

QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

[Handwritten signature]

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

[Handwritten signature]

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-1265

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

1. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/41/31/4196

1. SOLICITANTE

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO

67056 LUDWIGSHAFEN , ALEMANIA.

4. APODERADO

EMILIO FERRERO

CODIGO No. 1092

2. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

2000 - 01 - 12

202038



00 1265

REGISTRO DE PATENTES
CARRERA 4 No. 72-35 Piso 4o.
BOGOTÁ, COLOMBIA
TEL: 281 11 11
FAX: 281 11 11
E-MAIL: rcb@rcb.gov.co

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

BOGOTÁ, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

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

Identificación

Dirección

Ciudad

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

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPUESTOS DE TRIAZOL Y SU UTILIZACION

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DE.
Convención de París.

12 de Enero de 1999

19900811.6

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 0361-801-173 -2
RCB/cip Id-2141

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 249/00

12 186 70

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.

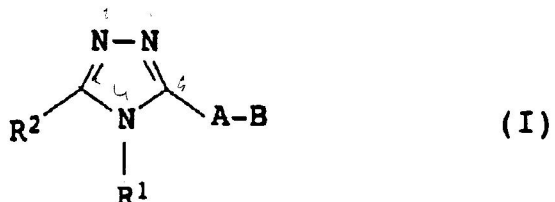
Recientemente se halló un tercer subtipo, a saber, el receptor D₃, que parece actuar como intermediario de algunos efectos de los medicamentos antipsicóticos y anti-Parkinson (J.C. Schwartz y col., "The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics", en Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, 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 D₂ de la dopamina (P. Sokoloff y col., "Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor", *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff y col., "Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics", *Nature* 347, 146 (1990)).

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

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



en donde:

- R¹ representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo;
- R² representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

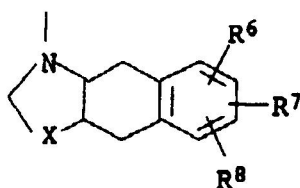
cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, CN, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, o un resto aromático, seleccionado entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar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

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

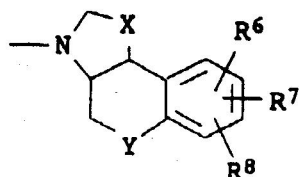
A representa alquileno C_4-C_{10} o alquileno C_3-C_{10} , que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, $CONR^3$, COO, CO, cicloalquilo C_3-C_6 y un enlace doble o triple;

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

5



(a)



(b)

en donde:

X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

Y representa CH_2 ó O;

R^6 , y R^7 son seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por halógeno; OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, 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 D₃ lleva a una mejora del cuadro de la enfermedad o a la curación de la enfermedad. Tales enfermedades son, por ej., enfermedades del sistema cardiocirculatorio, así como también de los riñones, enfermedades del sistema nervioso central, especialmente esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos neuróticos de estrés y somatoformes, psicosis, Parkinson, trastornos de la atención ("attention deficit disorders"), hiperactividad en niños, epilepsia, trastornos amnésicos y cognitivos, como deficiencia del aprendizaje y de la memoria ("impaired cognitive function"), estados de miedo, demencia, delirium, trastornos de la personalidad, trastornos del sueño (por ej., "restless legs syndrome"), trastornos de la vida sexual (impotencia en el hombre), trastornos de la alimentación y enfermedades de adicción. Además entran en consideración también para el tratamiento de la apoplejía.

Entre las enfermedades de adicción se cuentan también los trastornos psíquicos y los trastornos del comportamiento debidos al abuso de sustancias psicotrópicas, como medicamentos o drogas, así como también otras enfermedades de adicción, como por ejemplo, la adicción al juego ("impulse control disorders not elsewhere classified"). Sustancias que provocan adicción son, por ejemplo: opioides (por ej., morfina, heroína, codeína); cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal 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 C₃-C₆, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Alquileno 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.

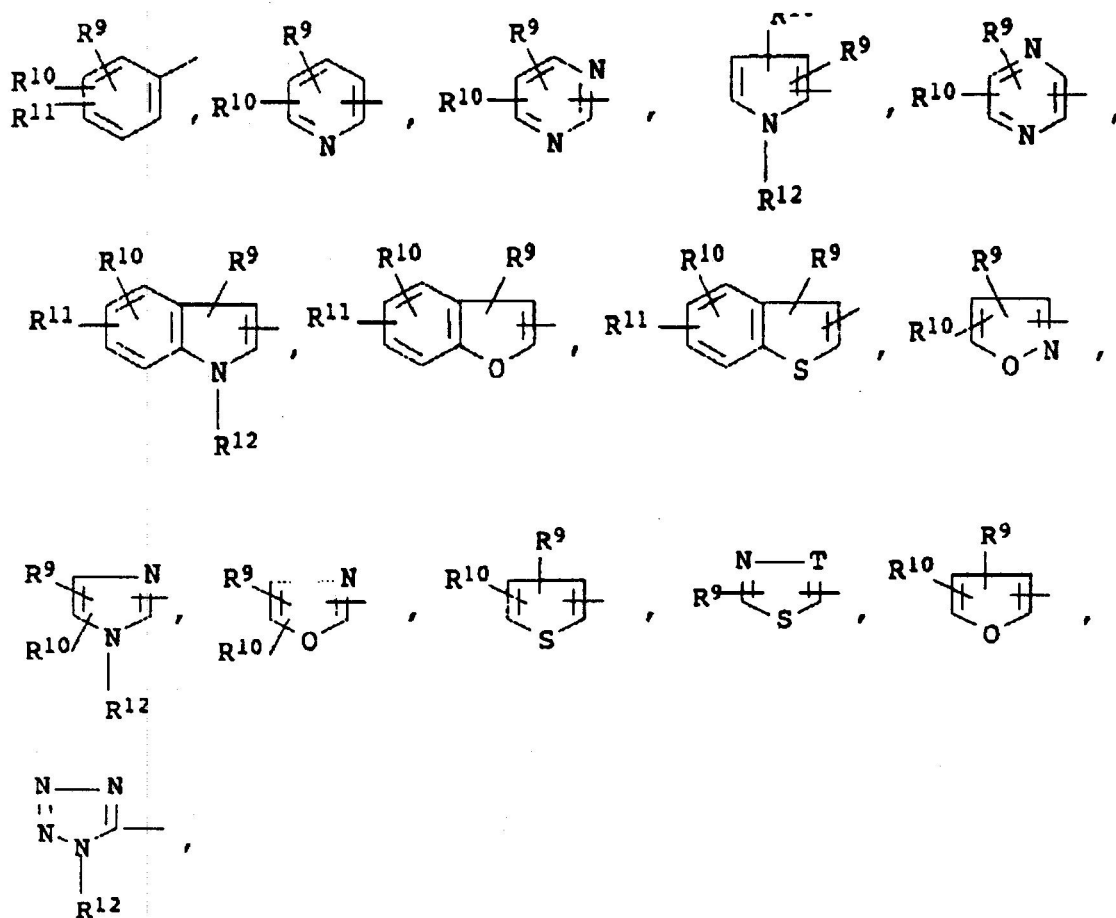
Cuando los grupos alquileno comprenden por lo menos uno de los grupos Z, los mismos pueden estar ordenados en la cadena alquileno en cualquier lugar o en la posición 1 o 2 del grupo A (visto desde el resto triazol). Los restos CONR² y COO están ordenados preferentemente de tal modo que el grupo carbonilo se encuentra mirando hacia el anillo triazol. Se prefieren especialmente los compuestos de la Fórmula I, en donde A representa alquileno -Z-C₃-C₆, especialmente un resto alquileno -Z-CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -Z-CH₂--CH₂-, -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂-, o un resto alquileno lineal -Z-C₇-C₁₀, en donde Z está ligado al anillo triazol. Z representa preferentemente CH₂, o y especialmente S. Más preferentemente A representa -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\langle \square \rangle-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{H}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

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

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

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



en donde:

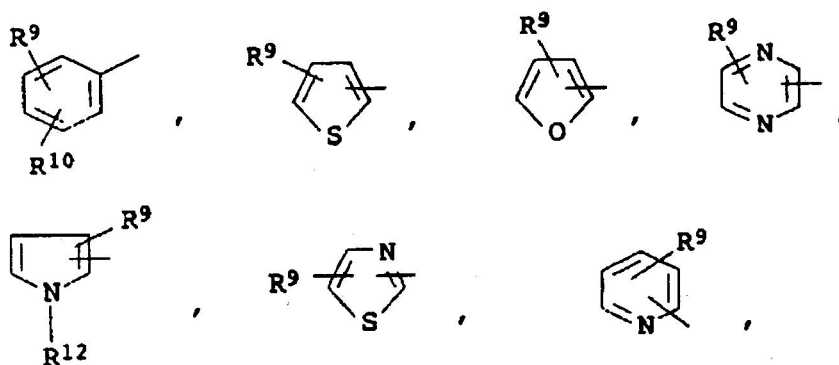
R^9 a R^{11} representan H o los sustituyentes del resto aromático arriba mencionados,

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

(R³ y R⁴ representan independientemente uno de otro H o alquilo C₁-C₆), 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.

X y/o Y representan preferentemente CH₂.

A representa preferentemente alquileo C₄-C₁₀, que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, COO, CO y un enlace doble.

Los restos R⁶ y R⁷ son seleccionados preferentemente e independientemente uno de otro entre H, alquilo C₁-C₆, OH, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ y CONR³R⁴. Más preferentemente el grupo fenilo condensado presenta uno o dos sustituyentes, es decir, uno o dos de los restos R⁶, R⁷ y R⁸ representan alquilo C₁-C₆, OH, halógeno, CN, SO₂NR³R⁴, NO₂ o CF₃.

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

R¹ representa H, alquilo C₁-C₆ o fenilo,

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

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

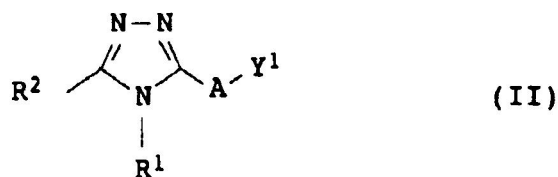
R⁶, y R⁷ son seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, SO₂NR³R⁴, CN, NO₂ y CF₃.

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):



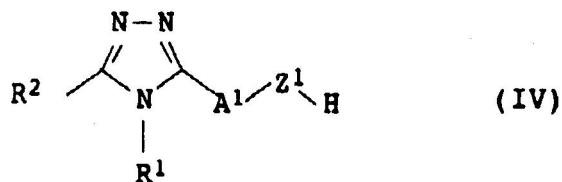
en donde Y^1 representa un grupo saliente usual, como por ejemplo, Hal, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, etc., con

un compuesto de la Fórmula general (III):



ó

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

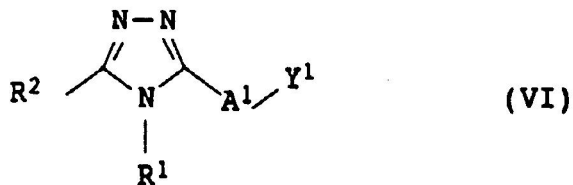


en donde Z^1 representa O o S y A^1 representa alquileo C_1-C_{10} o un enlace, con un compuesto de la Fórmula general (V):

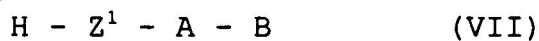


en donde Y^1 tiene el significado arriba indicado y A^2 representa alquileo C_2-C_{10} , en donde A^1 y A^2 juntos presentan 3 a 10 átomos de C y A^1 y/o A^2 comprenden opcionalmente por lo menos un grupo Z; ó

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



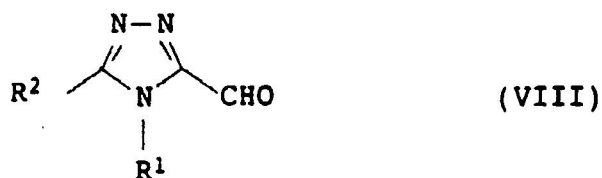
en donde Y^1 y A^1 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de la Fórmula general (VII):



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

d) se invierte la polaridad del compuesto de la Fórmula

general (VIII):



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

Albright, Tetrahedron, 1983, 39, 3207 ó

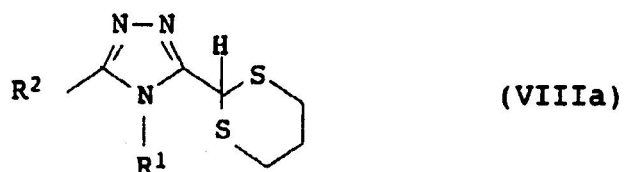
D. Seebach, Synthesis, 1969, 17 y 1979, 19 ó

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

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

Martin y col., Synthesis 1979, 633,

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

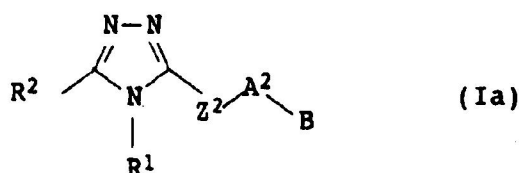


y a continuación se prolonga la cadena con compuestos de la Fórmula general (IX):



en donde Y^1 tiene el significado arriba indicado y A^3 representa alquileo C_3-C_9 , que puede contener un grupo Z,

obteniéndose después de desprotección o reducción, compuestos de la fórmula (Ia):



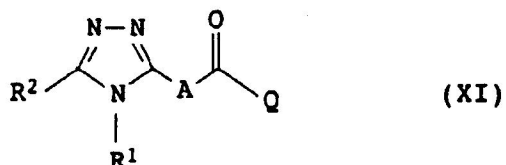
en donde Z^2 representa CO o un grupo metileno y Z^2 y A^2 presentan juntos 4 a 10 átomos de C, ó

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



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

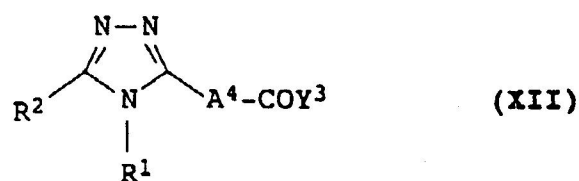
f) se transforma un compuesto de la Fórmula general (XI):



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

El procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula I, en donde A comprende el grupo COO o CONR³,

consiste en transformar un compuesto de la Fórmula general (XII):

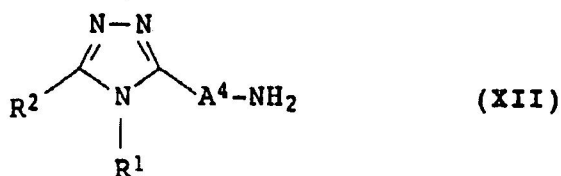


en donde Y^3 representa OH, alquilo OC_1-C_4 , Cl o junto con CO un grupo carboxilo activado, y A^4 representa alquileno C_0-C_9 , con un compuesto de la Fórmula (XIII):

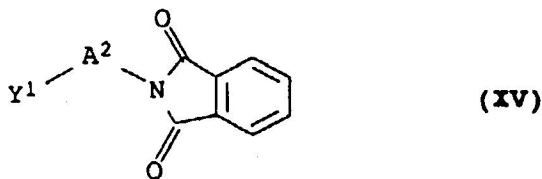


en donde Z^3 representa OH o NHR^3 .

Los compuestos del tipo (XIV):

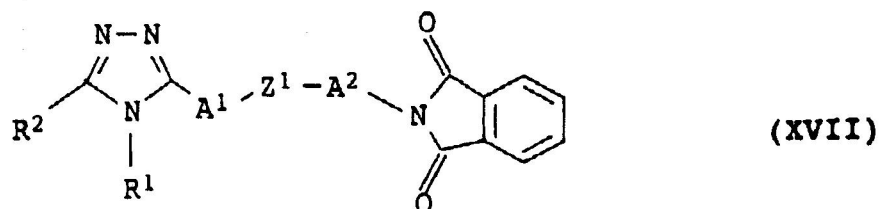


pueden ser sintetizados por alquilación de compuestos de la Fórmula (IV) con compuestos de la Fórmula general (XV):

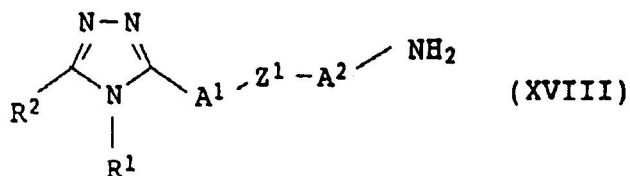


a compuestos de la Fórmula (XVI):

17



con hidracinólisis subsiguiente a compuestos del tipo (XVIII):



Los compuestos de la Fórmula general XVIII 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 generales B-H pueden ser preparados como se describe, por ej., en:

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

WO 97/47602, WO 920655 y WO 98/24791 y

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

Los compuestos del tipo de la Fórmula (IV) son conocidos o pueden ser preparados según procedimientos conocidos, como se describen, por ej., en A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, o

"The Chemistry of Heterocyclic Compounds", J. Wiley & Sons Inc. NY y la bibliografía allí mencionada, o en S. Kubota y col., Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 955 o Vosilevskii y col., Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. 1975, 23, 955.

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

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

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

Si se desea, se trabaja en presencia de un agente ligante de ácidos. Agentes ligantes de ácidos adecuados son bases inorgánicas, como carbonato de sodio o de potasio, hidrógeno carbonato de sodio o potasio, metilato de sodio,

etilato de sodio, hidruro de sodio o compuestos organometálicos, como compuestos de butillitio o de alquilmagnesio, o bases orgánicas, como trietilamina o piridina. Estas últimas pueden servir al mismo tiempo como solventes.

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

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

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

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

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

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

(cis/trans) 9-Bromo-3-(3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]indol

Síntesis de las sustancias de partida

1A Ester metílico del ácido (8-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-acético

Una solución de 13,5 g (60 mmoles) de 8-bromo-tetralona en 470 ml de THF se mezcló a -30°C bajo atmósfera de gas protector con 33 ml de diisopropilamina de litio 2M, se agitó y luego se agregó de a gotas una solución de 11 g (72 mmoles) de metilbromoacetato en 100 ml de THF. Después de 18 hs a temperatura ambiente se mezcló con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado a 0°C para su elaboración. Se eliminó el solvente al vacío, se tomó el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron; el residuo se purificó en cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno).

Rendimiento: 13,7 g (46 mmoles); 77% del teórico

$C_{13}H_{13}BrO_3$ (297,2) MS: 296/298 $[M^+]$

1B (cis/trans) 9-Brom-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-1,3,3a,4,5,9b-hexahidro-2H-benzo[e]indol-2-ona

Una solución de 0,9 g (3,6 mmoles) de 3-[4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propilamina y 0,7 g (2,4 mmoles) del compuesto precedente en 10 ml de THF/metanol = 1/1 fue mezclado a 0°C con 0,8 ml de ácido acético glacial (pH 4-5), luego con 0,2 mg (2,4 mmoles) de cianoborohiruro de sodio y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se mezcló con hidróxido de sodio al 20%, se concentró al vacío y se tomó el residuo en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró, purificando luego el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno con 3-5% de metanol).

Rendimiento: 0,6 g (1,1 mmoles); 47% del teórico.

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

$C_{24}H_{25}BrN_4OS$ (497,5)

1B Preparación del producto final

1,9 ml de una solución de borano-THF 1M se mezclaron enfriando con hielo y bajo gas protector con 560 mg (1,1 mmoles) del compuesto preparado en 1B y disuelto en 2 ml de

THF y se calentó a ebullición durante 1 hora. Después de finalizada la reacción se agregó 1 ml de ácido clorhídrico al 10%, se concentró, se tomó el residuo en agua, se alcalinizó, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó cromatográficamente (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno con 3-5% de metanol).

Rendimiento: 40 mg (0,1 mmol); 8% del teórico.

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

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{S}$ (482,9)

En forma en principio análoga se prepararon:

Ejemplo 2

(cis/trans) 7-tert-Butil-2-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]indol

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{S}$ (460,7)

MS: 461 [M^+]

Ejemplo 3

(cis/trans) 9-bromo-3-{3-[(4-metil-5-(tien-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]indol

Ejemplo 4

24

(cis/trans) 3-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)butil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]indol

De manera en principio análoga se pueden preparar:

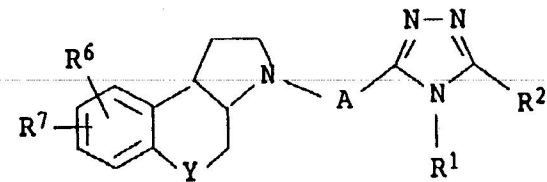


Tabla 1:

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
5	Et	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	H
6	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
7	Propilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
8	Fenilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
9	Etilo	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	7-tert-butilo	
10	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
11	Butilo	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
12	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
13	cicPropilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
14	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	CH ₂	7-tert-butilo	
15	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-fluor	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
16	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
17	Me	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
18	Propilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
19	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
20	Propilo	4-Metiltiazol-5-ilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metilo	
21	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	8-bromo	
22	Me	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	O	9-metilo	
23	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
24	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-tert-butilo	
25	Me	Oxadiazol-3-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
26	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
27	isoPropilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
28	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	8-fluor	
29	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
30	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
31	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
32	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
33	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
34	isoPropilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
35	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	7-tert-butilo	
36	Butilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
37	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
38	Hexilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
39	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₆ -	CH ₂	7-tert-butilo	
40	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	O	9-fluor	
41	Propilo	N-Metil-2-pirrolil-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
42	cicPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
43	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
44	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	O	H	
45	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
46	isoButilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-tert-butilo	
47	Etilo	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	O	H	
48	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
49	Me	Fenilo	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	7-tert-butilo	
50	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
51	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
52	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
53	Butilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
54	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₈ -	O	6-metoxi	
55	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
56	Etilo	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	
57	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	O	7-tert-butilo	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
58	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
59	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
60	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
61	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
62	Butilo	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
63	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	O	7-sulfonamido	
64	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
65	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₈ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
66	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
67	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	O	8-yodo	
68	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₈ -	O	8-trifluorometoxi	
69	isoPropilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
70	Butilo	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
71	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂	8-fluor	
72	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
73	Fenilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
74	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	O	H	
75	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₂	7-metilo	
76	cicPropilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
77	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
78	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
79	Et	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
80	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
81	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
82	Etilo	2-Tienilo	CO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
83	cicPropilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
84	Propilo	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	CH ₂	7-metilo	
85	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
86	Et	N-propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
87	Etilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
88	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
89	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metilo	
90	Propilo	2-Pirazinil-	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
91	Propilo	Piridin-3-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metilo	
92	Me	Oxadiazol-3-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
93	Butilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
94	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-metilo	
95	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	(CH ₂) ₄ -	O	9-metilo	
96	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
97	Me	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	
98	isoPropilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-trifluorometoxi	
99	Me	N-metil-3-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
100	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
101	isoButilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
102	Me	Fenilo	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	7-tert-butilo	
103	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
104	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
105	Etilo	Piridinil-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	O	8-fluor	
106	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
107	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₄ -	O	7-metilo	
108	Fenilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
109	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
110	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
111	Hexilo	3-Benztienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
112	cicPropilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
113	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
114	Me	Oxadiazol-3-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
115	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	7-sulfonamido	
116	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
117	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
118	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
119	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
120	Butilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
121	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
122	isoPropilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-sulfonamido	
123	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
124	cicPropilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
125	isoPropilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
126	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
127	Propilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
128	Propilo	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	O	7-metilo	
129	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
130	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₆ -	O	7-ciano	
131	Me	N-metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
132	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
133	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
134	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
135	Me	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
136	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	CH ₂	7-tert-butilo	
137	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	
138	Et	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
139	isoPropilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
140	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
141	Hexilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
142	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
143	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
144	Propilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
145	cicPropilo	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
146	Me	2-Me-4-Oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
147	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
148	Propilo	4-Metoxifenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
149	Me	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	O	H	
150	Me	2-Tienilo	O-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-tert-butilo	
151	Butilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
152	isoButilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
153	Hexilo	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
154	Fenilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
155	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	7-tert-butilo	
156	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
157	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
158	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
159	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
160	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₆ -	O	7-tert-butilo	
161	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
162	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
163	isoPropilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
164	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-tert-butilo	
165	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
166	Butilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
167	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
168	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-tert-butilo	
169	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
170	Me	N-metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-metilo	
171	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-tert-butilo	
172	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
173	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
174	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
175	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
176	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
177	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
178	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	O	H	
179	isoPropilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
180	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
181	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	8-bromo	
182	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
183	Propilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
184	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
185	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂	8-fluor	
186	Propilo	2-Tienilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	6-metoxi	
187	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
188	Propilo	3-Ciano-fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	CH ₂	7-metilo	
189	Propilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
190	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
191	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-sulfonamido	
192	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
193	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
194	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
195	Fenilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
196	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
197	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
198	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	7-sulfonamido	
199	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
200	cicPropilo	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
201	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
202	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
203	Propilo	3-Yodo-fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-trifluorometoxi	
204	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
205	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
206	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	O	7-tert-butilo	
207	cicPropilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
208	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
209	Fenilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
210	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-carboxamido	
211	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	7-tert-butilo	
212	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
213	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
214	Hexilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
215	isoPropilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
216	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
217	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
218	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
219	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
220	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	O	9-metilo	
221	isoPropilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
222	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
223	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
224	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
225	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	7-tert-butilo	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
226	Etilo	2-Tienilo	CO-(CH ₂) ₃ -	O	H	
227	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
228	isoPropilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-trifluorometoxi	
229	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
230	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
231	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
232	isoPropilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
233	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
234	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
235	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
236	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
237	Et	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
238	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
239	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
240	cicPropilo	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
241	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
242	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
243	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
244	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
245	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
246	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	O	7-tert-butilo	

68

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
247	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
248	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
249	Fenilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
250	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-tert-butilo	
251	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
252	Et	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-tert-butilo	
253	Fenilo	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
254	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
255	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
256	isoPropilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-trifluorometoxi	
257	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
258	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	O	7-metilo	
259	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-metoxi	8-metoxi
260	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
261	Fenilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
262	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₁₀ -	O	7-metilo	
263	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-fluor	
264	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
265	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₆ -	O	7-ciano	
266	Hexilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
267	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
268	Butilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
269	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
270	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metilo	
271	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
272	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
273	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-metoxi	8-metoxi
274	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	8-trifluorometoxi	
275	Fenilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
276	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
277	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
278	Butilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
279	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	7-tert-butilo	
280	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
281	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	8-fluor	
282	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
283	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
284	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
285	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
286	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
287	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₈ -	CH ₂	6-metoxi	
288	isoPropilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
289	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
290	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
291	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
292	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₆ -	CH ₂	7-ciano	
293	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
294	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
295	Me	4-Metoxifenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
296	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
297	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	CH ₂	7-tert-butilo	

* R⁷ significa hidrógeno, en tanto no se indique otro significado para R⁷.

En ésta y en las Tablas siguientes se utilizan las siguientes abreviaturas:

Me = Metilo

Et = Etilo

cicPropilo = Ciclopropilo

De manera en principio análoga se pueden preparar:

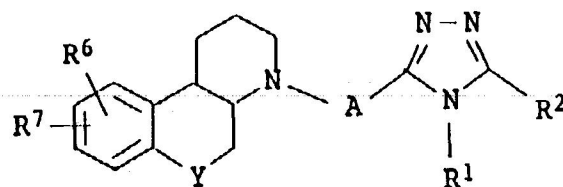


Tabla 2:

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
298	Me	N-metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	10-metilo	H
299	Etilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
300	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
301	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
302	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
303	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
304	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	8-metoxi
305	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₆ -	O	8-tert-butilo	
306	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	8-tert-butilo	
307	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
308	Me	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
309	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
310	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
311	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
312	Propilo	4-Metoxifenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
313	Propilo	N-Metil-2-pirrolil-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
314	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
315	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
316	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
317	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
318	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
319	Fenilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
320	Butilo	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
321	Fenilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
322	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
323	Propilo	3-Ciano-fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	CH ₂	8-metilo	
324	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
325	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
326	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	10-metilo	
327	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
328	Butilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	
329	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₆ -	O	8-ciano	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
330	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
331	Butilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
332	Propilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
333	isoPropilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
334	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
335	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
336	Et	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
337	Fenilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
338	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	(CH ₂) ₄ -	O	10-metilo	
339	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
340	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
341	Et	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
342	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
343	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-tert-butilo	
344	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
345	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
346	Propilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
347	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
348	isoPropilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
349	Butilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
350	Etilo	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	O	H	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
351	Propilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
352	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
353	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
354	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-metoxi	9-metoxi
355	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	O	8-metilo	
356	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
357	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
358	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
359	isoPropilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
360	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	8-tert-butilo	
361	Propilo	2-Pirazinil-	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
362	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
363	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
364	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
365	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-tert-butilo	
366	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
367	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
368	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	9-metilo	
369	isoPropilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
370	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
371	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	O	H	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
372	Fenilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
373	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₆ -	CH ₂	8-ciano	
374	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
375	Hexilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
376	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
377	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
378	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
379	Etilo	Piridin-3-il-	S CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	O	8-tert-butilo	
380	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
381	Etilo	Fenilo	S CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	CH ₂	8-tert-butilo	
382	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₈ -	O	9-trifluorometoxi	
383	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
384	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₄ -	O	8-metilo	
385	Butilo	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
386	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
387	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
388	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
389	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
390	Me	Fenilo	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	8-tert-butilo	
391	Me	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	O	10-metilo	
392	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
393	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
394	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
395	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
396	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
397	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
398	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
399	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
400	Me	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	O	H	
401	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
402	Butilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
403	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
404	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
405	isoButilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
406	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
407	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	9-trifluorometoxi	
408	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
409	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-tert-butilo	
410	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	9-fluor	
411	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
412	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
413	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
414	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-tert-butilo	
415	Etilo	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	
416	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
417	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₈ -	CH ₂	7-metoxi	
418	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
419	Me	Fenilo	S-CH ₂ -(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	9-bromo	
420	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₁₀ -	O	8-metilo	
421	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
422	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-metoxi	9-metoxi
423	Butilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
424	isoPropilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	9-trifluorometoxi	
425	isoPropilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
426	Butilo	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
427	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₈ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
428	cicPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
429	Me	Fenilo	CO-CH ₂ -(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	8-tert-butilo	
430	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
431	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-metilo	
432	Me	Fenilo	CO-CH ₂ -(=CH ₂)-CH ₂	O	8-tert-butilo	
433	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
434	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
435	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂	8-tert-butilo	
436	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
437	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
438	isoPropilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-sulfonamido	
439	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	O	8-tert-butilo	
440	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
441	Me	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
442	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
443	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
444	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
445	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
446	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
447	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
448	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	10-fluor	
449	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
450	isoPropilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
451	Etilo	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	8-tert-butilo	
452	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
453	isoPropilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
454	cicPropilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
455	isoPropilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
456	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
457	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
458	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
459	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	O	9-yodo	
460	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
461	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ --	O	9-fluor	
462	Propilo	4-Metiltiazol-5-ilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-metilo	
463	Fenilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
464	Hexilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
465	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₆ -	CH ₂	8-tert-butilo	
466	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
467	cicPropilo	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
468	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	O	8-sulfonamido	
469	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
470	isoPropilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	9-trifluorometoxi	
471	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
472	Etilo	2-Tienilo	CO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
473	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
474	Propilo	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	O	8-metilo	
475	isoPropilo	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	9-trifluorometoxi	
476	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
477	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
478	cicPropilo	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
479	Et	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
480	isoButilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-tert-butilo	
481	Hexilo	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
482	Propilo	2-Tienilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metoxi	
483	Fenilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
484	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	O	9-fluor	
485	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
486	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
487	Butilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
488	Etilo	2-Tienilo	CO-(CH ₂) ₃ -	O	H	
489	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
490	isoPropilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
491	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
492	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂	9-fluor	
493	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	8-tert-butilo	
494	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	O	H	
495	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₂	8-metilo	
496	Butilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
497	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₆ -	O	8-ciano	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
498	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
499	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
500	isoPropilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
501	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
502	Fenilo	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
503	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
504	Fenilo	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
505	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
506	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
507	Pentilo	Fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	O	H	
508	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
509	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
510	Me	4-Metoxifenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
511	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
512	Fenilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
513	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-tert-butilo	
514	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	O	H	
515	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
516	cicPropilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
517	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
518	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	

52

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
519	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	9-bromo	
520	Me	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
521	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
522	Propilo	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	CH ₂	8-metilo	
523	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
524	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
525	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
526	Propilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
527	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
528	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
529	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	
530	isoPropilo	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	
531	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	8-sulfonamido	
532	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
533	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
534	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-metilo	
535	Propilo	3-Br-Piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
536	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
537	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₈ -	O	7-metoxi	
538	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
539	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
540	Hexilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
541	Me	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
542	cicPropilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
543	cicPropilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
544	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-tert-butilo	
545	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂	CH ₂	8-tert-butilo	
546	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
547	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-carboxamido	
548	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
549	Propilo	Piridin-3-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-metilo	
550	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-sulfonamido	
551	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
552	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
553	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
554	cicPropilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
555	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
556	Hexilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
557	isoButilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
558	Et	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
559	cicPropilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
560	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
561	Me	2-Tienilo	O-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-tert-butilo	
562	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
563	Butilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
564	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
665	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
566	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
567	Fenilo	3-Benztienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
568	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
569	Et	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
570	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
571	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
572	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
573	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
574	Hexilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
575	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
576	Et	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
577	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	
578	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
579	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	O	10-fluor	
580	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂	9-fluor	
581	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	O	10-metilo	

	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ⁷ *
582	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
583	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	8-sulfonamido	
584	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-tert-butilo	H
585	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
586	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
587	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
588	cicPropilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
589	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
590	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	O	8-tert-butilo	
591	Propilo	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluorometoxi	

*R⁷ significa hidrógeno, si no se indica otro significado para R⁷.

De manera en principio análoga se pueden preparar:

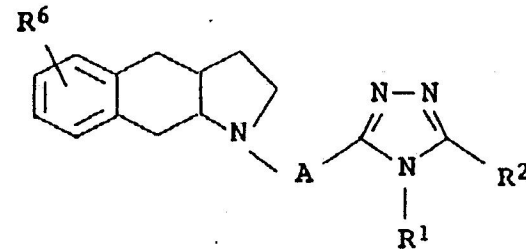


Tabla 3:

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
592	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
593	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-nitro
594	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	6-metoxi
595	Me	Amino	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-tert-butilo
596	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
597	Propilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro
598	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
599	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	6-metoxi
600	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro
601	isoPropilo	2-Tienilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	H
602	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro

	R ¹	R ²	A	R ⁶
603	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
604	Butilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
605	cicPropilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	6-metilo
606	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
607	Fenilo	3-Benzienil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
608	Propilo	2-Tienilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	6-metoxi
609	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	6-metilo
610	Propilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	6-metilo
611	isoPropilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	6-metilo
612	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
613	Me	4-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	7-tert-butilo
614	Me	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	7-tert-butilo
615	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
616	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
617	Etilo	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
618	Me	Fenilo	(CH ₂) ₈ -	H
619	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
620	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	H
621	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano
622	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo
623	Me	Piridin-4-il-	O-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo

	R ¹	R ²	A	R ⁶
624	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-ciano
625	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
626	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
627	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-ciano
628	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro
629	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano
630	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
631	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
632	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
633	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-tert-butilo
634	isoPropilo	3-Ciano-fenilo	O-(CH ₂) ₈ -	7-tert-butilo
635	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro
636	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
637	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano
638	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
639	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
640	Fenilo	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-tert-butilo
641	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	6-metilo
642	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
643	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro
644	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo

	R ¹	R ²	A	R ⁶
645	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	H
646	cicPropilo	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	6-metilo
647	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	6-cloro
648	isoPropilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
649	Butilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	6-metilo
650	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano
651	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	H
652	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-tert-butilo
653	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
654	Butilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metilo
655	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	7-tert-butilo
656	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₉ -	7-nitro
657	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano

De manera en principio análoga se pueden preparar:

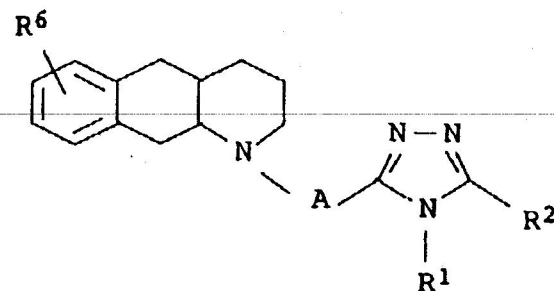


Tabla 4:

Ej.	R ¹	R ²	A	R ⁶
658	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
659	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
660	Me	Amino	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-tert-butilo
661	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₉ -	8-nitro
662	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
663	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	8-ciano
664	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro
665	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₄ -	H
666	Etilo	Fenilo	(CH ₂) ₈ -	H
667	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	8-nitro
668	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilo

	R ¹	R ²	A	R ⁶	
669	Me	Piridin-4-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -		
670	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂		
671	Me	Piridin-4-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂		
672	Propilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -		
673	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -		
674	Propilo	2-Tienilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂		
675	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -		
676	Butilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -		
677	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -		
678	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -		
679	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -		
680	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -		
681	isoPropilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -		
682	Butilo	Oxadiazol-3-ilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -		
683	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -		
684	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -		
685	Me	3-Br-Piridin-5-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -		
686	Propilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -		
687	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -		
688	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -		
689	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -		

	R ¹	R ²	A	R ⁶
690	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	7-metoxi
691	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
692	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	H
693	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-ciano
694	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
695	Me	4-Metiltiazol-5-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
696	Fenilo	3-Benzienil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
697	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	H
698	isoPropilo	Fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	7-metilo
699	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-ciano
700	Fenilo	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₈ -	8-tert-butilo
701	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	8-tert-butilo
702	isoPropilo	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
703	Fenilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
704	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
705	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
706	Me	N-Propil-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
707	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro
708	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
709	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	H
710	cicPropilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-metilo

	R ¹	R ²	A	R ⁶
711	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-nitro
712	cicPropilo	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-metilo
713	Me	4-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	8-tert-butilo
714	Etilo	4-Metiltiazol-5-ilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-ciano
715	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂	H
716	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
717	isoPropilo	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
718	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro
719	Butilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-metilo
720	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-metilo
721	isoPropilo	2-Tienilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	H
722	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-tert-butilo
723	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro

63

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 1
- 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.

Para el compuesto del Ejemplo 1 el valor K_i para la ligadura al receptor D_3 es $K_i = 50$ nM.

2) Prueba de ligadura a D_2

Cultivo de células

Las células HEK-293 con receptores D_2A 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 CO_2 a 37°C.

La preparación celular para estudios de ligadura se realizó por tripsinización (0,05% de solución de tripsina) durante 3-5 minutos a temperatura ambiente. Luego se centrifugaron las células a 250 g durante 10 minutos y se

trataron durante 30 minutos a 4°C con tampón de lisis (5 mM de Tris-HCl, 10% de glicerol, pH 7,4). Después de centrifugación a 250 g durante 10 minutos se guardó el residuo a -20°C hasta su uso.

Pruebas de ligadura del receptor

Receptor D₂ de dopamina "low affinity state" con ¹²⁵I-Spiperon (81 TBq/mmoles, Du Pont de Nemours, Dreieich).

Las mezclas (1 ml) estaban compuestas por 1 x 10⁵ células en tampón de incubación (50 mM de Tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de MgCl₂ y 2 mM de CaCl₂, pH 7,4 con HCl) y 0,1 nM de ¹²⁵I-Spiperon (ligadura total) o complementariamente 1 µM de haloperidol (ligadura inespecífica) o sustancia de prueba.

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

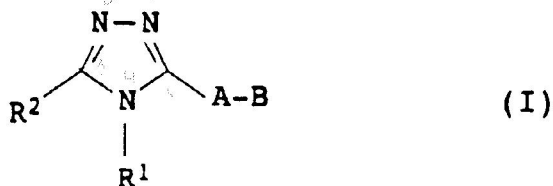
La evaluación se realizó como bajo a).

La determinación de los valores K_i se realizó por análisis de regresión no lineal con el programa LIGAND o por cálculo de los valores CI₅₀ con ayuda de la fórmula de Cheng y Prusoff.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de triazol de la Fórmula general I:



en donde:

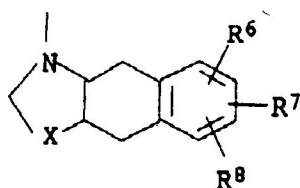
- R¹ representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo;
- R² representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo; alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, o un resto aromático, seleccionado entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el resto aromático uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo 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 C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NR^3R^4 , CN, CF_3 , CHF_2 o halógeno;

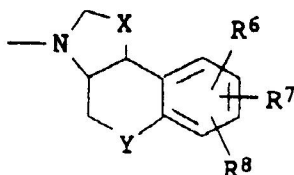
R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro H, alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC_1-C_6 , halógeno o fenilo, o fenilo;

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

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



(a)



(b)

X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

Y representa CH_2 u O;

R^6 y R^7 son seleccionados independientemente uno de otro entre H; alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por halógeno; OH, alcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ y $CONR^3R^4$;

así como también sus sales con ácidos fisiológicamente

compatibles.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula I, en donde X y/o Y representan $-CH_2-$.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 de la Fórmula I, en donde A representa alquileno C_4-C_{10} o alquileno C_3-C_{10} , que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, COO, CO, un enlace doble o triple y cicloalquilo C_3-C_6 .

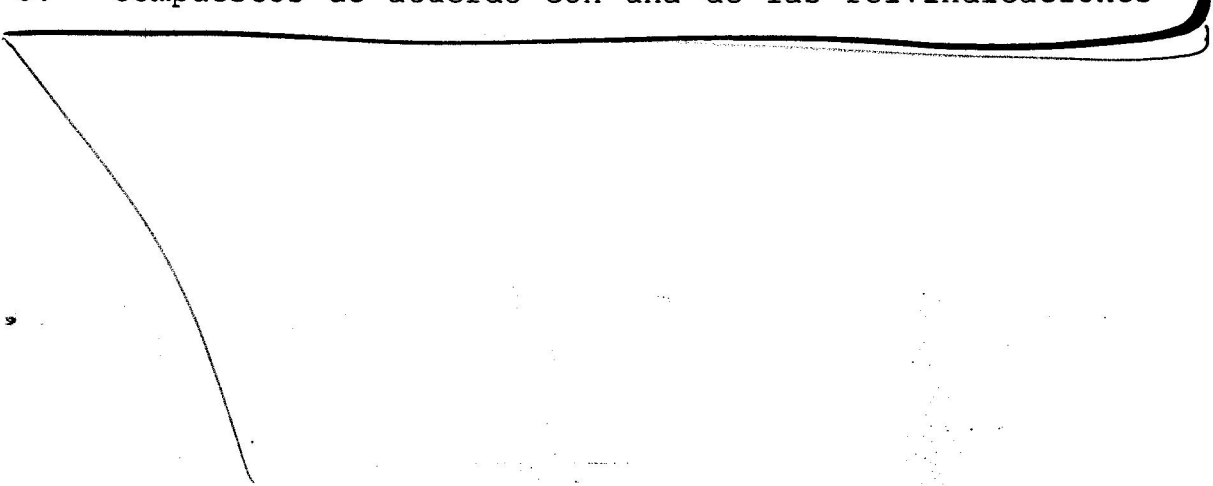
4. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde A representa alquileno C_4-C_{10} o alquileno C_3-C_{10} que comprende por lo menos un grupo Z, seleccionado entre O, S, un enlace doble y ciclohexilo.

5. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^2 representa un resto aromático, no sustituido o que presenta uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , OH, alcoxi C_1-C_6 , fenilo, CN y halógeno.

6. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo.

7. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes de la Fórmula I, en donde R^1 representa H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 .

8. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones



precedentes de la Fórmula I, en donde R^6 y R^7 independientemente uno de otro son seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , OH, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ y $CONR^3R^4$.

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

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

R^2 representa H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo,

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

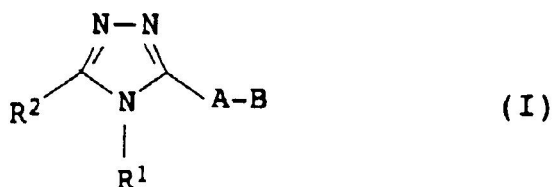
R^6 y R^7 son seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $SO_2NR^3R^4$, CN, NO_2 y CF_3 .

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

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

RESUMEN

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



en donde:

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

ELIER
ABOGADOS
ED. C/O SISAI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

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

domiciliado(s) en Ludwigshafen, República
Federal de Alemania

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

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

Dado y firmado hoy 17 de marzo de 1989

en D-6700 Ludwigshafen

BASF Aktiengesellschaft

Firma
ppa. Welzel

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

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

Ich (wir) unten Unterzeichnender (de)
BASF Aktiengesellschaft

wohnhaft in Ludwigshafen, Republica Federal
de Alemania

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

Ausserdem, und unter dieselben Regeln, wir verleihen den genannten Rechtsanwälte die Vollmacht, und um den Schutz meines (unseres) industriellen Eigentum zu erhalten, und gegen den unlauteren Wettbewerb; zu dessem 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 Vertragslizenzen; 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.

Unterzeichnet heute am 17. März 1989

in D-6700 Ludwigshafen

Unterschrift
ppa. Richters

U 4 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 APR 1989

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

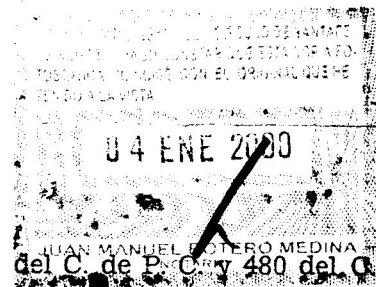
Por \$ US. 6.- de la Ley E. E. U. K.



Nº - 0077

04 ENE 2000

Martha Nino de Stank
Cónsul General de Colombia



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.

77

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 1969

(sello redondo;)

Dr. Siegfried Kohler

Fdo.: firma ilegible

Notario de Ludwigshafen

Th. Walter

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

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

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

LUZ ARRIAGA DE HEGER
TRADUCCIONES E INTERPRETACIONES
Quedación No. 59 y Minjusticia



79

(Franz Serfas)

Nota: Derrechos 20.-- DM

Pagado impuesto de timbre US\$ 6,00

Bogotá, 26 de abril de 1989

Regulación No. 599 Ministerio

CCMO RPT. A SERVO DO PIA
EDGOTL R-
MADE, PUEBLO, IN

De Herbe

Luz Arriaga de Herber

05 AGO. 1999

SANTAFE DE BUENOS

NOTARY PUBLIC

**SLOMENDEZ
BARBAS**

☒ DELEGADO
☒ VOTANTE
☐ JENIO

04 ENE 2080

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
JURISDICCION



DECLARACION Y PAGO DEL
IMPUESTO D
TIMBR
NACIONAL

16 013 01 000045 1

16 013 01 000045 1

DATOS GENERALES	1 Administración de Impuestos de: BOGOTA		Código 03	2 Teléfono 2120100
	3 Documento de identificación (marque X) C.C. ó T.I. ☐ NIT. ☒ No. 860041367		4 Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres). CAVELIER ABOGADOS	
	5 C.C. ó T.I. ☒ NIT. ☐ No. 19'301.629		6 Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres). FORERO ROCHA JAIME	
	7 Dirección (de la persona o entidad identificada en la casilla 4) Cra. 4a. No. 72-35		Municipio BOGOTA	Departamento CUNDINAMARCA
	8 Relación de 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		9 Número documentos timbrados. 1	

REVISADO
SECCION DE NEGOCIOS GENERALES
AGENCIAS CONSULARES
SECCION DE RELACIONES EXTERIORES

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

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

CONTRIBUYENTE

CON PAGO
NOTARIO
JUAN CARLOS BOTERO MEDINA
04 ENE 2000

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª, No. 72-35

BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

TELEFAX (57) (1) 2368850

TELEX: 45439 CAVE, CO

(23) 740 7375 CAVE UC

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

BOGOTÁ, 17 DE MARZO DE 1989
MANUEL BOTERO MEDINA
2000

2e-780-2

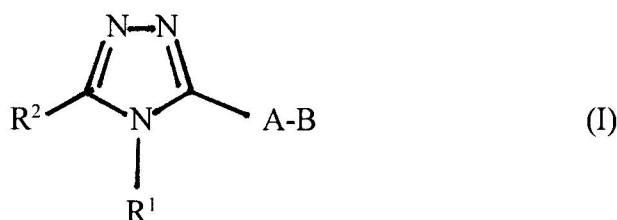
EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No.SOLICITUD: 0-1265 (51) INT.CL.: A61K 31/41
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 2000-01-12 (71) SOLICITANTE:
BASF AKTIENGESELLSCHAFT
(30) PRIORIDAD: SI
(31) No.DE SOLICITUD: 199 00 811.6 (72) INVENTOR(ES):
1- Dr. Dorothea STARCK
2- Dr. Hans Jörg TREIBER
3- Dr. Liliane UNGER
4- Dr. Barbara NEUMANN-SCHULTZ
5- Dr. Kai BLUMBACH
6- Dr. Dietmar SCHÖBEL
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 12- 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;

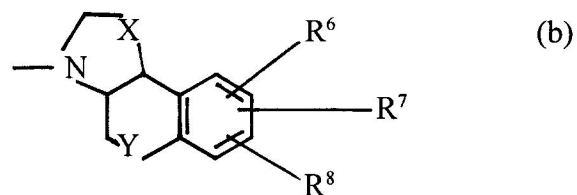
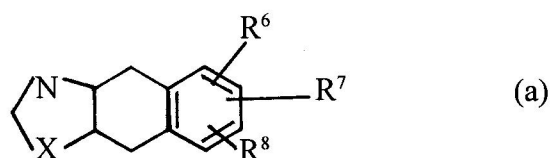
R² representa H, alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ o un resto aromático, seleccionado entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros con 1,2,3 o 4 heteroátomos, seleccionados independientemente uno de otro entre O, N y S, pudiendo presentar el resto aromático uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente uno de otro entre alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente por OH, alquilo OC₁-C₆, halógeno o fenilo, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo 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 alquilenos C₄-C₁₀ o alquilenos 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 las fórmulas (a) o (b) siguientes:

Continúa página siguiente.



X representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

Y representa CH_2 u O;

R^6 y R^7 son seleccionados independientemente uno de otro entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido por halógeno ; OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo opcionalmente sustituido por amino, mono o di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno o fenilo; OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, halógeno; CN, NO_2 , SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$;

así como tambien sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles.

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

\$608.000.00 87
84



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800273087-9

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 68,351
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 1999

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	728036	13/12/1999	47,899,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 30017300

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 1,026
FECHA : ENERO 6 DE 2000

***** DONACION A C.I.V. *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-R	940451	08/01/2000	2,303,000.00

***** D O N D E P A G O *****

CANT. RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	9º 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

86
87

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☐

Modelo de Utilidad ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor
- ☐ Título o nombre de la invención
- ☐ Descripción
- ☐ Relvindicaciones
- ☐ Resumen
- ☒ Comprobante de pago

69
73
87

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

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-B
435

EXPEDIENTE 00-001265

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

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

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

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

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

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

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

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

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

EXAMINADOR JURÍDICO DE PATENTES

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

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA2000-0
430

EXPEDIENTE N° 01265

CONCEPTO TÉCNICO N° 112

IPC: 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 21/00

Cód 202010
EXAMINADOR TÉCNICO

89
92

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1/ 2

EXPEDIENTE Nº 0-1265

IPC A61K 31/41

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

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

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

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

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

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

Santa Fe de Bogotá D.C., 21 de enero de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód 202010

2000-01-27
430

EXPEDIENTE 00-001265
AUTO 0040

LA JEFE DE LA DIVISI3N 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.

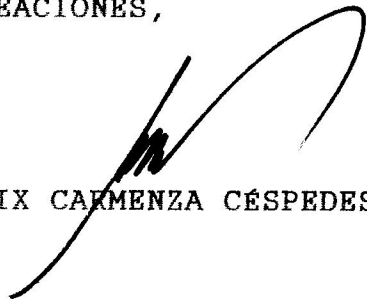
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiértese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles presente respuesta a las observaciones, complemento o aclare los antecedentes señalados en el examen de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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE.

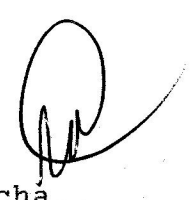
Dado en Santafé de Bogotá, D.C., a los 25 ENE. 2000.

LA JEFE DE LA DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 27 ENE 2000
anotación en estado de esta misma fecha.

 notificado por

VENCIMIENTO NOTIFICACI3N ESTADO

SOLICITO PR3RROGA TERMINO SI / NO /

VENCIMIENTO TERMINO PR3RROGA /