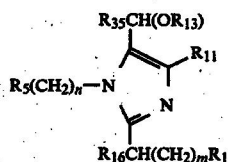
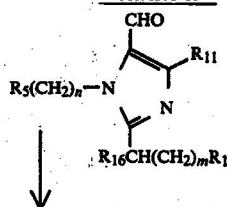
-continued
CHART K

CHART L

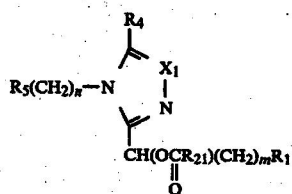
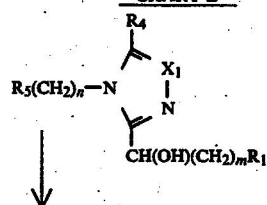
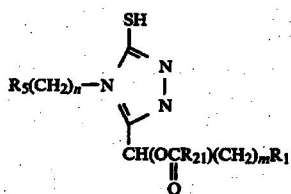
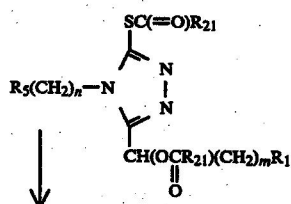
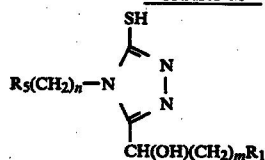


CHART M



- N-[2-(4-chlorophenyl)-ethyl]-N-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-propanamine,
4-(Phenylmethyl)-2-[3-(4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl(propyl))-piperidine,
N-[2-(3,4-dichlorophenyl)-ethyl]-N-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-propanamine,
5- α -[[[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]methylamino]methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-methanol,
5- α -[[[2-(4-chlorophenyl)ethyl]methylamino]methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-methanol, and
5-[3-[methyl(phenylethyl)amino]propyl]- α -4-diphenyl-4H-1,2,4-triazol-3-methanol.
5. N-methyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-propanamine, a compound of claim 4.
6. A compound of claim 2, wherein m is one or two, and R₄ is hydrogen, methyl, hydroxymethyl, S(O)_qR₁₇ wherein q is zero, or —CH(R₃₅)—(OH), wherein R₅ and R₃₅ are phenyl substituted by zero to 2 chloro, fluoro or bromo.
7. 5-Methyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ethanamine, a compound of claim 4.
8. N,5-Dimethyl-4-phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ethanamine, a compound of claim 4.

9. N-[2-(4-chlorophenyl)-ethyl]-N-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-propanamine, a compound of claim 4.
10. 4-(Phenylmethyl)-1-[3-(4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-propyl]-piperidine, a compound of claim 4.
11. N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)-ethyl]-N-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-propanamine, a compound of claim 4.
12. α -[[[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]methylamino]methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-methanol, a compound of claim 4.
13. α -[[4-(4-Chlorophenyl)-1-piperazinyl]methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-methanol, a compound of claim 4.
14. α -[[[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]methylamino]methyl]-5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-methanol, a compound of claim 4.
15. 5-[3-[Methyl(phenylethyl)amino]propyl]- α -4-diphenyl-4H-1,2,4-triazol-3-methanol, a compound of claim 4.
16. 4-Phenyl-N-(2-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-propan-amine, a compound of claim 4.
- * * * * *

25

30

35

40

45

50

55

60

65

United States Patent [19]
Gall

[11] **Patent Number:** 4,577,020

[45] **Date of Patent:** * Mar. 18, 1986

[54] **AMINOALKYL AND AMINOALKENYL
TRIAZOLES AS ANTI-PSYCHOTIC AGENTS**

[75] **Inventor:** Martin Gall, Kalamazoo, Mich.

[73] **Assignee:** The Upjohn Company, Kalamazoo,
Mich.

[*] **Notice:** The portion of the term of this patent
subsequent to Jul. 6, 1999 has been
disclaimed.

[21] **Appl. No.:** 460,723

[22] **Filed:** Jan. 25, 1983

[51] **Int. Cl.⁴** C07D 403/06; C07D 249/08;
A61K 31/495; A61K 31/41

[52] **U.S. Cl.** 544/366; 546/208;
546/210; 548/269

[58] **Field of Search** 544/366; 542/425;
546/208, 210; 548/269

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,910,943	10/1975	Gall	544/366
3,969,366	7/1976	Wade et al.	544/366
4,338,453	7/1982	Gall	548/263
4,404,382	9/1983	Gall	544/366
4,408,049	10/1983	Gall	544/366

Primary Examiner—George F. Lesmes

Assistant Examiner—S. A. Gibson

Attorney, Agent, or Firm—Lawrence T. Welch

[57] **ABSTRACT**

The present invention provides certain aminoalkyl and aminoalkenyl triazoles which are useful as anti-psychotics. Certain of these aminoalkyl triazoles were previously known as anti-allergy agents.

5 Claims, No Drawings

DZ

AMINOALKYL AND AMINOALKENYL TRIAZOLES AS ANTI-PSYCHOTIC AGENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to novel compositions of matter. The present invention also relates to a new use for some old compounds. More particularly, the present invention relates to certain aminoalkyl or aminoalkenyl triazoles which are useful as anti-psychotic agents. Some of these compounds are also useful as analgesics.

Anti-psychotic or neuroleptic drugs are those used to treat the most severe psychiatric illnesses, the psychoses. The psychoses are a class of psychiatric diseases in which there is not only a marked impairment of an individual's behavior but also a serious inability of those afflicted to think coherently, to comprehend reality, or to gain insight into their own abnormality. These conditions often include delusions and hallucinations. Psychotic disorders include organic conditions which are typically associated with toxic, metabolic, or neuropathologic changes and are characterized by confusion, disorientation, and memory disturbances as well as behavioral disorganization and idiopathic (or functional) disorders for which underlying causes remain completely obscure. These latter disorders are characterized by the retention of orientation and memory in the presence of severely disordered emotion, thought, and behavior. Those primary disorders characterized by abnormal emotion or mood are called manic depressive disorders. The class of idiopathic psychoses characterized mainly by disordered thinking and emotional withdrawal, and often associated with paranoid delusions and auditory hallucinations, are called schizophrenia. The psychoses can vary in severity and they present a variety of specific symptom clusters. In addition, there are disorders marked by more or less isolated delusions. These latter disorders are sometimes referred to in a separate category of illness called paranoia. For a general discussion of psychoses, see, e.g., Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 391 (1980).

Several classes of drugs have been used for symptomatic treatment of psychoses. They are most often used in the treatment of schizophrenia, organic psychoses, and the manic phase of manic depressive illness. These classes of drugs include compounds such as the phenothiazines, the thioxanthenes, the dibenzodiazepines and dibenzoxazepines, the butyrophenones, the diphenylbutylpiperidines, the indolones and other heterocyclic compounds, and the rauwolfia alkaloids and related synthetic heterocyclic amine-depleting agents. Chlorpromazine is commonly used as a prototype for the group of anti-psychotic drugs. The chemical name for this compound is 2-chloro-N,N-dimethyl-10H-phenothiazine-10-propanamine. Many anti-psychotic drugs have sedative effects, as well as anti-anxiety effects. However, these antipsychotic compounds are not generally used for such purposes, because of their neurological and autonomic side effects. The term neuroleptic is used to define this class of drugs based on the observation of the effects of these drugs in humans. These drugs suppress spontaneous movements and complex behavior, while spinal reflexes and unconditioned nociceptive-avoidance behaviors remain intact. In humans, these drugs cause a striking loss of initiative, disinterest in the environment, diminished emotional

responsiveness and limited range of affect. While initially there might be some slowness in response to external stimuli and drowsiness, subjects are generally easily aroused, capable of giving appropriate answers to direct questions, and seem to have their intellectual function intact. There is no ataxia, incoordination, or dysarthria. For a discussion of antipsychotic drugs which are currently used, see Goodman and Gilman, *supra*, at 397.

While the use of anti-psychotic or neuroleptic drugs has achieved some success, there is a need for an antipsychotic drug which lacks the catalepsy and muscle rigidity or extra pyramidal side effects seen in humans given typical neuroleptics and which does not produce the late onset dyskinesia typically observed in patients chronically treated with neuroleptics.

PRIOR ART

Certain 1,2,4-triazoles are disclosed in U.S. Pat. No. 4,338,453. These compounds are disclosed as being useful for treatment of allergies and anaphylactic reactions. Additionally, some of these compounds are also useful in the treatment of hypertension. A large number of antipsychotic agents are known, as stated above. However, these compounds have structures quite dissimilar to the compounds disclosed herein.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention particularly provides:

(1) a compound of the Formula I, or an enantiomer or stereoisomer thereof,

wherein R_4 is

- (a) hydrogen,
- (b) (C_1-C_3) alkyl,
- (c) $-CH_2OH$,
- (d) $-CH_2OCOCH_3$,
- (e) $-S(O)_2CH_3$,
- (f) $-SCH_2CH_3$, or
- (g) $-R_{15}$;

wherein R_5 , R_{15} , and R_{25} are the same or different and are

- (a) phenyl substituted by zero to 2 chloro, fluoro, bromo, alkyl of from one to 3 carbon atoms, nitro, or alkoxy of from one to 3 carbon atoms, or
- (b) phenyl substituted by one trifluoromethyl and zero to one of the previous phenyl substituents;

wherein W_1 is

- (a) $cis-C(R_3)=CH-CH_2NR_1R_2$,
 - (b) $trans-C(R_3)=CH-CH_2NR_1R_2$,
 - (c) $-C(CH_3)(OR_{14})-CH_2-CH_2NR_1R_2$,
 - (d) a substituent of the Formula III,
 - (e) a substituent of the Formula IV;
- wherein $-NR_1R_2$ is
- (a) $-N(CH_3)-CH_2(CH_2)_m-R_{25}$,
 - (b) $-NH-CH_2(CH_2)_m-R_{25}$,
 - (c) a substituent of the Formula V,
 - (d) a substituent of the Formula VI,
 - (e) a substituent of the Formula VII, or
 - (f) $-N(CH_3)-(CH_2)_3-CH(R_{51})_2$;

wherein R_{14} is

- (a) hydrogen,
- (b) $-COCH_3$, or
- (c) $-COCH_2CH_3$;

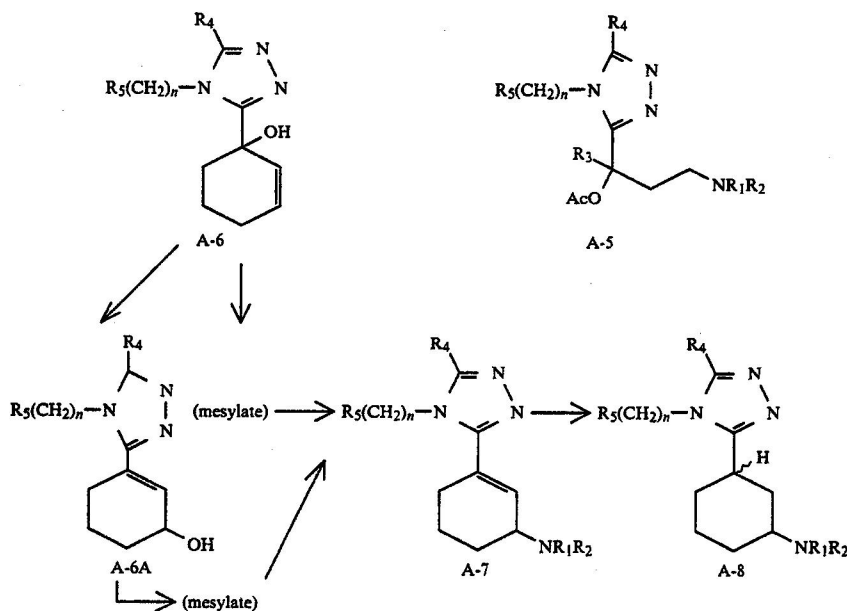
wherein R_{51} is

- (a) phenyl,
- (b) p-fluorophenyl, or
- (c) p-chlorophenyl;

wherein R_3 is

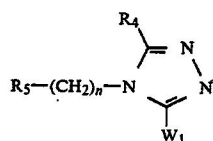
281
275

-continued
CHART A



I claim:

1. A compound of the Formula I,



or an enantiomer or stereoisomer thereof,
wherein P₄ is

- (a) hydrogen,
- (b) (C₁-C₃) alkyl,
- (c) -CH₂OH,
- (d) -CH₂OCOCH₃,
- (e) -S(O)₂CH₃,
- (f) -SCH₂CH₃, or
- (g) -R₁₅;

wherein R₅, R₁₅, and R₂₅ are the same or different and are

- (a) phenyl substituted by zero to 2 chloro, fluoro, bromo, alkyl of from one to 3 carbon atoms, nitro, or alkoxy of from one to 3 carbon atoms, or

- (b) phenyl substituted by one trifluoromethyl and zero to one of the previous phenyl substituents;

wherein W₁ is

- (a) cis-C(R₃)=CH-CH₂NR₁R₂,
- (b) trans-C(R₃)=CH-CH₂NR₁R₂,
- (c) -C(CH₃)(OR₁₄)-CH₂-CH₂NR₁R₂,
- (d) a substituent of the Formula III, or

35

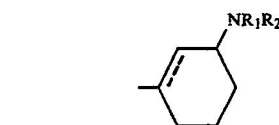
I 40

45

50

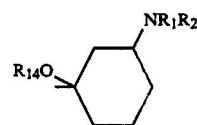
55

65



III

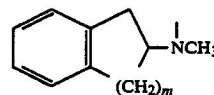
(e) a substituent of the Formula IV;



IV

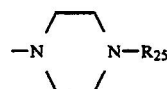
wherein -NR₁R₂ is

- (a) -N(CH₃)-CH₂(CH₂)_m-R₂₅,
- (b) -NH-CH₂(CH₂)_m-R₂₅,
- (c) a substituent of the Formula V,



V

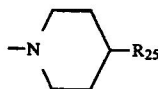
(d) a substituent of the Formula VI,



VI

(e) a substituent of the Formula VII, or

17

(f) $-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{R}_{51})_2$;wherein R_{14} is

- (a) hydrogen,
 (b) $-\text{COCH}_3$, or
 (c) $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$;

wherein R_{51} is

- (a) phenyl,
 (b) p-fluorophenyl, or
 (c) p-chlorophenyl;

wherein R_3 is

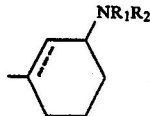
- (a) hydrogen or
 (b) methyl;

wherein the dotted line represents a single or double bond; 20

wherein m is an integer of from one to 2, inclusive;

wherein n is an integer of from zero to 3, inclusive;
andwherein q is an integer of from zero to 2, inclusive; or 25
a pharmacologically acceptable acid addition salt;
or solvate or hydrate thereof.

2. A compound of claim 1, wherein n is zero.

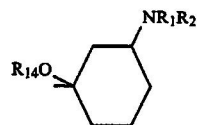
3. A compound of claim 2, wherein R_4 is hydrogen or 30
methyl and W_1 is trans- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$,
— $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OR}_{14})-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{R}_2$, or a substituent of
the formula III4. A compound of claim 3, wherein R_5 is phenyl or 40
ortho-, meta-, or para-halo phenyl, and W_1 is trans- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ wherein — NR_1R_2 is

4,577,020

18

VII — $\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -phenyl or a substituent of the
formula VI

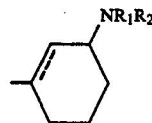
5



IV

10 or W_1 is a substituent of the formula III

15



III

and the dotted line represents a double bond.

5. A compound of claim 4 selected from the group
consisting of

- 4-chloro-N-methyl-N-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-
1,2,4-triazol-3-yl)-2-cyclohexen-1-yl]benzeneethanamine, and its (E)-2-butenedioate (1:1), ethyl
acetate solvate (2:1), hydrate;
 α, 5-Dimethyl-α-[2-[methyl-(2-phenylethyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-methanol;
 1-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propenyl]-4-phenylpiperazine;
 (E)-3-methyl-5-[3-([methyl-(2-phenylethyl)amino]-1-propenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole;
 N-methyl-N-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-cyclohexen-1-yl]benzeneethanamine;
 (E)-4-chloro-N-methyl-N-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propenyl]benzeneethanamine;
 4-chloro-N-methyl-N-[3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-cyclohexen-1-yl]benzeneethanamine;
 Cis-N-methyl-3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-phenylethyl)cyclohexamine and
 Trans-N-methyl-3-(5-methyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-phenylethyl)cyclohexanamine.
 * * * * *

45

50

55

60

65

282
276

PCT WELTORGANISATION
Internat
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖF
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT A



WO 9602520A1

283
277

(51) Internationale Patentklassifikation⁶:

C07D 249/12, 249/14, 249/08, 401/06,
401/12, 403/12, 401/14, A61K 31/41,
31/505, 31/435, 31/53

A1

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/02781

(22) Internationales Anmeldedatum:

14. Juli 1995 (14.07.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 25 144.0

15. Juli 1994 (15.07.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-
TIENGESellschaft [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLENDahl, Beate
[DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schiffer-
stadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg
21, D-64297 Darmstadt (DE). MUNSCHAUER, Rainer
[DE/US]; 46 Hunting Avenue, Shrewsbury, MA 01545
(US). BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen
49, D-68723 Oftersheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE];
Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHEN-
DORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5,
D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE];
Ziegeleistrasse 113, D-67122 Altrip (DE). DRESCHER,
Karl [DE/DE]; Unteres Bieth 10, D-69221 Dossenheim
(DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP,
KR, MX, NO, NZ, RU, SI, UA, US, europäisches Patent
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Veröffentlicht

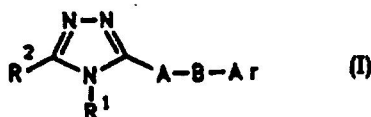
Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

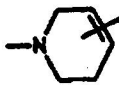
D3

(54) Title: TRIAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS DOPAMINE-D₃-LIGANDS

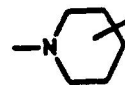
(54) Bezeichnung: TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D₃-LIGANDEN



(a)



(b)



(c)

(57) Abstract

The present invention relates to triazole compounds of formula (I) in which R¹, R² stand for H or different substituents, A stands for a bivalent group, B stands for a rest of the formula (a), (b) or (c) and Ar stands for optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidyl or triazinyl. The compounds of the invention have a high affinity for the dopamine-D₃-receptor and are therefore usable for the treatment of diseases responding to dopamine-D₃-ligands.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen der Formel (I), worin R¹ und R² für H oder verschiedene Substituenten bedeuten, A für eine zweiwertige Gruppe steht, B für einen Rest der Formel (a), (b) oder (c) steht und Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen.

284
278TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D₃-LIGANDEN

5

Die Erfindung betrifft Triazolverbindungen und die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorliganden ansprechen.

0

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. Die US-A- 4,338,453; 4,408,049 und 4,577,020 beschreiben Triazolverbindungen, welche anti-allergische Aktivität besitzen.

5

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.

0

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

5

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

0

Sokoloff et al., Nature 1990, 347 : 146-151, haben einen dritten Subtyp gefunden, nämlich die D₃-Rezeptoren. Sie werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Strukturell unterscheiden sich die D₃-Rezeptoren von den D₁- und D₂-Rezeptoren in etwa der Hälfte der Aminosäurereste.

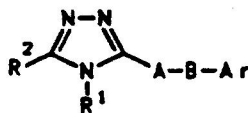
5

285
279

Die Wirkung von Neuroleptika wurde im allgemeinen ihrer Affinität zu den D₂-Rezeptoren zugeschrieben. Neuere Rezeptorverbindungsstudien haben dies bestätigt. Danach besitzen die meisten Dopaminantagonisten, wie Neuroleptika, hohe Affinität zu den D₂-Rezeptoren, aber nur geringe Affinität zu den D₃-Rezeptoren.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und eine nur geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D₃-Liganden.

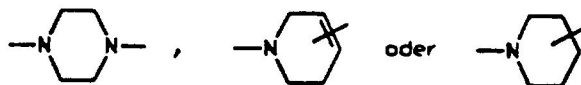
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Triazolverbindungen der Formel I:



worin

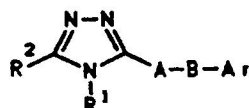
A für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₈-Alkylen-
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe
umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³,
CONR³, NR³CO, COO, OCO, C₃-C₆-Cycloalkylen oder einer
Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



P a t e n t a n s p r ü c h e

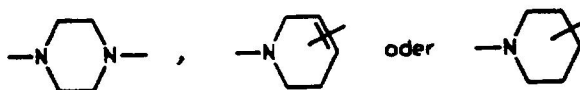
1. Triazolverbindungen der Formel I:



worin

A für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₈-Alkylen-
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe
umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³,
CONR³, NR³CO, COO, OCO, C₃-C₆-Cycloalkylen oder einer
Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



R¹ für H, CO₂R³, NR³R⁴, OR⁴, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₈-Al-
kyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder
Halogen substituiert ist, steht;

R² die für R¹ angegebenen Bedeutungen besitzt oder für
CF₃, SR³, Halogen oder CN steht;

R³ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,
OC₁-C₈-Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist,
steht;

R⁴ die für R³ angegebenen Bedeutungen besitzt oder für

287
281

COR^3 oder CO_2R^3 steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR^4 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$, Halogen, CN, CO_2R^3 , NO_2 , SO_2R^3 , SO_3R^3 , NR^3R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, SR^3 , CF_3 , CHF_2 , 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 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, Halogen, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, OH, NO_2 oder CF_3 und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

R^1 für H, CO_2R^3 , NR^3R^4 , OR^4 oder $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist, steht;

R^3 für H oder $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist, steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR^4 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, Halogen, CN, CO_2R^3 , NO_2 , SO_2R^3 , SO_3R^3 , NR^3R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, SR^3 , CF_3 , CHF_2 , 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 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt

288
252

sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₈-Alkyl, Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, und A, B, R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin A für C₁-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, Cyclohexylen und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

R¹ für H, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

R² für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, Phenyl-C₁-C₈-alkyl oder C₁-C₈-Alkyl stehen, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, oder CF₃ steht; und

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR⁴, wobei R⁴ für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF₂, CF₃, CN, Halogen, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl

289
283

und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

R^1 für H oder C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen, steht;

R^2 für H, C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR^3R^4 , wobei R^3 und R^4 unabhängig voneinander für H oder C_1-C_8 -Alkyl stehen, OR^4 , wobei R^4 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht, oder CF_3 steht;

A für C_1-C_{10} -Alkylen steht, das gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NR^3 umfaßt, wobei R^3 wie oben definiert ist;

Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, CN, SR^3 , Halogen, C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, OR^4 , NO_2 , NR^3R^4 , CHF_2 und CF_3 , wobei R^3 und R^4 die angegebenen Bedeutungen besitzen.

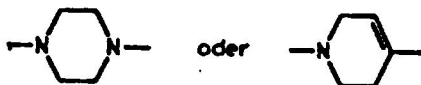
6. Verbindungen nach Anspruch 5 der Formel I, worin

A für SC_3-C_{10} -Alkylen, OC_3-C_{10} -Alkylen oder $NR^3-C_3-C_{10}$ -Alkylen steht, wobei R^3 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht;

R^1 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht;

R^2 die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen besitzt;

B für



steht:

5 Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander für H, C₁-C₈-Alkyl, OC₁-C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃ oder CN stehen.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar einen oder zwei
10 Substituenten aufweist, die sich in 3-Stellung bzw. 5-Stellung befinden, wobei der eine Substituent CF₃, CHF₂ oder C₁-C₈-Alkyl ist und der andere Substituent H oder C₁-C₈-Alkyl ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin
15

Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen, CN, CF₃, CHF₂ und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;
20

R¹ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;
25

R² für H, NR³R⁴ oder OR⁴ steht, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, C₁-C₈-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₈-alkyl stehen;
30

A für C₁-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, wobei R³ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, und einer Doppel- oder Dreifachbindung; und
35

B wie in Anspruch 1 definiert ist.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

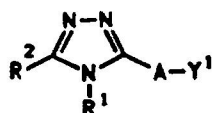
Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen, CF₃, CN, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

R¹ für H, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder OR⁴ steht, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht; und

R², A und B wie in Anspruch 8 definiert sind.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin

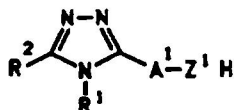
Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR³ umfaßt:

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



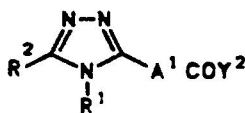
worin Z^1 für O, S oder NR^3 steht und A^1 für C_0 - C_{18} -Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin Y^1 , die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A^2 für C_1 - C_{18} -Alkylen steht, wobei A^1 und A^2 zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;

- iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder $CONR^3$ umfaßt:

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



worin Y^2 für OH, OC_1 - C_4 -Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:

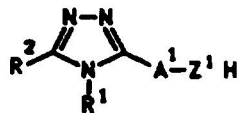


worin A^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Z^1 für OH oder NHR^3 steht, umsetzt,

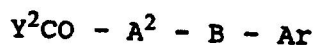
293
287

iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR^3CO umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV



worin Z^1 für O oder NR^3 steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin A^2 und Y^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei in den obigen Formeln R^1 , R^2 , A, B und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

11. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

12. Verwendung wenigstens einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorliganden ansprechen.

13. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorliganden ansprechen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 verabreicht.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 403/12, 403/04, 243/08, 409/12, 213/73, 403/14, 401/14, A61K 31/505	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/25324 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juli 1997 (17.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00106 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Januar 1997 (10.01.97) (30) Prioritätsdaten: 196 00 934.0 12. Januar 1996 (12.01.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). BLANK, Stefan [DE/DE]; Drachenfelsstrasse 47, D-67065 Ludwigshafen (DE). STARCK, Dorothea [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Strasse 31, D-67059 Ludwigshafen (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Lud- wigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5, D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113, D-67112 Altrip (DE). (74) Anwalt: REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER; Post- fach 86 06 49, D-81633 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. D 4
(54) Title: SUBSTITUTED AZA- AND DIAZACYCLOHEPTANE AND CYCLOOCTANE COMPOUNDS AND THEIR USE		
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE AZA- UND DIAZACYCLOHEPTAN- UND -CYCLOOCTANVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG		
(57) Abstract The present invention concerns aza- and diazacycloheptane and cyclooctane compounds from the following formula (I) Ar¹-A-B-Ar² wherein Ar¹, A, B, and Ar² have the meanings given in the description. The compounds according to the invention possess a high affinity with the dopamine-D₃-receptors and can therefore be used for the treatment of illness, which react to dopamine-D₃-ligands. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft Aza- und Diazacycloheptan- und -cyclooctanverbindungen der folgenden Formel (I) Ar¹-A-B-Ar², worin Ar¹, A, B und Ar² 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 Dopamin-D₃-Liganden ansprechen.		

295
289

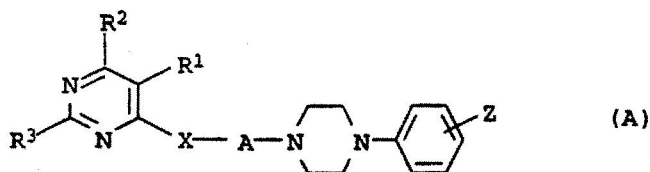
SUBSTITUIERTE AZA- UND DIAZACYCLOHEPTAN- UND DIAZACYCLOOCTANVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG

5 Die Erfindung betrifft substituierte Aza- und Diazacycloheptan- und -cyclooctanverbindungen und die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen.

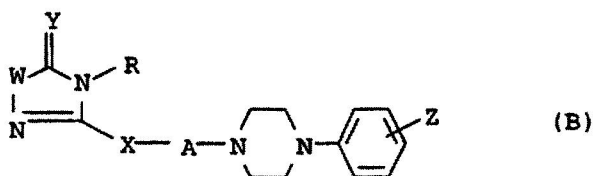
10

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits teilweise bekannt. So beschreiben DE 21 39 082 und DE 22 58 561 basisch substituierte Pyrimidin-derivate bzw. Pyrimidonderivate als Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks. Diese Pyrimidin- bzw. Pyrimidonderivate besitzen die Formeln:

20

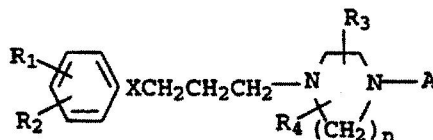


25



worin in (A) X unter anderem ein Schwefelatom bedeutet, A eine C₁-C₆-Alkylengruppe bedeutet und R¹, R², R³ und Z für verschiedene Substituenten stehen. In (B) stehen X und Y für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, A für eine C₂-C₆-Alkylengruppe, W für eine Vinylengruppe und R und Z für verschiedene Substituenten.

Die EP-A-361271 beschreibt Pyridyl- und Pyrimidylderivate der Formel:

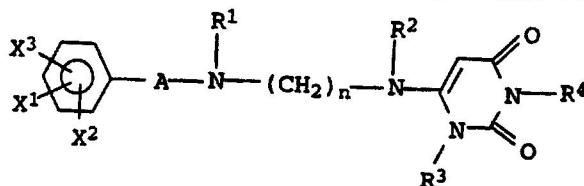


worin R₁ für Halogen oder Wasserstoff steht und R₂ für Halogen steht; X für Sauerstoff, Schwefel oder Methylen steht; R₃ und R₄, gleich oder verschieden sind, für Wasserstoff oder Niedrig- stehen; n für 2 oder 3 steht; A für eine 2-Pyrimidylgruppe oder eine 2- oder 3-Pyridylgruppe steht, wobei diese Gruppen substituiert sein können.

Diese Verbindungen sind zur Behandlung von mentalen Störungen brauchbar.

Die EP-A-454498 beschreibt Verbindungen der Formel

5



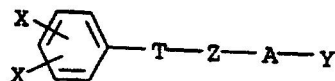
10

worin A unter anderem für $-(CH_2)_m-$ oder $-B-(CH_2)_k-$ steht, wobei B für O, S, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, $-CONH-$ oder $-COO-$ steht, R^1 und R^2 unter anderem zusammen eine Alkylkette bilden können, R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und X^1 , X^2 und X^3 verschiedene Substituenten bedeuten. Diese Verbindungen sind zur Behandlung von Herzarrhythmien brauchbar.

Die EP-A-452107 und EP-A-369627 beschreiben strukturell ähnliche Verbindungen, die ebenfalls zur Behandlung von Herzarrhythmien brauchbar sind.

Außerdem beschreibt die BE-A-628 766 Verbindungen der Formel

25



worin X ein Halogenatom oder einen Niedrigalkylrest bedeutet, T für Piperazin, Methyloperazin, Homopiperazin oder Methylohomopiperazin steht; Z für Alkyl oder Alkenyl steht; A für O oder S steht; und Y für einen Naphthyl-, Halogenaphthyl oder einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten substituierten Phenylrest steht. Diese Verbindungen sind zur Behandlung von Schistosomiasis brauchbar.

35

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.

40

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der

45

297
291

Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

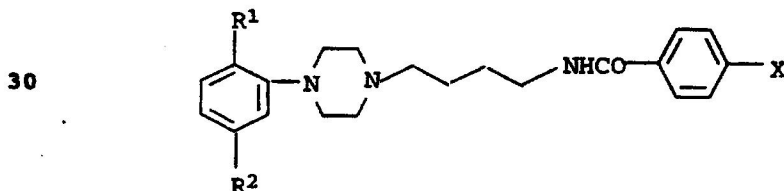
5

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

In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika 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, Seiten 135-144)

15 D₃-Rezeptoren werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Es wird daher angenommen, daß ein selektiver D₃-Antagonist wohl die antipsychotischen Eigenschaften der D₂-Antagonisten, nicht aber ihre neurologischen Nebenwirkungen haben sollte. (P. Solokoff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Solokoff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

25 P.J. Murray et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 5, No. 3, 219-222 (1995), beschreiben bereits Arylpiperazine der Formel



35 worin R¹ und R² für H oder CH₃O stehen und X für Br, 4-Acetylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl oder 4-Aminophenyl steht, mit hoher Affinität und Selektivität gegenüber dem Dopamin D₃-Rezeptor.

40 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte Aza- und Diazacycloheptan- und -cyclooctanverbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und eine geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D₃-Liganden.

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

206
29c

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

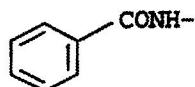
5



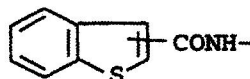
worin

Ar¹ für

10



oder



- 15 oder einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heteromonocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S steht, wobei Ar¹ gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR¹, Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert ist,
- 20 C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Cycloalkyl, Halogen, CN, CO₂R¹, NO₂, NR¹R², SR¹, CF₃, CHF₂, Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, Acyl, Phenyl, Amino, Nitro, Cyano oder Halogen substituiert ist, Phenoxy, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert ist,
- 25 C₁-C₆-Alkanoyl oder Benzoyl;

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

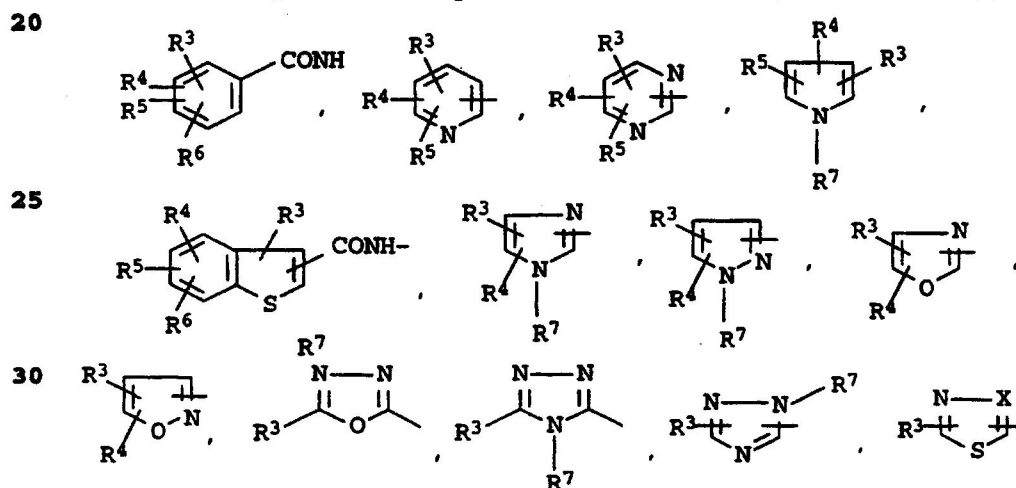
- 30 R² die für R¹ angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR¹ oder CO₂R¹ steht;

- 35 A für eine C₃-C₁₅-Alkylengruppe steht, wenn Ar¹ für C₆H₅CONH steht, oder, wenn Ar¹ einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heteromonocyclus bedeutet, für eine C₄-C₁₅-Alkylengruppe oder eine C₃-C₁₅-Alkylengruppe steht, die wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR¹, einer Doppel- und einer Dreifachbindung, wobei R¹ wie oben definiert ist,

- 40 B für einen 7- oder 8-gliedrigen gesättigten Ring mit einem oder zwei Stickstoffheteroatomen steht, wobei sich die Stickstoffheteroatome in 1,4- oder 1,5-Position befinden und der Ring in 1-Position an den Rest A und in 4- oder 5-Position an den Rest Ar² gebunden ist und wobei der Ring außerdem eine
- 45 Doppelbindung in 3- oder 4-Position aufweisen kann;

- Ar² für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht, wobei Ar² gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter
- 5 OR¹, Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Alkoxyalkyl, Halogenalkyl, Halogen, CN, CO₂R¹, NO₂, SO₂R¹, NR¹R², SO₂NR¹R², SR¹, 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 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N,
- 10 wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃, wobei Ar² gegebenenfalls mit einem carbocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann und wobei Ar² nicht für einen Pyrimidinylrest stehen kann, der mit 2 Hydroxygruppen substituiert ist,
- 15 und die Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren.

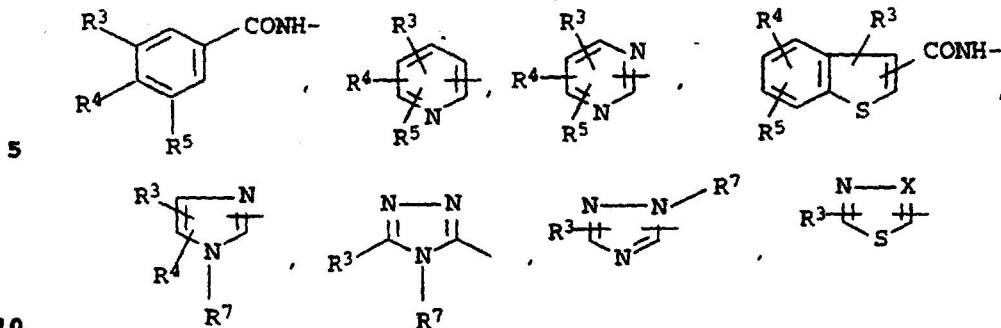
2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin Ar¹ für



- 35 steht, worin R³ bis R⁶ unabhängig voneinander für H oder die in Anspruch 1 genannten Substituenten des Restes Ar¹ stehen, R⁷ die in Anspruch 1 für R² angegebenen Bedeutungen besitzt oder für Cycloalkyl steht und
- 40 X für N oder CH steht.

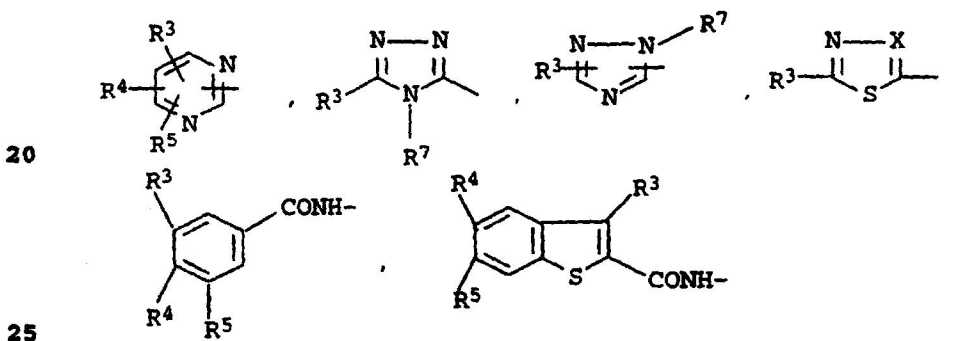
3. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin Ar¹ für

45

300
294

steht, worin R^3 bis R^5 , R^7 und X die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

4. Verbindungen nach Anspruch 3 der Formel I, worin
15 Ar^1 für

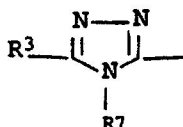


steht,
worin R^3 bis R^5 , R^7 und X die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 30 5. Verbindungen nach Anspruch 4 der Formel I, worin R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander für H, OR^1 , Alkyl, NR^1R^2 , Halogen, Phenoxy, CN, Phenyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, Acyl oder Halogen substituiert ist, oder $COOR^1$ steht;
35 R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H, Alkyl oder Benzyl stehen;
 R^7 für H, Alkyl oder Cycloalkyl steht; und
 X für N oder CH steht.
- 40 6. Verbindungen nach Anspruch 5, wobei R^3 bis R^6 unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^1 , NR^1R^2 , Phenyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, Acyl oder Halogen substituiert ist, und Halogen, wobei R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, R^7 für H oder Alkyl steht
45 und X für N steht.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar¹ für Pyrimidinyl steht, das gegebenenfalls durch OH, OAlkyl oder OBenzyl substituiert ist.

- 5 8. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar¹ für



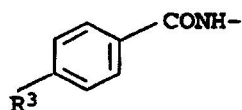
10

steht, worin R³ für NR¹R² steht, wobei R¹ und R² die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen besitzen und R⁷ für H oder Alkyl steht.

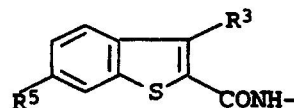
15

9. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar¹ für Thiadiazol steht, das gegebenenfalls durch NR¹R² substituiert ist, wobei R¹ und R² die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 20 10. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar¹ für



oder



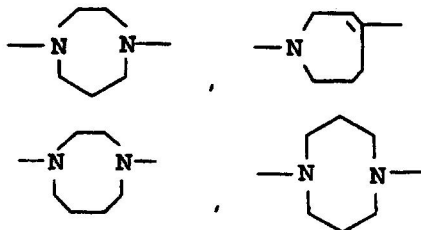
25

steht, worin R³ und R⁵ unabhängig voneinander für H oder Halogen, Alkyl oder Phenyl stehen.

11. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin A für -Z-C₃-C₆-Alkylen, insbesondere -Z-CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -Z-CH₂C(=CH₂)CH₂-, -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- oder für einen linearen -Z-C₇-C₁₀-Alkylenrest steht, wobei Z an Ar¹ gebunden ist und für CH₂, O oder S steht.

35

12. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin B für



40

45

steht.

202
296

13. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin Ar^2 für Phenyl, Pyridinyl oder Pyrimidinyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter
- 5 C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkynyl, Halogen, CN, Halogenalkyl, OAlkyl, NO_2 , Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
14. Verbindungen nach Anspruch 13 der Formel I, worin der und die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter
- 10 C_1-C_6 -Alkyl, NO_2 , und Halogenalkyl, insbesondere CF_3 , CHF_2 und CF_2Cl .
15. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.
16. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

25

30

35

40

45