

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

0-1269

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/41 // 31/419

71. SOLICITANTE

BASF AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO

67056 LUDWIGSHAFEN, ALEMANIA.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO.

CODIGO No. 1092.

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

2000 - 01 - 12

202038

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

0-1269

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/41 // 31/419

71. SOLICITANTE

BASF AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO

67056 LUDWIGSHAFEN, ALEMANIA.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO.

CODIGO No. 1092.

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

2000 - 01 - 12

202038



00 1269

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

67056 Ludwigshafen

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

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

Identificación

Dirección

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

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

DE.

Convención de París.

Fecha

12 de Enero de 1999

No. Solicitud

19900811.6

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

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

Colo: 0361-801-171-6

RCB/cip.Id-2243

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C09D 249.00

12 ene 1999

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACIONDescripción

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

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

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

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

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

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

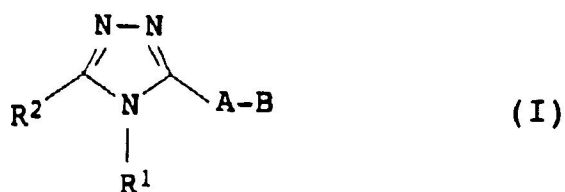
Recientemente se halló un tercer subtipo, a saber, el receptor D₃, que parece actuar como intermediario de algunos efectos de los medicamentos antipsicóticos y anti-Parkinson (J.C. Schwartz y col., "The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics", en Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer,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

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

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

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

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



en donde:

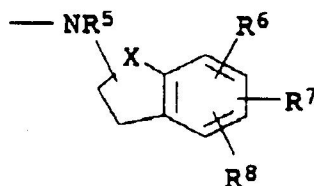
- R^1 representa H, alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo;
- R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6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

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

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

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

B significa un resto de la Fórmula siguiente:



en donde:

X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

R^5 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno (1 o 2 átomos de halógeno) o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,

R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo; OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, SH, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, CONR^3R^4 , NHSO_2R^3 y NR^3R^4 ;

así como también sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

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

curación de la enfermedad. Tales enfermedades son, por ej., enfermedades del sistema cardiocirculatorio, así como también de los riñones, enfermedades del sistema nervioso central, especialmente esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos neuróticos por estrés y somatoformes, psicosis, Parkinson, trastornos de la atención ("attention deficit disorders"), hiperactividad en niños, epilepsia, trastornos amnésicos y cognitivos, como deficiencia del aprendizaje y de la memoria ("impaired cognitive function"), estados de miedo, demencia, delirium, trastornos de la personalidad, trastornos del sueño (por ej., "restless legs syndrome"), trastornos de la vida sexual (impotencia en el hombre), trastornos de la alimentación y enfermedades de adicción. Además entran en consideración también para el tratamiento de la apoplejía.

Entre las enfermedades de adicción se cuentan también los trastornos psíquicos y los trastornos del comportamiento debidos al abuso de sustancias psicotrópicas, como medicamentos o drogas, así como también otras enfermedades de adicción, como por ejemplo, la adicción al juego ("impulse control disorders not elsewhere classified"). Sustancias que provocan adicción son, por ejemplo: opioides (por ej., morfina, heroína, codeína); cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal cloruro de GABA, sedantes, hipnóticos o tranquilizantes, por ejemplo, las benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes

psicomotrices, como 3,4-metilenodioxo-N-metilanfetamina (Ecstasy); anfetaminas y sustancias tipo anfetamina como metilfenidato u otros estimulantes inclusive cafeína. Como sustancias que provocan adicción entran en consideración especialmente los opioides, cocaína, anfetamina, o sustancias tipo anfetamina, nicotina y alcohol.

Preferentemente los compuestos de acuerdo con la invención se usan para el tratamiento de trastornos afectivos, trastornos neuróticos, de estrés y somatoformes y psicosis, por ej., esquizofrenia.

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

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

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

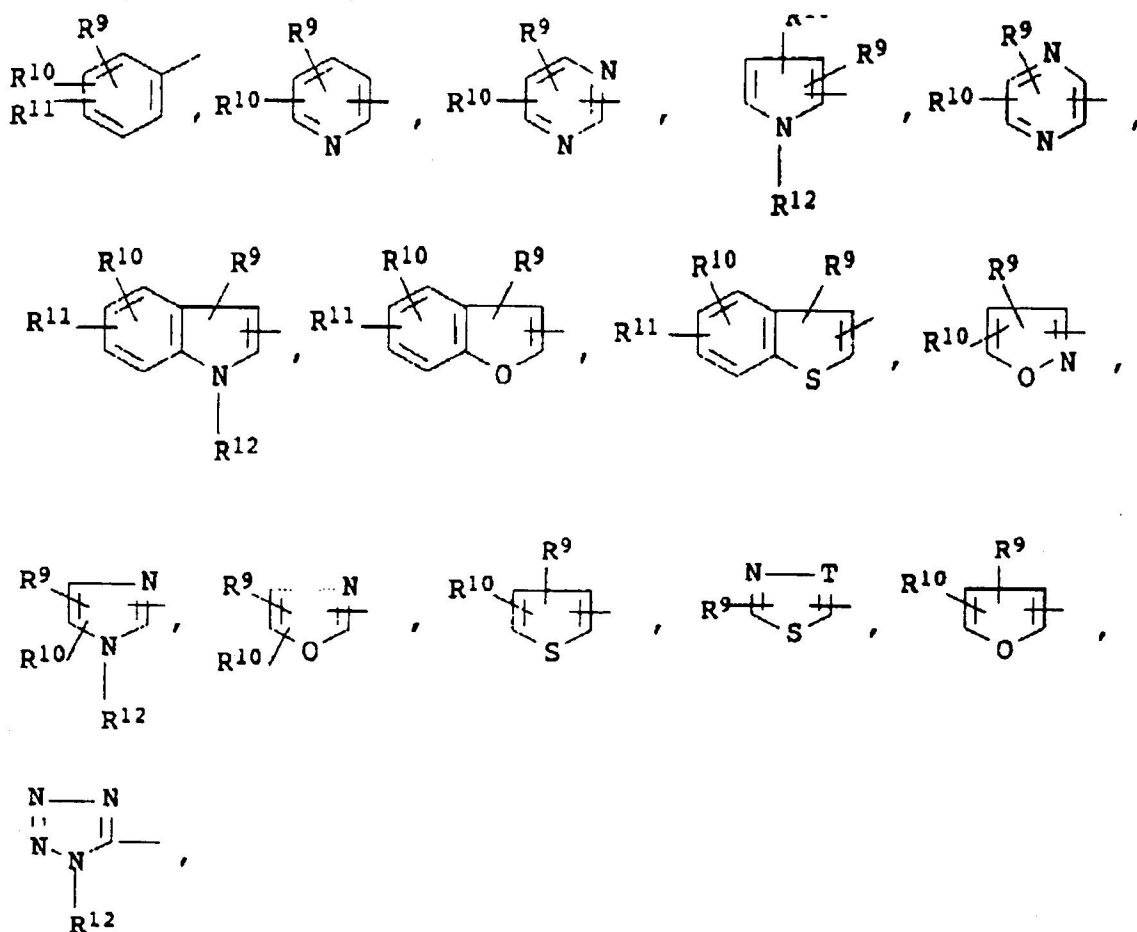
Cicloalquilo significa especialmente cicloalquilo C_3-C_6 , como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Alquilenos significa restos de cadena lineal o ramificada. Cuando A no presenta un grupo Z, A comprende 4 a 10 átomos de carbono, preferentemente 4 a 8 átomos de carbono. La cadena entre núcleo de triazol y grupo B presenta entonces por lo menos cuatro átomos de carbono. Cuando A presenta por lo menos uno de los grupos Z mencionados, A comprende 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente 3 a 8 átomos de carbono.

Cuando los grupos alquilenos comprenden por lo menos uno de los grupos Z, los mismos pueden estar ordenados en la cadena alquilenos en cualquier lugar o en la posición 1 o 2 del grupo A (visto desde el resto triazol). Los restos $CONR^2$ y COO están ordenados preferentemente de tal modo que el grupo carbonilo se encuentra mirando hacia el anillo triazol. Se prefieren especialmente los compuestos de la Fórmula I, en donde A representa alquilenos $-Z-C_3-C_6$, especialmente un resto alquilenos $-Z-CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-Z-CH_2CH=CHCH_2-$, $-Z-CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$, $-Z-CH_2-\langle \square \rangle-CH_2-$, $-Z-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, o un resto alquilenos lineal $-Z-C_7-C_{10}$, en donde Z está ligado al anillo triazol. Z representa preferentemente CH_2 , o y especialmente S. Más preferentemente A representa $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH_2-\langle \square \rangle-CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$ o $-CH_2CH_2H(CH_3)CH_2-$.

R¹ representa preferentemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆.

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



en donde:

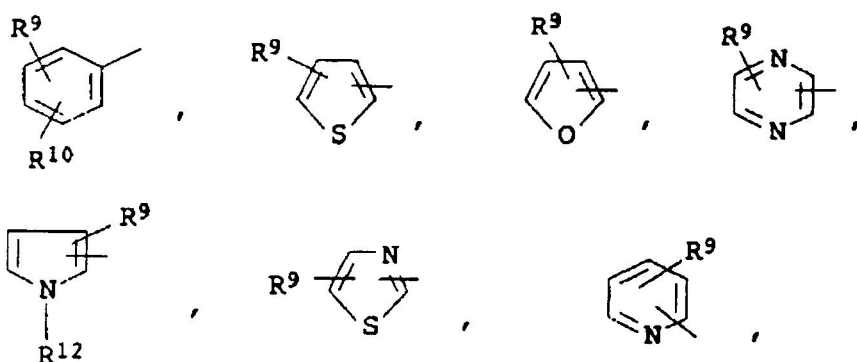
R⁹ a R¹¹ representan H o los sustituyentes del resto aromático arriba mencionados,

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

T representa N o CH.

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

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



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

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

Más preferentemente R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , NR^3R^4 (R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro H o alquilo C_1-C_6), fenilo o un resto heterocíclico aromático de

5 miembros, que presenta 1 o 2 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, S y O. Preferentemente el resto heterocíclico es un resto pirrol o piridina.

En el resto B, X representa preferentemente CH_2CH_2 .

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

Los restos R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados preferentemente e independientemente uno de otro entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con halógeno, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, NO_2 , CN, SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ y CONR^3R^4 . Más preferentemente el grupo fenilo condensado presenta uno o dos sustituyentes, es decir, uno o dos de los restos R^6 , R^7 y R^8 representan alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, CN, $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, NO_2 o CF_3 .

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

- R^1 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o fenilo,
- R^2 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo,
- A representa alquilenos $\text{-SC}_3\text{-C}_{10}$, que puede comprender opcionalmente un enlace doble o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, CN, NO_2 o CF_3 .

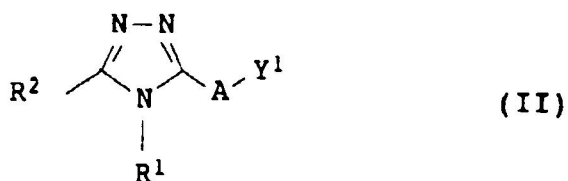
La invención comprende también las sales de adición de ácidos de los compuestos de Fórmula I, con ácidos

fisiológicamente compatibles. Como ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente compatibles entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico o ácido benzoico. Otros ácidos útiles se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 10, págs. 224 ss., Birkhäuser Verlag, Basilea y Stuttgart, 1966.

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

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

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

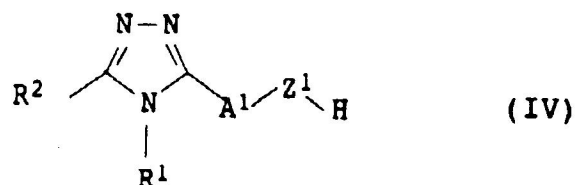


en donde Y^1 representa un grupo saliente usual, como por ejemplo, Hal, alquilsulfoniloxy, arilsulfoniloxy, etc., con un compuesto de la Fórmula general (III):



ó

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

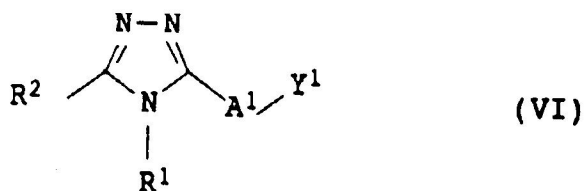


en donde Z^1 representa O o S y A^1 representa alquileno C_1-C_{10} o un enlace, con un compuesto de la Fórmula general (V):

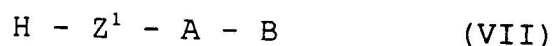


en donde Y^1 tiene el significado arriba indicado y A^2 representa alquileno C_2-C_{10} , en donde A^1 y A^2 juntos presentan 3 a 10 átomos de C y A^1 y/o A^2 comprenden opcionalmente por lo menos un grupo Z; ó

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

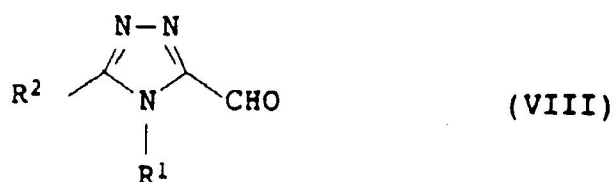


en donde Y^1 y A^1 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de la Fórmula general (VII):



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

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



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

Albright, Tetrahedron, 1983, 39, 3207 ó

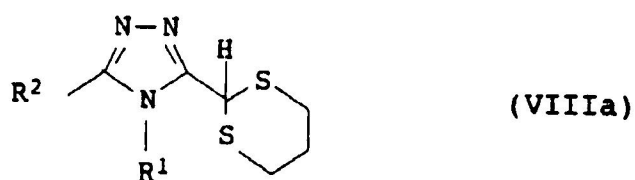
D. Seebach, Synthesis, 1969, 17 y 1979, 19 ó

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

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

Martin y col., Synthesis 1979, 633,

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

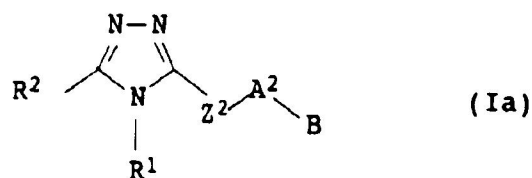


y a continuación se prolonga la cadena con compuestos de la Fórmula general (IX):



en donde Y^1 tiene el significado arriba indicado y A^3 representa alquileno C_3-C_9 , que puede contener un grupo Z, obteniéndose después de desprotección o reducción, compuestos

de la fórmula (Ia):



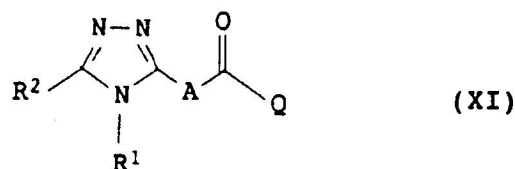
en donde Z^2 representa CO o un grupo metileno y Z^2 y A^2 presentan juntos 4 a 10 átomos de C, ó

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



en donde Y^2 representa un fosforano o un éster del ácido fosfónico, en forma análoga a los métodos usuales, como se describen, por ejemplo, en Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie", 4ta. edición, Thieme Verlag Stuttgart, Vol. V/1b, págs. 383 ss. o Vol. V/1c págs. 575 ss., ó

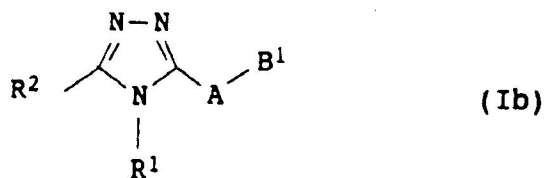
f) se transforma un compuesto de la Fórmula general (XI):



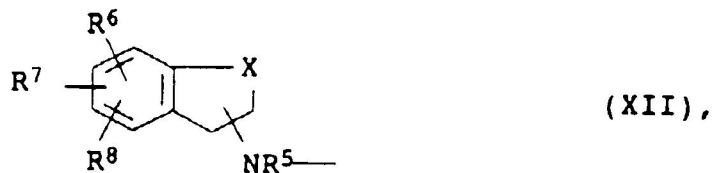
en donde Q representa H o OH, con un compuesto de la Fórmula III bajo condiciones reductoras en forma análoga a los métodos conocidos de la bibliografía, como se describen, por ej. en J. Org. Chem. 1986, 50; 1927; o WO 92/20655, ó

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

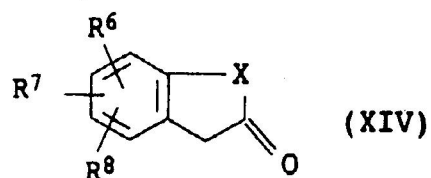
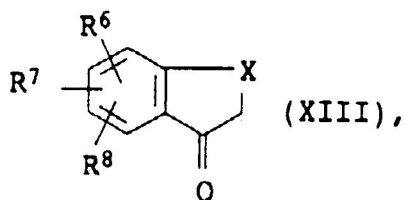
16



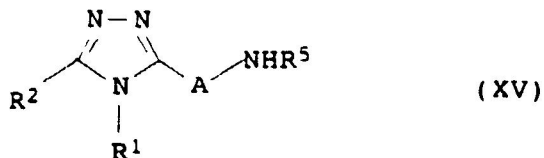
en donde B^1 representa un resto de la Fórmula (XII):



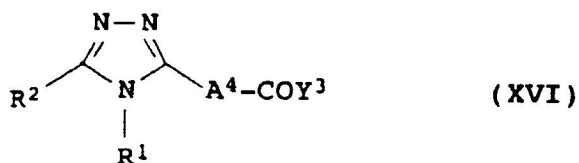
se transforman bajo condiciones reductoras compuestos de la Fórmula general (XIII) y/o (XIV):



con un compuesto de la Fórmula general (XV):



El procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I, en donde A comprende el grupo COO o CONR^3 , comprende transformar un compuesto de la Fórmula general (XVI):

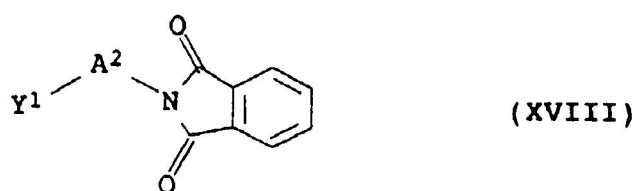


en donde Y^3 representa OH, alquilo OC_1-C_4 , Cl o junto con CO un grupo carboxilo activado, y A^4 representa alquileno C_0-C_9 , con un compuesto de la Fórmula (XVII):

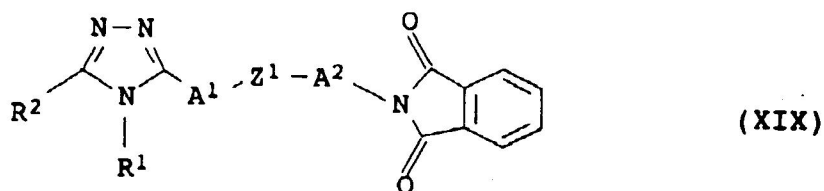


en donde Z^3 representa OH o NHR^3 .

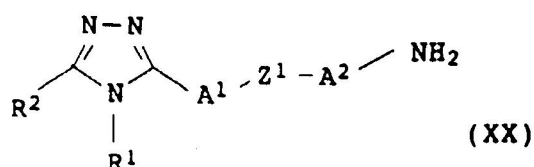
Los compuestos del tipo (XV) pueden ser sintetizados por alquilación de compuestos de la Fórmula (IV) con compuestos de la Fórmula general (XVIII):



a compuestos de la Fórmula (XIX):



con hidracinólisis subsiguiente a compuestos del tipo (XX):



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

medio de alquilación en presencia de una base.

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

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

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

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

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

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

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

ó en WO 93/08799 o WO 95/04713.

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

En las fórmulas arriba mencionadas R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , A, B y X tienen los significados indicados en relación con la Fórmula I.

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

Las transformaciones arriba descriptas se realizan en general en un solvente a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente utilizado. Solventes útiles son, por ejemplo, ésteres, como acetato de etilo, éteres, como éter dietílico o tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetoxietano, tolueno, xileno, acetonitrilo, cetonas, como acetona o metiletilcetona, ó alcoholes, como etanol o butanol.

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

Los procedimientos (f) y (g) se realizan bajo condiciones reductoras, por ej., utilizando borohidruro de

sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro, opcionalmente en medio ácido o en presencia de un ácido de Lewis, como por ej., cloruro de zinc o por medio de hidratación catalítica.

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

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

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

La dosificación depende de la edad, el estado y el peso

del paciente, así como también del tipo de administración. en general, la dosis efectiva diaria comprende de aprox. 10 a 1000 mg por paciente y por día en la administración oral y aprox. 1 a 500 mg por paciente y por día en la administración parenteral.

La invención comprende también productos farmacéuticos que contienen los compuestos de acuerdo con la invención. Estos productos se presentan en las formas de administración galénicas usuales en forma sólida o líquida, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, grageas, supositorios, soluciones o sprays. Las sustancias activas pueden ser elaboradas con las sustancias auxiliares galénicas usuales, como ligantes de comprimidos, sustancias de relleno, conservantes, dispersantes de comprimidos, lubricantes, plastificantes, reticulantes, dispersantes, emulsionantes, solventes, retardantes, antioxidantes y/o gases propulsores (ver H. Sucker y col., "Pharmazeutische Technologie", Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Las formas de administración así obtenidas contienen la sustancia activa normalmente en una cantidad de 1 a 99% en peso.

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

Ejemplo 1

Fumarato de 3-[3-N-(indan-2-il)propilamino]propilmercaptol-4-

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

1A Preparación de los compuestos de partida

1A1 2-N-Propil-aminoindano

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

¹H-NMR (DMSO-D₆): 0,9 (t, 3H); 1,4 (m, 2H); 2,5-2,7 (m, 4H); 3,0-3,1 (m, 2H); 3,3 (sbr, NH); 3,5 (m, 1H).

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

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

1B Preparación del producto final

Se calentaron a 80°C durante 2,5 horas con agitación 6,1 g (26 mmoles) de 3-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol (preparado según Kubota y col., Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 955) y 9,6 g (38 mmoles) del producto crudo obtenido en 1A2 junto con 2,8 g (19 mmoles) de hidróxido de litio en 100 ml de DMF (dimetilformamida). A continuación se retiró por destilación el solvente al vacío, se mezcló el residuo con 500 ml de solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado y se extrajo varias veces con éter metil-tert-butílico y acetato de etilo. Después de secar y evaporar quedaron 9,5 g de un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (cloruro de metileno con 0-3% de metanol).

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): 0,9 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,9 (q, 2H); 2,6-3,2 (m, 10H); 3,5 (s, 3H); 3,6 (m, 1H); 6,6 (s, 2H); 7,2 (m, 4H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

Ejemplo 2

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

Por aminación reductora de 6-metoxiindanon-1 con n-propilamina en presencia de dicloruro de zinc y cianoborohidruro de sodio en metanol como se describió en 1A1 se

obtuvo 6-metoxi-1-propilaminoindano. Después de transformación al compuesto cloropropilo como se describió en 1A2, se transformó el mismo con 3-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol en forma análoga a 1B, obteniéndose el compuesto del Ejemplo 2.

$C_{25}H_{32}N_4OS$ (436)

MS (m/z): 436 $[M+H]^+$

1H -NMR ($CDCl_3$): 0,8 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,9 (q, 2H); 2,0 (m, 1H); 2,45-2,9 (m, 6H); 3,2 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,6 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,6 (t, 1H); 6,8 (dd, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,75 (m, 2H).

Ejemplo 3

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

3A Preparación del compuesto de partida

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

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

Se mezclaron 14,5 g (38 mmoles) del compuesto antes descripto con 2,3 ml (46 mmoles) de hidrato de hidracina en

25

etanol y se aislaron 9,7 g (39 mmoles) de 3-(3-aminopropil-mercapto-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

Rendimiento: 9,7 g (cuantitativo).

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

3B Preparación del producto final

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

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

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{S}_2$ (438)

MS (m/z): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Utilizando las cetonas cíclicas indicadas se prepararon de manera análoga:

Ejemplo 4

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

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

26

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

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}$ (392)

P.f.: 69-73°C

Ejemplo 5

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

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

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

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{S}$ (457)

MS (m/z): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 6

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

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}$ (378,5)

MS (m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S} \times \text{HCl}$

Pf.: 125°C (desc.)

Ejemplo 7

3-[3-(7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilamino)-propil-

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

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

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

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$ (408)

MS (m/z): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 8

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

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

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ (394)

MS (m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,1 (m, 3H); 2,4 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 3,0 (m, 3H); 3,3 (t, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 4,7 (t, 1H); 6,5 (s, 2H); 6,9 (dd, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

Ejemplo 9

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

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

$C_{23}H_{28}N_4O_2S \times HCl$ (461,1)

Pf.: 201-202°C

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

Ejemplo 10

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

10A Preparación del producto de partida

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

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

Rendimiento: 3,4 g (44% del teórico)

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

$C_{13}H_{18}ClN$ (223,8)

10B Preparación del producto final

Se disolvieron 670 mg (3 mmoles) del compuesto de cloro descrito precedentemente junto con 390 mg (3 mmoles) de 5-amino-3-mercapto-4-metil-1,2,4(4H)-triazol y 72 mg (3 mmoles) de hidróxido de litio en 9 ml de DMF y se agitó durante cuatro horas a 100°C. Se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éter metil-etert-butílico. Después de secar sobre sulfato de sodio y concentrar las fase orgánicas combinadas se purificó el producto crudo obtenido por cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno con 3-5% de metanol).

Rendimiento: 460 mg (48% del teórico).

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

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

$C_{16}H_{23}N_5S \times HCl$ (352,9)

Pf.: 140°C (desc.)

Ejemplo 11

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

11A Preparación del compuesto de partida

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

Se disolvieron 5,0 g (34 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-il-amina junto con 5,1 g (41 mmoles) de 1,3-dicloro-2-

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

Rendimiento: 2,6 g (33% del teórico).

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

11B Preparación del producto final

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

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

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

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

31

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

$C_{17}H_{23}N_5S \times HCl$

P.i.: 125°C

Ejemplo 12

Hidrocioruro de 3-((2-[(1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino)-metil]-prop-2-enil)mercapto)4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol

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

Rendimiento: 53% del teórico.

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

P.i.: 100°C (desc.)

Ejemplo 13

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

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

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

MS (m/z): 470 [M-H]⁺

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

P.i.: 88°C (desc.)

Ejemplo 14

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

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

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

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{S}$ (406,6)

Ejemplo 15

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

15A Preparación de los compuestos de partida

15A1 6-fluoro-1-propilaminoindano

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

de metileno con 2-5% de metanol).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

P.i.: 200-201°C.

15B Preparación del producto final

Por transformación de 3-mercapto-4-metil-5-(pirrol-2-il)-1,2,4(4H)-triazol con la base de cloro preparada bajo

34

15A2 en forma análoga al Ejemplo 1B, se obtuvo la substancia 15.

Rendimiento: 73% del teórico.

$C_{22}H_{28}FN_5S$ (413,6)

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

La precipitación con ácido clorhídrico isopropanólico dio el compuesto del título como un sólido blanco.

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

P.i.: 120°C (desc.)

Ejemplo 16

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

16A Preparación de los compuestos de partida

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

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

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

16B Preparación del producto final

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

Rendimiento: (70% del teórico).

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

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

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

P.i.: 123°C.

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

Ejemplo 17

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

Ejemplo 18

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

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

P.i.: 92-95°C.

Ejemplo 19

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

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,0 (m, 2H); 2,2 (sbr, NH); 2,7-2,85 (m, 4H);

36

3,1 (dd, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,7 (t, 1H); 7,1-7,2 (m, 4H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

$C_{21}H_{24}N_4S$ (364,5) MS (m/z): 365 [M]⁺

Ejemplo 20

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

$C_{21}H_{24}N_4S$ (409) MS (m/z): 409 [M]⁺

Ejemplo 21

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

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

$C_{26}H_{34}N_4OS$ (450,7)

Ejemplo 22

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

$C_{24}H_{38}N_4OS$ (430) MS (m/z): 431 [M+H]⁺

Ejemplo 23

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

$C_{21}H_{33}N_5S$ (403,6) MS (m/z): 404,3 [M+H]⁺

Ejemplo 24

3-((2-[(1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino)-2-metil]prop-

37

2-enil}mercapto)4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

$C_{21}H_{33}N_5S$ (391,5)

Ejemplo 25

Ester etílico del ácido 5-[[3-(Indan-2-ilamino)propil]-mercapto]-4-metil-1,2,4(4H)-triazol-3-carboxílico.

$C_{12}H_{25}N_5S$ (360)

Por tratamiento con ácido clorhídrico etéreo se obtuvo el hidrocloruro.

$C_{18}H_{24}N_4O_2S \times HCl$ (396,9)

P.f.: 135-139°C

Ejemplo 26

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

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

$C_{24}H_{33}N_5OS_2$ (472)

Ejemplo 27

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

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

(t, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 2H).

$C_{27}H_{36}N_4O$ (432,6)

Ejemplo 28

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

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

$C_{27}H_{36}N_4O$ (432,6)

En forma en principio análoga pueden prepararse:

Ejemplo 29

3-[3-(N-(Indan-2-il)-propilamino)propilmercapto]-4-metil-5-(piridin-3-il)-1,2,4(4H)-triazol.

Ejemplo 30

3-[3-(N-(5-Mercaptometil-indan-2-il)propilamino)-propilmercapto]-4-metil-5-tien-3-il-1,2,4(4H)-triazol.

Ejemplo 31

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

Ejemplo 32

3-[3-(N-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-metilamino)-propilmercapto]-4-isopropil-5-(1,3-tiazol-4-il)-1,2,4(4H)-triazol.

Ejemplo 33

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

Ejemplo 34

N-{4-[(5-metoxi-7-metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il]-(but-2-enil)amino}-propilmercapto}-4-metil-5-(3-ciano-fenil)-1,2,4(4H)-triazol.

Ejemplo 35

3-[7-(N-(5-Fluorindan-2-il)-metilamino)-heptilmercapto]-4-propil-5-(1,3-tiazol-4-il)-1,2,4(4H)-triazol.

Ejemplo 36

3-[3-(N-Indan-2-il)-propilamino)-butil]-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

Ejemplo 37

3-[3-(N-(5-Metoxiindan-2-il)-propilamino)-propoxi]-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol.

Ejemplo 38

N-{4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-propil)amino]-butil}-4-metil-5-fenil-1,2,4(4H)-triazol-3-carboxamida.

De manera en principio análoga se pueden preparar:

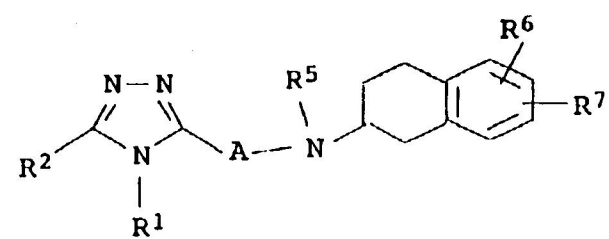


Tabla 1:

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
39	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
40	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
41	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	7-metoxi	
42	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	6-yodo	
43	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₇ -	n-propilo	6-metilo	7-ciano
44	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
45	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
46	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-trifluorometoxi	
47	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
48	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
49	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	n-propilo	5-ciano	
50	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	

4

42

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
51	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
52	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	metilo	5-fluor	
53	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
54	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
55	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metanosulfoniloxi	
56	Me	3-Ciano-fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	5-fluor	
57	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
58	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
59	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
60	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
61	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
62	Me	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	but-2-en-ilo	5-ciano	
63	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
64	Me	Oxadiazol-3-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	7-cloro
65	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	5-ciano	
66	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
67	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
68	Me	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	metilo	5-nitro	
69	Etilo	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
70	Me	4-Metoxifenilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	

2/5

43

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
71	Me	3-Ciano-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-fluor	
72	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₅ -	metilo	5-ciano	
73	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
74	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
75	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
76	Propilo	Fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	metilo	6-fluor	
77	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
78	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	5-ciano	
79	cicProp	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
80	Butilo	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2-en-ilo	6-tiometilo	
81	Me	Carboxietilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
82	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
83	Butilo	3-Ciano-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-fluor	
84	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
85	Etilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
86	Me	4-Metiltiazol-5-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	7-trifluorometoxi	
87	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
88	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
89	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
90	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	

43

44

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
91	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2-en-ilo	6-tiometilo	
92	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₅ -	metilo	6-fluor	
93	Me	Fenilo-	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂	metilo	6-fluor	
94	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	n-propilo	6-metoxi	
95	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	metilo	6-fluor	
96	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
97	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	7-ciano
98	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
99	Propilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	n-propilo	6-bromo	7-bromo
100	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
101	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
102	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
103	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
104	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
105	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi-	
106	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
107	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
108	iProp	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
109	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	

45

45

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
110	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	but-2-en-ilo	5-ciano	
111	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	H	
112	Me	tert-Butilo	S-(CH ₂) ₅ -	metilo	5-ciano	
113	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
114	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
115	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	prop-2en-ilo	6-tiometilo	
116	Me	Fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
117	Me	2-Aminotiazol-4-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
118	cicProp	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	7-metanosulfoniloxi	
119	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	7-metanosulfoniloxi	
120	n-Hexilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
121	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
122	Me	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
123	Me	cicPropilo	S-(CH ₂) ₃ -	metillo	5-ciano	
124	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metanosulfoniloxi	
125	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
126	Butilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	

45

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
127	iProp	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
128	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	6-bromo	
129	Propilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₅ -	metilo	5-ciano	
130	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
131	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
132	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
133	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
134	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
135	Etilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
136	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propilo	6-metilo	
137	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
138	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
139	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
140	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
141	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
142	Etilo	Fenilo-	CO-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	6-cloro	7-cloro
143	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metanosulfoniloxi	
144	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
145	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propilo	5-ciano	

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
146	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metanosulfoniloxi	
147	Fenilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	6-metoxi	
148	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	6-metilo	
149	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
150	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
151	Me	4-Metoxifenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
152	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
153	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
154	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
155	Me	Trifluorometilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
156	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
157	Me	Piridin-3-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	6-bromo	
158	Me	Piridin-3-il-	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
159	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
160	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
161	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
162	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
163	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	n-propilo	7-trifluorometoxi	
164	Fenilo	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-etilo	

th

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
165	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
166	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	7-metoxi	
167	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	H	
168	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	5-ciano	
169	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-etilo	6-metoxi	7-metoxi
170	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
171	Me	2-Tienilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
172	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
173	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
174	cicProp	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	6-carboxamida	
175	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
176	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
177	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
178	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	6-cloro	
179	Me	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	6-metoxi	
180	Butilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
181	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
182	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
183	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
184	Me	N-Metil-2-pirrolil-	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	

83

49

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
185	iProp	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	7-cloro
186	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
187	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₇ -	n-propilo	6-cloro	7-cloro
188	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
189	Me	3-Yodo-fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	5-ciano	
190	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
191	Me	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	6-metilo	
192	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
193	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
194	Me	3-Ciano-fenil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
195	Me	Piridin-3-il-o	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
196	Etilo	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
197	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	H	6-cloro	7-cloro
198	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
199	Butilo	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	metilo	6-fluor	
200	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
201	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
202	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	n-propilo	5-fluor	
203	Me	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	5-ciano	
204	Me	3-Benzienil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
205	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	

48

49

25

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
206	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
207	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
208	Me	2-Tienilo	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	6-cloro	
209	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
210	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
211	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	H	6-bromo	
212	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metanosulfoniloxi	
213	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
214	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
215	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
216	Me	Metilo	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	7-metanosulfoniloxi	
217	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
218	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
219	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
220	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	6-cloro	
221	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	7-metoxi	
222	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
223	Butilo	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	

26

51

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
224	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
225	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	7-metoxi	
226	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	H	
227	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
228	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	7-metanosulfoniloxi	
229	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₃)-CH ₂ -	prop-2en-ilo	6-cloro	7-cloro
230	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
231	Me	Dimetilamino	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
232	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulonioloxi	
233	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
234	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
235	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	but-2-en-ilo	5-metoxi	
236	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
237	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
238	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metanosulfoniloxi	
239	nHexilo	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	7-metanosulfoniloxi	
240	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	

24

52

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
241	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
242	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	7-metoxi	
243	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	7-metoxi	
244	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
245	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	6-tiometilo	
246	Me	2-Me-4-oxzolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
247	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₆ -	n-propilo	6-metoxi	
248	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
249	cicProp	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	7-metanosulfoniloxi	
250	Me	Bencilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
251	Propilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propilo	7-trifluorometoxi	
252	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	5-ciano	
253	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
254	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
255	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	6-cloro	
256	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
257	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
258	Me	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
259	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
260	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₃)-CH ₂ -	prop-2en-ilo	6-tiometilo	

52

53

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
261	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₆ -	but-2-en-ilo	5-ciano	
262	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₅ -	prop-2en-ilo	5-metanosulfoniloxi	
263	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	H	
264	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
265	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
266	Etilo	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	7-metanosulfoniloxi	
267	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
268	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
269	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	5-ciano	
270	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	H
271	cicProp	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
272	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
273	Me	Metilamino-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
274	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metanosulfoniloxi	
275	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
276	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
277	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
278	Me	6-cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
279	nHexilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	6-cloro	

54

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
280	Me	Oxadiazol-3-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
281	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
282	Propilo	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	H	
283	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	H	7-metanosulfoniloxi	
284	Etilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-trifluorometoxi	
285	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
286	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₇ -	but-2-en-ilo	7-yodo	8-cloro
287	Me	2-Me-4-Oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
288	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	prop-2en-ilo	6-tiometilo	
289	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metoxi	
290	Me	N-Metil-2-pirrolil-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	7-metoxi	
291	Etilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	but-2-en-ilo	5-ciano	
292	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
293	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	
294	Etilo	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
295	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-ciano	
296	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	7-metilo
297	Me	4-Metioxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
298	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
299	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	

54

SS

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
300	Me	Fenilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
301	Me	Amino	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	H	
302	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	6-bromo	
303	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
304	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
305	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
306	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
307	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	7-metanosulfoniloxi	
308	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
309	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
310	Propilo	3-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	n-propilo	5-fluor	
311	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metilo	
312	Etilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	n-propilo	5-fluor	
313	Me	2-Pirazinil-	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	6-metilo	
314	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-ciano	
315	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	7-metanosulfoniloxi	
316	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-bromo	
317	iProp	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-cloro	

84

56

Ej.	R ¹	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷	
318	nHexilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo		
319	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo		
320	cicProp	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo		
321	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo		
322	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo		

R⁷ representa hidrógeno, siempre que no se indique otro significado.

Aquí y en las tablas siguientes:

cicProp = ciclo-Propilo

iProp = Isopropilo

Me = Metilo

55

96

De manera en principio análoga se pueden preparar:

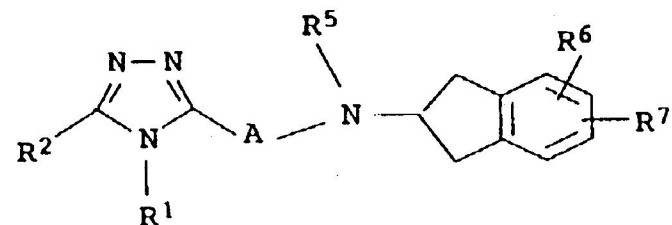


Tabla 2:

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
323	Etilo	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
324	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₇ -	n-propilo	5-metilo	7-cloro
325	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
326	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	6-metoxi	
327	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₇ -	n-propilo	6-metoxi	
328	cicProp	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₆ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
329	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
330	Etilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
331	Etilo	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
332	Me	Fenilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	

58

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
333	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
334	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	4-ciano	
335	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
336	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propilo	5-metilo	
337	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
338	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	4-ciano	
339	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	metilo	6-metoxi	
340	Me	3-Yodo-fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	4-ciano	
341	Propilo	3-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	n-propilo	4-fluor	
342	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
343	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
344	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	
345	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	prop-2en-ilo	5-tiometilo	
346	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
347	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
348	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	
349	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₇ -	but-2-en-ilo	6-yodo	
350	Me	2-Pirazinil-	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	5-metilo	
351	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
352	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
353	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
354	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
355	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₅ -	metilo	4-ciano	
356	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-cloro	
357	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
358	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
359	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₇ -	n-propenilo	5-metilo	
360	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
361	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -	n-propilo	6-trifluorometoxi	
362	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	4-ciano	
363	Me	3-Br-piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
364	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
365	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
366	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	n-propilo	4-ciano	
367	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
368	Etilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	6-cloro
369	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	H	
370	Butilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
371	Me	Piridin-3-il-	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
372	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	4-ciano	
373	Me	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	metilo	4-nitro	

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
374	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	6-metilo
375	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃	n-propilo	H	
376	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
377	Butilo	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
378	Etilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
379	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	but-2-en-ilo	4-metoxi	
380	iProp	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
381	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
382	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
383	Me	2-Tienilo	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	5-cloro	
384	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metoxi	
385	Etilo	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
386	cicProp	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₆ -	prop-2en-ilo	6-metanosulfoniloxi	
387	Propilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	4-ciano	
388	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
389	Etilo	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
390	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
391	Etilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
392	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	4-ciano	
393	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
394	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	H	4-ciano	

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
395	nHexilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
396	Me	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	metilo	5-fluor	
397	Etilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	but-2-en-ilo	4-ciano	
398	Me	Amino-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
399	cicProp	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₆ -	prop-2en-ilo	6-metanosulfoniloxi	6-cloro
400	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	metilo	5-fluor	
401	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	
402	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -cicProp-(CH ₂) ₂ -	prop-2en-ilo	5-tiometilo	
403	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	H	5-cloro	6-cloro
404	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	6-metoxi	
405	Me	4-Metoxifenilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
406	Etilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propenilo	5-bromo	
407	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propilo	4-ciano	
408	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-tiometilo	
409	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
410	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
411	Me	N-Metil-2-pirrolil-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	6-metoxi	
412	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propenilo	5-metilo	
413	Me	N-metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
414	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
415	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₆ -	n-propilo	5-metoxi	6-cloro

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
416	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₆ -	but-2-en-ilo	4-ciano	
417	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₇ -	n-propilo	5-cloro	6-cloro
418	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-tiometilo	
419	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
420	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	
421	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	4-ciano	
422	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
423	Me	2-Me-4-Oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
424	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
425	Me	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propilo	5-metilo	
426	cicProp	6-Cloro-bifenil-2--	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
427	Etilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₈ -	n-propilo	4-fluor	6-cloro
428	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-bromo	
429	Butilo	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-fluor	
430	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	6-metoxi	
431	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	but-2-en-ilo	4-ciano	
432	Me	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
433	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	4-ciano	
434	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
435	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	

63

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
436	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
437	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
438	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propenilo	5-metilo	
439	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
440	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	
441	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-metanosulfoniloxi	
442	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	
443	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	6-metoxi	
444	Me	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	but-2-en-ilo	4-ciano	
445	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
446	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicProp-CH ₂ -	H	5-bromo	
447	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	metilo	5-fluor	
448	cicProp	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-Yodo	
449	Me	3-Ciano-fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	n-propilo	4-fluor	
450	nHexilo	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	6-metanosulfoniloxi	
451	Me	Fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
452	iProp	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
453	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-ilo	4-ciano	
454	Me	2-tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	5-cloro	
455	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	

63

69

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
456	Et	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metoxi	6-metoxi
457	Propilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propilo	5-bromo	
458	Butilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	4-ciano	
459	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
460	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-metilo	
461	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
462	Me	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
463	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂ -	n-propilo	4-fluor	
464	Butilo	3-Ciano-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-fluor	
465	Me	6-Cloro-bifenil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-fluor	
466	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propenilo	5-bromo	
467	Etilo	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propenilo	5-bromo	
468	Me	Oxadiazol-3-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
469	Propilo	Fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	metilo	5-fluor	
470	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
471	Butilo	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-tiometilo	
472	nHexilo	3-Ciano-fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	prop-2en-ilo	5-cloro	
473	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
474	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
475	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	

63

69

65

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
476	nHexilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
477	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
478	Me	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propilo	4-ciano	
479	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	H	4-ciano	
480	Etilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
481	Me	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	5-metoxi	
482	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	6-trifluorometoxi	
483	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
484	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
485	Me	2-Tienilo	O-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
486	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
487	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	prop-2en-ilo	5-cloro	
488	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
489	Me	Piridin-4il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-fluor	
490	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	6-metoxi	
491	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	prop-2en-ilo	5-tiometilo	
492	cicProp	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
493	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
494	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
495	Me	N-Metil-3-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-metilo	

65

66

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
496	Me	Fenilo	S-CH ₂ -cicHex-CH ₂ -CH ₂	metilo	5-fluor	
497	Me	Piridin-3-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	5-bromo	
498	iProp	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₄ -	n-propilo	5-cloro	6-bromo
499	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
500	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	
501	Me	4-Metoxifenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	4-ciano	
502	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
503	iProp	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metanosulfoniloxi	
504	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
505	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	5-cloro	
506	Etilo	6-Cloro-bifenil-2--	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-bromo	
507	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	H	
508	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-bromo	
509	cicProp	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	6-metanosulfoniloxi	
510	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	metilo	4-ciano	
511	Propilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propilo	6-trifluorometoxi	
512	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	5-cloro	
513	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo	6-metoxi	H
514	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	n-propilo	5-cloro	

65

65

67

Ej.	R ¹	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷	
515	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-ilo	/-metilo	
516	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	n-propilo		
517	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	n-propilo		
518	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo		
519	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo		
520	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	n-propilo		

R⁷ representa hidrógeno, siempre que no se indique otro significado.

72

Ejemplos de formas de administración galénicasA) Comprimidos

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

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

B) Grageas

- 20 mg de la sustancia del Ejemplo 4
- 60 mg de masa núcleo
- 70 mg de masa para azucarar

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

Pruebas biológicas - Estudios de ligadura a los receptores1) Prueba de ligadura a D₃

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

Preparación celular

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

Pruebas de ligadura

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

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

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

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

2) Prueba de ligadura

Cultivo de células

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

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

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

Pruebas de ligadura del receptor

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

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

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

La evaluación se realizó como bajo a).

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

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

umolar, especialmente <200 nmolar) y se ligan selectivmetne al receptor D₃.

En la Tabla 3 se indican los compuestos de los ejemplos 1, 14 y 26, los valores pK_i-D₃ y los valores de selectividad (K_i(D₂)/K_i(D₃)).

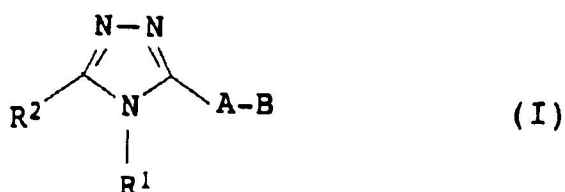
Tabla 3:

Ejemplo	pK _i -(D ₃) *	Selectividad
1	9,05	71
14	7,82	46
26	8,06	157

* logaritmo decimal negativo de pK_i-(D₃) [M]

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de triazol de la Fórmula general I:



en donde:

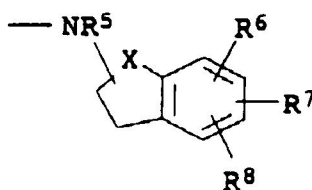
- R^1 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido opcionalmente por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o fenilo;
- R^2 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido opcionalmente por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$,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

independientemente uno de otro entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^3R^4 , CN, CF_3 , CHF_2 o halógeno;

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

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

B significa un resto de la Fórmula siguiente:



en donde:

X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

R^5 representa H, alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno,

R^6 , R^7 y R^8 seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por OH, alquilo OC_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halógeno o fenilo, OH, alcoxi C_1-C_6 , SH, alquiltio C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, $NHSO_2R^3$

y NR^3R^4 ;

así como también sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

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

alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno, OH, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, CONR³R⁴ y NO₂.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula I, en donde:

R¹ representa H, alquilo C₁-C₆ o fenilo,

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

A representa alquilenos -SC₃-C₁₀, que puede comprender opcionalmente un enlace doble o cicloalquilo C₃-C₆, y

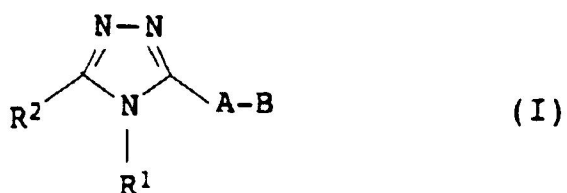
R⁶, R⁷ y R⁸ son seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno y alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆.

9. Producto farmacéutico que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, opcionalmente junto con vehículos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

10. Uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades que responden a la acción de los agonistas y/o antagonistas de los receptores D₃ de dopamina.

RESUMEN

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



en donde:

R¹, R², A y B tienen los significados indicados en la descripción. Los compuestos de acuerdo con la invención poseen una gran afinidad por el receptor D₃ de dopamina y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades que responden a la acción de los ligandos D₃ de dopamina.

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

(Für Patente, Modelle und Zeichnungen; Warenzeichen und Servicezeichen; Handelsnamen-und-zeichen).

REPRESENTACION Y PODER

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

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

Ich (wir) unten Unterzeichnender (de)
BASF Aktiengesellschaft

domiciliado(s) en Ludwigshafen, República
Federal de Alemania

wohnhaft in Ludwigshafen, Republica Federal
de Alemania

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; y EMILIO FERRERO, tpa. 31929; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, y bajo las mismas reglas, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicios; el depósito de nombres comerciales y enseñanzas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos hechos por agentes oficiosos.

verleihen durch dieses Schreiben an GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; und EMILIO FERRERO, tpa. 31929; wohnhaft in der Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Kolumbien, um die Verfügung des Absatzes 1 im Artikel 543 des Handelsgesetzbuch zu beachten, der erste als Hauptvertreter und die übrigen als Stellvertreter, beziehungsweise, als unsere Vertreter in allen was sich auf das industrielle Eigentum bezieht, berechtigt Meldungen zu empfangen und gerichtliche und aussergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter wird den Hauptvertreter ersetzen wegen zeitweiligen oder definitiven Abwesenheit oder Hindernisses des ersten. Dieselbe Regel wird angewandt werden wenn der zweite Stellvertreter den ersten ersetzen muss, oder der dritte den zweiten. In solchen Fälle der Hauptvertreter, oder der erste oder der zweite Stellvertreter, beziehungsweise, oder beide, werden ihre Absicht aussprechen um nicht die Vertretung auszuüben mittelst Aussage notariell beglaubigt in Kolumbien, oder vor Notar oder vor einem anderen öffentlichen Beamter, oder Kolumbianischen Konsul im Auslande; und wenn es ein Hinderniss sei, mittels der betreffenden Beglaubigung. Wenn einer der Gennanten immerfort abwesend wäre, der Folgende wird ihn ersetzen. Im Falle dass die Abwesenheit oder das Hindernis des Hauptvertreters, oder diejenigen seines ersten, zweiten oder dritten Vertreters, beziehungsweise, beendeten, einer oder anderen, ordnungsweise werden die Vertretung ausüben und sie zu sich nehmen nur auf Grund sie auszuüben, mit Aufhören zur Zeit der Ausübung der Vertretung durch den ersten, den zweiten oder den dritten Stellvertreter beziehungsweise. Ausserdem, und unter dieselben Regeln, wir verleihen den genannten Rechtsanwalte die Vollmacht, und um den Schutz meines (unseres) industriellen Eigentum zu erhalten, und gegen den unlauteren Wettbewerb; zu dem Zweck ich (wir) die genannten Bevollmächtigten ernenne(n), damit sie uns vor beliebigen Institutionen oder Personen, die die Rechtssprechung ausüben oder nicht, vor allem vor denen mit Verwaltungs, streitigem Verwaltungs, und juristischem Charakter, in allen was sich auf folgende Angelegenheiten bezieht, zu vertreten: a) Erlangung von Patenten, Modellen und Zeichnungen; Registrierung von Waren-, Sammel-Defensive- und Service-zeichen; Aufbewahrung von Handelsnamen- und zeichen; ihre Erneuerung und Übertragung, Names und Wohnsitzänderung, freiwillige Annulierung und die Registrierung von Vertragslizenz; b) Die Oppositionsklagen, Annulierung, Ungültigkeit, Vorsichtsmassnahmen, Lizenzen und im allgemeinen die Zivil-, Straf-, Verwaltungs- oder streitigen Verwaltungsprozesse, die mit diesen Rechten verbunden sind, Aktionen und Verhandlungen, die wir vorantreiben oder die man uns vorantreibt und; c) damit sie in allen oben bestimmten Angelegenheiten dieses Mandat ersetzen, regeln, davon Abstand nehmen, annullieren, empfangen, verzichten, Meldungen annehmen und gerichtliche und aussergerichtliche Bevollmächtigte ernennen, und die Handlungen der halbamtlichen Vertreter bestätigen.

Dado y firmado hoy 17 de marzo de 1989
en D-6700 Ludwigshafen

Unterzeichnet heute am 17. März 1989
in D-6700 Ludwigshafen

BASF Aktiengesellschaft

Firma
ppa. Welzel

Unterschrift
ppa. Richters

04 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



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

C E R T I F I C A:

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

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

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

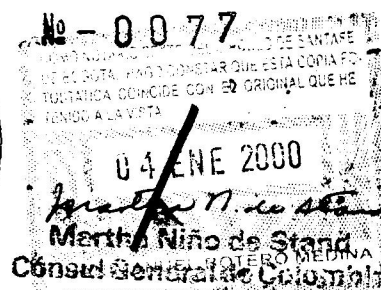
Frankfurt a. M 06 ABR 1989

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

Por \$ US. 6.- de la Ley E. E. U. N.



No - 0077



Die konsularische Legalisierung ist notwendig.

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

04 ENF 2000

TRADUCCION OFICIAL NO. 2056

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

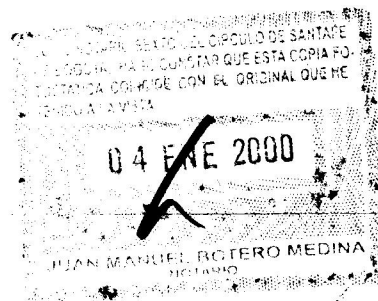
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, ERNESTO CAVELIER y EMILIO FERRERO, domiciliados en la Cra. 4 No. 72-35, Bogotá, el 17 de marzo de 1989, por la sociedad BASF Aktiengesellschaft, domiciliada en Ludwigshafen, RFA:)

Protocolo notarial No. 1407/89

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

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

A los doctores Welzel y Richters los conozco en persona.



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

Ludwigshafen am Rhein, 17 de marzo de 1989

(sello redondo:)

Dr. Siegfried Kohler

Fdo.: firma ilegible

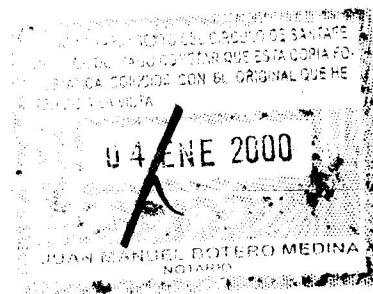
Notario de Ludwigshafen

Th. Walter

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

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

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



El Presidente del Tribunal Regional

Fdn.: firma ilegible (sello redondo:)

(Franz Serfas)

El Presidente del Tribunal Regional
de Frankenthal (Pfalz)

Nota: Derrechos 20,-- DM

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

Pagado impuesto de timbre US\$ 6,00

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

Bogotá, 26 de abril de 1989

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 M. Justicia

COMO NOTARIO PUBLICO DEL DPTO. DE BOGOTA
BOGOTA, D.C.
MAI. PUEBLO, 1989

Luz Arriaga de Herber

05 AGO. 1999

SANTAFE DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA
BLOMENDEZ
BARAJAS

04 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

881051599954

B C C 15
CORPORATIVA



DECLARACION Y PAGO DEL
IMPUESTO D
TIMBR
NACIONAL

16 013 01 000045 1

16 013 01 000045 1

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

REVISADO
SECCION DE NEGOCIOS GENERALES
SERVICIOS CONSULTAS
SECCION DE RELACIONES EXTERNAS

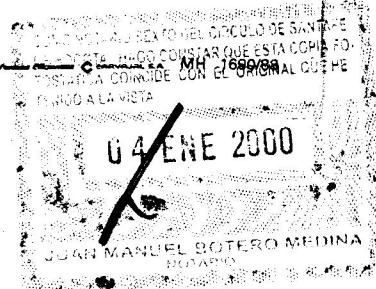
FIRMA	Responsable del pago
	Nombre
	C.C. No. 19301629

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

CONTRIBUYENTE

DEM-31-V-88

CON PAGO



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

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

TELEFAX (57) (1) 2368950

TELEX 45429 CAVE,CO
(23) 740 7372 CAVE UC

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

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

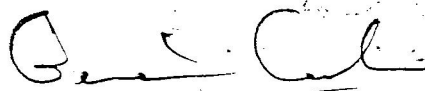
Poderdante: BASF AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 17-03-89

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER.

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

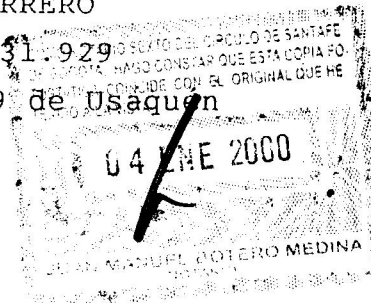
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

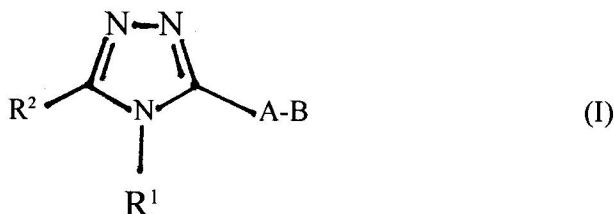
EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No.SOLICITUD: 0-1269 (51) INT.CL: A61K 31/41
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 2000-01-12 (71) SOLICITANTE:
BASF AKTIENGESSELLSCHAFT
(30) PRIORIDAD: SI
(31) No.DE SOLICITUD: 199 00 811.6 (72) INVENTOR(ES):
1- Dr. Dorothea STARCK
2- Dr. Hans Jörg TREIBER
3- Dr. Liliane UNGER
4- Dr. Barbara NEUMAN-SCHULTZ
5- Dr. Kai BLUMBLACH
6- Dr. Dietmar SCHÖBEL
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 12- I- 1999
(33) PAÍS: DE. (74) APODERADO: EMILIO FERRERO

(54) TÍTULO: COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

(57) RESUMEN: REIVINDICACION

1. Compuestos de triazol de la Fórmula general I:



en donde:

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

R² representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂R³R⁴ o un resto aromático seleccionado entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1,2,3 o 4 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el resto aromático uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ y fenilo, sustituido opcionalmente por uno o dos restos seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂, o halógeno;

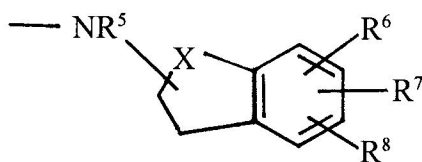
R³ y R⁴ representan independientemente uno de otro H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo;

A representa alqueno C₄-C₁₀ o alqueno C₃-C₁₀, que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, CONR³, COO, CO, cicloalquilo C₃-C₆ y un enlace doble o triple;

B significa un resto de la fórmula siguiente:

Continúa en la página siguiente.

90
87



en donde:

X Representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

R^5 representa H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido con halógeno, R^6, R^7 Y R^8 seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por OH, alquilo $\text{OC}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo; OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, SH, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $\text{NH SO}_2\text{R}^3$ y NR^3R^4 , así como también sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

9108
\$608.000
(2 Recibos)

NIT : 80017608

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 61,664
FECHA : NOVIEMBRE 9 DE 1999

***** CONSIGNACION *****

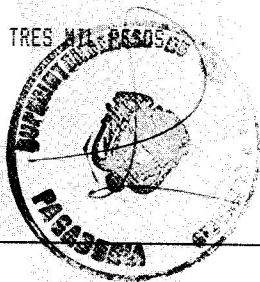
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	747294	09/11/1999	5,989,800.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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



9289

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT: 80011

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 1,028
FECHA : ENERO 6 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

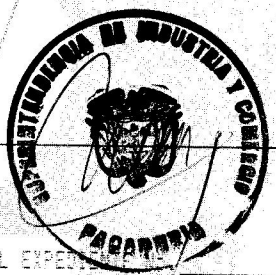
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VL. PAGO
CAVELIER ASOCADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	060481	06/01/2000	2,303,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	55,000.00
	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
	TOTAL :	\$ 55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE

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

90
73

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención

☐

Modelo de Utilidad

☐

☐ Nombre e identificación del solicitante

☐

☐ Nombre e identificación del inventor

☐

☐ Título o nombre de la invención

☐

☐ Descripción

☐

☐ Reivindicaciones

73

☐

☐ Resumen

77

☐

☒ Comprobante de pago

91 y 92

☐

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial

☐

☐ Nombre e identificación del solicitante

☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador

☒ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

☐ Representación gráfica

☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-01-1
480

EXPEDIENTE 00-001269

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

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

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

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

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

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

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

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

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

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

EXAMINADOR JURÍDICO DE PATENTES

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

92

F. 2000-01-
430

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º **EXAMEN DE FORMA**

RADICACIÓN N° 0-1269

CONCEPTO TÉCNICO N° 124 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 31/41

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

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

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., Enero 25/00

Ced 202010
EXAMINADOR TÉCNICO

9-
96

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 127

EXPEDIENTE N° 0-1269

IPC A61K 31/41

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

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

Revisar y corregir cada uno de los sustituyentes, ya que en las reivindicaciones 4 y 7 se establecen sustituyentes que no aparecen establecidos en la reivindicación 1. Por ejemplo, en la reivindicación 4 aparece el sustituyente "OH" para R^2 ; y en la reivindicación 7 para los radicales R^6 , R^7 y R^8 , se establece el sustituyente "CONR³R⁴".

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 10 debe modificarse.

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

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

Santa Fe de Bogotá D.C., 25 de enero de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód 202010

2000-02-4
430

EXPEDIENTE 00-001269
AUTO 0038

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

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

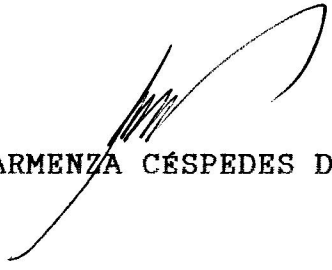
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles presente respuesta a las observaciones, complementé o aclare los antecedentes señalados en el examen de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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE.

Dado en Santafé de Bogotá, D.C., a los 01 FEB 2000.

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 03 FEB 2000 notificado por
anotación en estado de esta misma fecha 

VENCIMIENTO NOTIFICACIÓN ESTADO

SOLICITO PRÓRROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRÓRROGA