

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. August 2004 (19.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/069830 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 403/12**,
401/12, A61K 31/41, A61P 25/00 // (C07D 403/12,
249:00, 207:00) (C07D 401/12, 249:00, 211:00)

Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5, 67373
Dudenhofen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001072

(74) **Anwalt: POHL, Michael**; Reitstötter, Kinzebach & Part-
ner (GbR), Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Februar 2004 (05.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 04 870.7 6. Februar 2003 (06.02.2003) DE

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **ABBOTT GMBH & CO. KG** [DE/DE];
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **STARCK, Dorothea**
[DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Strasse 31, 67059 Lud-
wigshafen (DE). **TREIBER, Hans-Jörg** [DE/DE];
Sperberweg 1, 68782 Brühl (DE). **ZIERKE, Thomas**
[DE/DE]; Akazienstrasse 12, 67459 Böhl-Iggelheim (DE).
KETTSCHAU, Georg [DE/DE]; Mendelstrasse 41, 13187
Berlin (DE). **GENESTE, Hervé** [FR/DE]; Rehbachstrasse
42, 67141 Neuhausen (DE). **HAUPT, Andreas** [DE/DE];
Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen (DE). **UNGER,**
Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, 67065 Ludwigshafen
(DE). **BLUMBACH, Kai** [DE/DE]; Hebelstrasse 8, 79585
Steinen (DE). **SCHÖBEL, Dietmar** [DE/DE]; Weiss-
buchenweg 9, 68167 Mannheim (DE). **TESCHENDORE,**

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

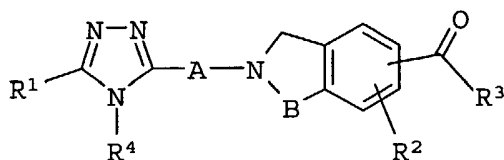
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** TRIAZOLE COMPOUNDS AND THE THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) **Bezeichnung:** TRIAZOLVERBINDUNGEN UND IHRE THERAPEUTISCHE VERWENDUNG



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to
triazole compounds of general formula (I),
wherein A, B, R¹, R², R³ and R⁴ have the
meaning cited in claim 1. The invention also
relates to a pharmaceutical agent containing
at least one compound of general formula
(I) in addition to the use of the compound

(I) for producing a pharmaceutical agent for treating illnesses, responding to the effects of dopamine-D₃-receptor antagonists or
dopamine-D₃-receptor agonists, especially for treating disorders in the central nervous system.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A, B, R¹, R²,
R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Die Erfindung betrifft auch ein pharmazeutisches Mittel, ent-
haltend wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) sowie die Verwendung der Verbindungen (I) zur Herstellung eines
pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten
bzw. -agonisten ansprechen, insbesondere zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.

WO 2004/069830 A1

Triazolverbindungen und ihre therapeutische Verwendung

Beschreibung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen und ihre therapeutische Verwendung. Die Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen geeignet, die auf die Modulation des Dopamin-D₃-Rezeptors ansprechen.

10 Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin. Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Störungen im dopaminergen Transmittersystem resultieren in Erkrankungen des zentralen Nervensystems,
15 zu denen z. B. Schizophrenie, Depression oder Parkinson-Krankheit zählen. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert,
20 nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren. In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika und Anti-Parkinsonmittel zu vermitteln scheint (J.C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, Seiten 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514 N. Joyce "Dopamine
25 D₃-Receptors as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs" Pharmacology and Therapeutics, 2001, 90, S. 231-259).

Mittlerweile teilt man die Dopamin-Rezeptoren in zwei Familien ein, einerseits die D₂-Gruppe, bestehend aus D₂-, D₃- und D₄-Rezeptoren, andererseits die D₁-Gruppe, bestehend aus D₁- und D₅-Rezeptoren. Während D₁- und D₂-Rezeptoren weit verbreitet sind,
30 scheinen D₃-Rezeptoren hingegen regioselektiv exprimiert zu werden. So findet man diese Rezeptoren vorzugsweise im limbischen System, den Projektionsbereichen des mesolimbischen Dopaminsystems, vor allem im Nucleus accumbens, aber auch in anderen Bereichen, wie der Amygdala. Wegen dieser vergleichsweise regioselektiven Expression gelten

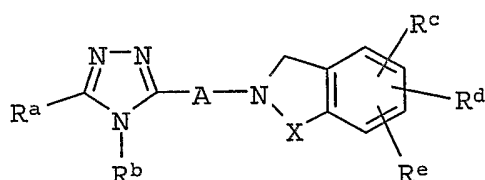
2

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

Triazolverbindungen mit Dopamin-D₃-Rezeptoraffinität sind aus der DE 4425144, der WO 97/25324 und der WO 99/02503 bekannt.

10

Weiterhin sind aus der WO 00/42036 Triazolverbindungen der allgemeinen Formel



bekannt, worin

A für C₄-C₁₀-Alkylen oder für C₃-C₁₀-Alkylen, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, NR', CONR', COO, CO, C₃-C₆-Cycloalkylen und einer Doppel- oder Dreifachbindung, steht, wobei R' z.B. für H oder C₁-C₆-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch OH, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist,

15

X für CH₂ oder CH₂-CH₂ steht

R^a unter anderem ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heteroaromatischer Rest sein kann,

20

R^b H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Phenyl bedeutet;

25

R^c, R^d und R^e unabhängig voneinander für H, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, OH, Alkoxy, Trifluormethoxy, OSO₂CF₃, SH, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Halogen, CN, NO₂, CO₂R', SO₂R', SO₂NR'R'', CONR'R'', NHSO₂R', NR'R'', einen carbocyclischen 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten aromatischen oder nichtaromatischen Ring

oder einen heterocyclischen 5- oder 6-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten aromatischen oder nichtaromatischen Ring stehen, wobei R' die zuvor genannten Bedeutungen besitzt, R'' die für R' genannten Bedeutungen aufweist oder R' und R'' gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Stickstoffheterocyclus bilden.

5

Die aus der WO 00/42036 bekannten Triazolverbindungen weisen eine hohe Affinität gegenüber Dopamin-D₃-Rezeptoren bei einer gleichzeitig hohen Selektivität gegenüber anderen Dopamin-Rezeptoren auf.

10

Es ist wünschenswert, über selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden zu verfügen, die zudem eine hohe Bioverfügbarkeit, sowie eine hohe Zerebralverfügbarkeit, aufweisen. Verbindungen mit hoher Bioverfügbarkeit weisen den Vorteil auf, dass eine gegebene Schwellenkonzentration des Arzneimittels am Wirkort mit einer niedrigeren oral zu verabreichenden Dosis erreicht werden kann. Zudem wird bei Verabreichung einer gegebenen Dosis

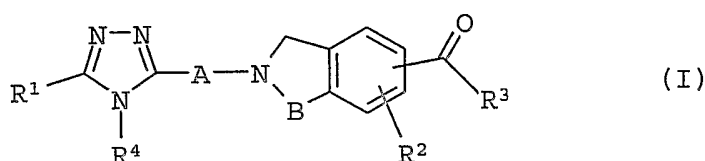
15

eine höhere Konzentration des Arzneimittels am Wirkort erreicht.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die als selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden wirken. Die Verbindungen sollten zudem eine hohe Bioverfügbarkeit, sowie eine hohe Zerebralverfügbarkeit aufweisen.

20

Diese Aufgabe wird überraschenderweise gelöst durch Triazolverbindungen der allgemeinen Formel I:



worin

25

A für C₄-C₁₀-Alkylen oder für C₃-C₁₀-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, NR⁵, CONR⁵, COO und CO, wobei Alkylen auch eine C₃-C₆-Cycloalkylengruppe und/oder eine Doppel- oder Dreifachbindung aufweisen kann,

30

B für CH₂ oder CH₂-CH₂ steht;

R¹ für einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, wobei der aromatische Rest einen oder mehrere, z.B. 1, 2 oder 3 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituiert ist, Halogen, CN, OR⁶, COOR⁶, NR⁷R⁸, NO₂, SR⁹, SO₂R⁹, SO₂NR⁷R⁸, COR¹⁰, und Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NR⁷R⁸, CN, CF₃, CHF₂ oder Halogen, wobei Phenyl und der heteroaromatische Rest auch mit einem 5 oder 6-gliedrigen, aromatischen oder nichtaromatischen Carbocyclus kondensiert sein kann;

R² H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Halogen oder Phenyl substituiert ist, OH, C₁-C₆-Alkoxy, OCF₃, OCHF₂, OSO₂CF₃, SH, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Halogen, CN oder NO₂, bedeutet;

R³ für C₂-C₁₀-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, das durch C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits einen, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Halogen, CN, OR⁶, COOR⁶, NR⁷R⁸, NO₂, SR⁹, SO₂R⁹, SO₂NR⁷R⁸, COR¹⁰ und Halogen, aufweisen kann, für C₃-C₆-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituiert ist, oder für einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1, 2, oder 3 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, wobei der aromatische Rest einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CN, COOR⁶, NR⁷R⁸, NO₂, SO₂R⁹, SO₂NR⁷R⁸, COR¹⁰, CF₃, CHF₂ oder Halogen, wobei R³ auch für Methyl stehen kann, wenn R¹ für einen von Phenyl verschiedenen, insbesondere für einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest steht;

5

R^4 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl, oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl steht;

5 R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, Phenyl oder eine Gruppe COR^{11} steht;

R^6 bis R^{10} unabhängig voneinander für H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist, C_1 - C_6 -Halogenalkyl oder Phenyl, stehen, wobei
10 R^8 auch eine Gruppe COR^{11} bedeuten kann, worin R^{11} eine der für R^4 genannten Bedeutungen aufweist;

R^7 mit R^8 auch gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus bilden kann, der ein Heteroatom, ausgewählt unter O, S, N und NR^{12} als
15 Ringglied aufweisen kann, wobei R^{12} für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,

und durch die physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind selektive Dopamin- D_3 -
20 Rezeptorliganden. Sie eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen, die auf eine Beeinflussung, d. h. Modulation von derartigen Liganden ansprechen. Beispiele für derartige Erkrankungen sind Störungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere affektive Störungen, neurotische Störungen, Belastungs- und somatoforme Störungen und Psychosen, speziell Schizophrenie und Depression, und weiterhin Nieren-
25 funktionsstörungen, insbesondere solche, die durch Diabetes mellitus hervorgerufen werden (siehe WO 00/67847).

Gegenstand der Erfindung sind daher die Verbindungen I und ihre Verwendung zur
Behandlung derartiger Erkrankungen, bzw. zur Herstellung eines Medikamentes zur Be-
30 handlung derartiger Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein pharmazeutisches Mittel (= Medikament), enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel I, gegebenenfalls in Form eines physiolo-

gisch verträglichen Salzes von I, und gegebenenfalls einen oder mehrere physiologisch verträgliche Träger und/oder Hilfsstoffe.

Erfindungsgemäß verwendet man zur Behandlung der vorstehend genannten Indikationen wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit den eingangs genannten Bedeutungen. Sofern die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen, können auch Enantiomerengemische, insbesondere Racemate, Diastereomerengemische, Tautomerengemische, vorzugsweise jedoch die jeweiligen im Wesentlichen reinen Enantiomere, Diastereomere und Tautomere eingesetzt werden.

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

C_n - C_m -Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit n bis m Kohlenstoffatomen, z.B. 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 2-Pentyl, Neopentyl n-Hexyl und dergleichen.

Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen oder Phenyl. Im Falle eines Halogensubstituenten kann die Alkylgruppe insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Halogenatome umfassen, die sich an einem oder mehreren C-Atomen befinden können, vorzugsweise in α - oder ω -Position. Derartige Gruppen werden im Folgenden auch als Halogenalkyl bezeichnet. Bevorzugtes Halogenalkyl ist Fluoralkyl oder Fluorchloralkyl insbesondere CF_3 , CHF_2 , CF_2Cl , CH_2F , CH_2CF_3 .

Im Falle von Hydroxy substituiertem Alkyl weist die Alkylgruppe insbesondere eine Hydroxy-Gruppe auf wie z.B. Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxy-

prop-1-yl, 1-Hydroxyprop-2-yl, 2-Hydroxybut-1-yl, 3-Hydroxybut-1-yl, 4-Hydroxybut-1-yl, 1-Hydroxybut-2-yl, 1-Hydroxybut-3-yl, 2-Hydroxybut-3-yl, 1-Hydroxy-2-methylprop-3-yl, 2-Hydroxy-2-methylprop-3-yl oder 2-Hydroxymethylprop-2-yl, insbesondere 2-Hydroxyethyl.

- 5 Im Falle von Alkoxy substituiertem Alkyl weist die Alkylgruppe insbesondere einen Alkoxy-substituenten auf. Diese Reste werden, abhängig von der Anzahl der Kohlenstoffatome auch als C_n - C_m -Alkoxy- C_n - C_m -alkyl bezeichnet und stehen z.B. für Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 1-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, 1-Ethoxyethyl, n-Propoxymethyl, Isopropoxymethyl, n-Butoxymethyl, (1-Methylpropoxy)methyl, (2-Methylpropoxy)methyl,
- 10 $CH_2-OC(CH_3)_3$, 2-(Methoxy)ethyl, 2-(Ethoxy)ethyl, 2-(n-Propoxy)ethyl, 2-(1-Methylethoxy)ethyl, 2-(n-Butoxy)ethyl, 2-(1-Methylpropoxy)ethyl, 2-(2-Methylpropoxy)ethyl, 2-(1,1-Dimethylethoxy)ethyl, 2-(Methoxy)propyl, 2-(Ethoxy)propyl, 2-(n-Propoxy)propyl, 2-(1-Methylethoxy)propyl, 2-(n-Butoxy)propyl, 2-(1-Methylpropoxy)propyl, 2-(2-Methylpropoxy)propyl, 2-(1,1-Dimethylethoxy)propyl, 3-(Methoxy)propyl, 3-(Ethoxy)propyl,
- 15 3-(n-Propoxy)propyl, 3-(1-Methylethoxy)propyl, 3-(n-Butoxy)propyl, 3-(1-Methylpropoxy)propyl, 3-(2-Methylpropoxy)propyl, 3-(1,1-Dimethylethoxy)propyl, 2-(Methoxy)butyl, 2-(Ethoxy)butyl, 2-(n-Propoxy)butyl, 2-(1-Methylethoxy)butyl, 2-(n-Butoxy)butyl, 2-(1-Methylpropoxy)butyl, 2-(2-Methylpropoxy)butyl, 2-(1,1-Dimethylethoxy)butyl, 3-(Methoxy)butyl, 3-(Ethoxy)butyl, 3-(n-Propoxy)butyl, 3-(1-Methylethoxy)-
- 20 butyl, 3-(n-Butoxy)butyl, 3-(1-Methylpropoxy)butyl, 3-(2-Methylpropoxy)butyl, 3-(1,1-Dimethylethoxy)butyl, 4-(Methoxy)butyl, 4-(Ethoxy)butyl, 4-(n-Propoxy)butyl, 4-(1-Methylethoxy)butyl, 4-(n-Butoxy)butyl, 4-(1-Methylpropoxy)butyl, 4-(2-Methylpropoxy)butyl oder 4-(1,1-Dimethylethoxy)butyl, vorzugsweise Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl, 2-(Methoxy)propyl, 2-(Ethoxy)propyl oder 3-(Methoxy)propyl, 3-(Ethoxy)propyl.
- 25

Cycloalkyl steht insbesondere für C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

- 30 Der Begriff „Alkylen“ umfasst grundsätzlich geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 3 bis 10 und besonders bevorzugt 3 bis 8 Kohlenstoffatomen wie Prop-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen, But-1,3-ylen, But-1,4-ylen, 2-Methylprop-1,3-ylen, Pent-1,2-ylen, Pent-1,3-ylen, Pent-1,4-ylen, Pent-1,5-ylen, Pent-2,3-ylen, Pent-2,4-ylen, 1-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,4-ylen, Hex-1,3-ylen, Hex-2,4-ylen, Hex-1,4-ylen, Hex-

1,5-ylen, Hex-1,6-ylen und dergleichen. C₀-Alkylen steht für eine Einfachbindung, C₁-Alkylen für Methylen und C₂-Alkylen für 1,1-Ethylen oder 1,2-Ethylen.

„5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Reste“, die 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome aufweisen, die ausgewählt sind unter O, S und N, umfassen insbesondere Heterocyclen mit 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatomen, Heterocyclen mit 1 Sauerstoff oder 1 Schwefelatom, Heterocyclen mit 1 Sauerstoff und 1 oder 2 Stickstoffatomen sowie Heterocyclen mit 1 Schwefelatom und 1 oder 2 Stickstoffatomen. Hierzu zählen vor allem Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furanyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl und Triazolyl. Diese können an den Stickstoffatomen sowie an den Kohlenstoffatomen 1, 2 oder 3 der bei R¹ genannten Substituenten aufweisen. Sofern einer der Substituenten Hydroxy ist, können die Reste auch in einer tautomeren Form mit Carbonylgruppe vorliegen. Beispiele für 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Reste, die einen anellierten Carbocyclus aufweisen, bzw. mit diesem kondensiert sind, umfassen Benzofuranyl, Benzthienyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzopyrazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, sowie entsprechende teilhydrierte Gruppen.

Beispiele für Phenyl, das einen kondensierten Carbocyclus aufweist, sind vor allem Naphthyl, 5,6,7,8-Tetrahydronapht-(1,2,3 oder 4)-yl, Indanyl und Indenyl.

In Zusammenhang mit der Gruppe A befinden sich die beiden Bindungsstellen der Alkylkette vorzugsweise nicht an dem gleichen Atom sondern bilden, gegebenenfalls zusammen mit der wenigstens einen Gruppe Z, eine wenigstens drei- und vorzugsweise wenigstens viergliedrige Kette, die den Triazolring von dem Stickstoffatome des (teil)gesättigten Stickstoffheterocyclus vorzugsweise durch mindestens 5 Bindungen voneinander trennt. Wenn A keine Gruppe Z aufweist, umfasst A 4 bis 10 Kohlenstoffatome, insbesondere 4 bis 8 Kohlenstoffatome. Die Kette zwischen dem Triazolring und der Gruppe B weist dann mindestens vier Kohlenstoffatome auf. Wenn A wenigstens eine der genannten Gruppen Z aufweist, umfasst A 3 bis 10 Kohlenstoffatome, insbesondere 3 bis 8 Kohlenstoffatome. Außerdem können die gesättigte Bindungen in Alkylen durch ungesättigte Bindungen (Alkenylen; Alkinylen) ersetzt sein. So können sich geradkettige oder verzweigte ungesättigte Reste ergeben, deren Anzahl und Anordnung der Kohlenstoffatome derjenigen der zuvor genannten Alkylenreste entspricht, wobei jedoch eine oder mehrere Einfachbindungen

durch entsprechende ungesättigte Doppel- bzw. Dreifachbindungen ersetzt sind. Außerdem kann Alkylen eine C₃-C₆-Cycloalkandiylgruppe, z.B. cis- oder trans-Cyclopropan-1,2-diyl, cis- oder trans-Cyclobutan-1,2-diyl, cis- oder trans-Cyclopentan-1,2-diyl, cis- oder trans-Cyclopentan-1,3-diyl, cis- oder trans-Cyclohexan-1,2-diyl, cis- oder trans-Cyclohexan-1,3-diyl, cis- oder trans-Cyclohexan-1,4-diyl, aufweisen.

Wenn die Alkylengruppe in A wenigstens eine der Gruppen Z umfasst, kann diese in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder vorzugsweise in Position 1 oder 2 der Gruppe A (vom Triazolring her gesehen) angeordnet sein. Insbesondere befindet sich Z in der Position 1, d.h. Z ist an den Triazolring gebunden. Die Reste COO und CONR⁵ sind dabei vorzugsweise so angeordnet, dass die Carbonylgruppe an den Triazolring gebunden ist.

Im Hinblick auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden weisen die Variablen A, B, R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander vorzugsweise die nachstehend angegebenen Bedeutungen auf:

A steht für C₄-C₁₀-Alkylen oder Z-C₃-C₁₀-Alkylen, wobei Z an den Triazol-Ring gebunden ist und Alkylen eine Doppelbindung aufweisen kann. Z weist hierin die vorstehend genannten Bedeutungen auf und ist insbesondere ausgewählt unter O, S, COO, NR⁵ und CO und speziell unter O und S. Vorzugsweise trennt A den Triazolring von dem Stickstoffatome des (teil)gesättigten Stickstoffheterocyclus durch mindestens 5 Bindungen bzw. 4 Kettenglieder. Insbesondere steht A für Z-CH₂CH₂CH₂, Z-CH₂CH₂CH₂CH₂, Z-CH₂CH=CHCH₂, Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂, Z-CH₂C(=CH₂)CH₂, Z-CH₂CH(CH₃)CH₂, (CH₂)₄, (CH₂)₅, CH₂CH₂CH=CHCH₂, CH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂, CH₂CH₂C(=CH₂)CH₂ oder CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂. In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I steht A für S-C₃-C₁₀-Alkylen.

B steht für CH₂CH₂.

R¹ steht in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung für Phenyl, das unsubstituiert ist oder einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, OR⁹, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₄-Fluoralkyl, Phenyl, CN und Halogen und/oder mit einem 6-gliedrigen, aromatischen Carbocyclus kondensiert sein kann, insbesondere für unsubstituiertes Phenyl oder 4-Fluorphenyl. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform steht R¹ für einen 5- oder 6-gliedrigen

bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Rest (= Hetaryl), der 1, 2 oder 3 Heteroatome, ausgewählt unter N, O und S aufweisen kann und der einen kondensierten Benzolring aufweisen kann. Der heteroaromatische Rest kann in der oben genannten Weise substituiert sein. Bevorzugte Substituenten an R^1 sind CN, C_1 - C_4 -Alkyl, OR^9 , Halogen, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, und Phenyl, insbesondere CN, CH_3 , OH, OCH_3 , CHF_2 , CF_3 , Halogen, Phenyl und tert.-Butyl. Insbesondere ist R^1 unsubstituiert oder weist einen oder zwei der zuvor als bevorzugt genannten Substituenten auf, z.B. eine Methylgruppe, eine oder zwei Methoxygruppen. Insbesondere steht R^1 für gegebenenfalls substituiertes Pyrrolyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Benzothienyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Pyridyl oder Pyrazinyl, besonders bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes 2- oder 3-Pyrrolyl oder gegebenenfalls substituiertes 2- oder 3-Thienyl. Hierunter bevorzugt sind Verbindungen I, worin R^1 für Pyrrol-2-yl, 1-(C_1 - C_4 -Alkyl)pyrrol-2-yl, 1-(C_1 - C_4 -Alkyl)pyrrol-3-yl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Benzothien-2-yl, Benzothiazol-2-yl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyridinyl, 3-Pyridinyl, 4-Pyridinyl oder 2-Pyrazinyl, insbesondere für 1-(C_1 - C_4 -Alkyl)pyrrol-2-yl, 1-(C_1 - C_4 -Alkyl)pyrrol-3-yl, 2-Thienyl oder 3-Thienyl steht. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für Pyrrolyl, insbesondere 2-Pyrrolyl, das unsubstituiert ist oder vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten ausgewählt unter C_1 - C_4 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl aufweist, wobei insbesondere ein Substituent am Stickstoff angeordnet ist. Hierunter besonders bevorzugt sind Verbindungen I mit R^1 = 1-Methylpyrrol-2-yl. In einer anderen besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^1 für Phenyl, das gegebenenfalls einen der vorgenannten Gruppen und insbesondere ein Halogenatom als Substituenten trägt. In dieser Ausführungsform steht R^1 insbesondere für Phenyl oder p-Fluorphenyl.

R^2 steht vorzugsweise für Wasserstoff.

R^3 steht für C_2 - C_{10} -Alkyl, insbesondere C_2 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl, wobei Benzyl oder Phenyl am Phenylring unsubstituiert oder in der vorgenannten Weise substituiert sein können, z.B. einen oder zwei Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, CN, NO_2 , CF_3 , CHF_2 oder Halogen. Besonders bevorzugt steht R^3 für C_2 - C_4 -Alkyl, insbesondere Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl, tert.-Butyl, weiterhin für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder für Phenyl, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, CF_3 , CHF_2 oder Halogen

substituiert sein kann. Wenn R^1 für gegebenenfalls substituiertes Hetaryl steht, dann sind auch solche Verbindungen bevorzugt, in denen R^3 für Methyl steht. Ganz besonders bevorzugt steht R^3 für C_2 - C_4 -Alkyl.

- 5 R^4 ist vorzugsweise von Wasserstoff verschieden und steht insbesondere für C_1 - C_4 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, besonders bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl und speziell für Methyl.

10 Im Hinblick auf ihre Verwendung sind solche Verbindungen der Formel I besonders bevorzugt, worin die Variablen A, B, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gemeinsam die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Unter den Verbindung der Formel I sind weiterhin solche Verbindungen bevorzugt, in denen die Gruppe $-C(O)R^3$ in der 3-Position (meta-Position) zur Bindungsstelle von B angeordnet ist. Sofern B für CH_2CH_2 steht, ist dies die 7-Position der 1,2,3,4-Tetrahydro-
15 isochinolineinheit. Sofern B für CH_2 steht, ist dies die 6-Position der 1,3-Dihydro-isoindoleinheit.

In Gruppen NR^5 steht R^5 vorzugsweise für H, C_1 - C_4 -Alkyl, phenylsubstituiertes C_1 - C_4 -Alkyl oder COR^{11} . Insbesondere bevorzugt steht NR^5 für NH, NCH_3 , $NCOCH_3$ oder NCH_2 -
20 Phenyl.

In Substituenten OR^6 steht R^6 vorzugsweise für H, C_1 - C_4 -Alkyl, CF_3 , CHF_2 oder Phenyl. Insbesondere bevorzugt steht OR^6 für Methoxy, Trifluormethoxy oder Phenoxy.

25 In Substituenten $COOR^6$ steht R^6 für H oder C_1 - C_4 -Alkyl. Insbesondere bevorzugt steht $COOR^6$ für C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl.

30 In Substituenten $CONR^7R^8$ steht R^7 vorzugsweise für H oder C_1 - C_4 -Alkyl und R^8 vorzugsweise für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder COR^{11} . Insbesondere bevorzugt steht $CONR^7R^8$ für $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$ oder $CONHCOCH_3$.

In Substituenten NR^7R^8 steht R^7 vorzugsweise für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder phenylsubstituiertes C_1 - C_4 -Alkyl und R^8 für H, C_1 - C_4 -Alkyl oder COR^{11} . Insbesondere bevorzugt steht NR^7R^8 für

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NH-Benzyl oder NHCOCH₃.

In Substituenten SO₂NR⁷R⁸ steht R⁷ vorzugsweise für H oder C₁-C₄-Alkyl und R⁸ vorzugsweise für H, C₁-C₄-Alkyl oder COR¹¹. Insbesondere bevorzugt steht SO₂NR⁷R⁸ für Sulfa-

5

moyl.
In Substituenten SR⁹ steht R⁹ vorzugsweise für Alkyl. Insbesondere bevorzugt steht SR⁹ für Thiomethyl.

10

In Substituenten SO₂R⁹ steht R⁹ vorzugsweise für H oder C₁-C₄-Alkyl. Insbesondere bevorzugt steht SO₂R⁹ für Methylsulfonyl.

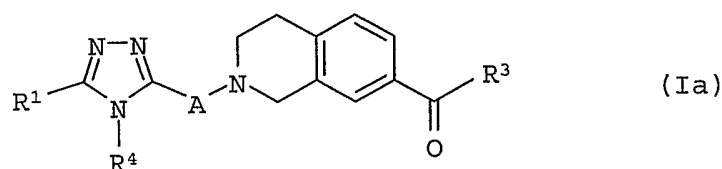
In Substituenten COR¹⁰ steht R¹⁰ vorzugsweise für H, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl. Insbesondere bevorzugt steht COR¹⁰ für Formyl, Acetyl oder Benzoyl.

15

In Substituenten COR¹¹ steht R¹¹ vorzugsweise für H, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl. Insbesondere bevorzugt steht COR¹¹ für Formyl, Acetyl oder Benzoyl.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

20



worin A, R¹, R³ und R⁴ die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen, d.h. Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie zuvor definiert, in denen B für eine CH₂-CH₂-Einheit steht, R² Wasserstoff bedeutet und der Rest C(O)R³ in der 7-Position angeordnet ist. Hinsichtlich

25

der bevorzugten Bedeutungen für R¹, R³, R⁴ und A gilt das zuvor gesagte.

Insbesondere steht A für C₄-C₁₀-Alkylen oder Z-C₃-C₁₀-Alkylen, wobei Z an den Triazol-Ring gebunden ist und Alkylen eine Doppelbindung aufweisen kann. Z weist hierin die vorstehend genannten Bedeutungen auf und ist insbesondere ausgewählt unter O, S, COO, NR⁵ und CO und speziell unter O und S. Vorzugsweise trennt A den Triazolring von dem Stickstoffatome des (teil)gesättigten Stickstoffheterocyclus durch mindestens 5 Bindungen

30

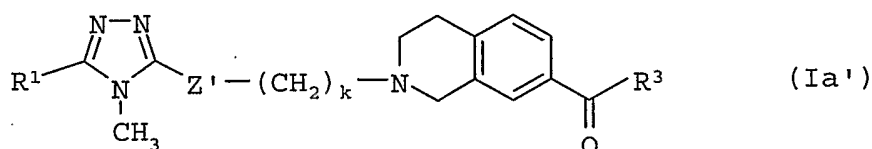
bzw. 4 Kettenglieder. Insbesondere steht A für Z-CH₂CH₂CH₂, Z-CH₂CH₂CH₂CH₂, Z-CH₂CH=CHCH₂, Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂, Z-CH₂C(=CH₂)CH₂, Z-CH₂CH(CH₃)CH₂, (CH₂)₄, (CH₂)₅, CH₂CH₂CH=CHCH₂, CH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂, CH₂CH₂C(=CH₂)CH₂ oder CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂. In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I steht A für S-C₃-C₁₀-Alkylen.

Insbesondere steht R¹ in Formel Ia für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Benzothienyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Pyridyl und Pyrazinyl, besonders bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes 2- oder 3-Pyrrolyl oder gegebenenfalls substituiertes 2- oder 3-Thienyl. Hierunter bevorzugt sind Verbindungen I, worin R¹ für Pyrrol-2-yl, 1-(C₁-C₄-Alkyl)pyrrol-2-yl, 1-(C₁-C₄-Alkyl)pyrrol-3-yl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Benzothien-2-yl, Benzothiazol-2-yl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyridinyl, 3-Pyridinyl, 4-Pyridinyl oder 2-Pyrazinyl insbesondere für 1-(C₁-C₄-Alkyl)pyrrol-2-yl, 1-(C₁-C₄-Alkyl)pyrrol-3-yl, 2-Thienyl oder 3-Thienyl steht. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform steht R¹ für Pyrrolyl, insbesondere 2-Pyrrolyl, das unsubstituiert ist oder vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl aufweist, wobei insbesondere ein Substituent am Stickstoff angeordnet ist. Hierunter besonders bevorzugt sind Verbindungen I mit R¹ = 1-Methylpyrrol-2-yl. In einer anderen besonders bevorzugten Ausführungsform steht R¹ für Phenyl, das gegebenenfalls einen der vorgenannten Gruppen und insbesondere ein Halogenatom als Substituenten trägt. In dieser Ausführungsform steht R¹ insbesondere für Phenyl oder p-Fluorphenyl.

In Formel Ia steht R³ insbesondere für C₂-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl, wobei Benzyl oder Phenyl am Phenylring unsubstituiert oder in der vorgenannten Weise substituiert sein können, z.B. einen oder zwei Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CN, NO₂, CF₃, CHF₂ oder Halogen. Besonders bevorzugt steht R³ für C₂-C₄-Alkyl, insbesondere Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl, tert.-Butyl, weiterhin Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, CHF₂ oder Halogen substituiert sein kann. Wenn R¹ für gegebenenfalls substituiertes Hetaryl steht, dann sind auch solche Verbindungen bevorzugt, in denen R³ für Methyl steht. Ganz besonders bevorzugt steht R³ für C₂-C₄-Alkyl.

In Formel Ia steht R^4 vorzugsweise für einen von Wasserstoff verschiedenen Rest und insbesondere für C_1 - C_4 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl, insbesondere für C_1 - C_4 -Alkyl und speziell für Methyl.

5 Unter den Verbindungen der Formel Ia sind insbesondere Verbindungen der Formel Ia'



bevorzugt, worin R^1 und R^3 die zuvor angegebenen, insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen, k für 3 oder 4 und Z' für O, CH_2 oder insbesondere für S stehen.

10 Hierunter sind insbesondere solche Verbindungen der Formel Ia' bevorzugt, worin R^1 und R^3 alleine oder besonders bevorzugt in Kombination die folgenden Bedeutungen aufweisen:

15 R^1 Phenyl, 4-Fluorphenyl, Pyrrol-2-yl, 1-Methylpyrrol-2-yl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Benzothien-2-yl, 2-Furyl, 3-Furyl, Benzothiazol-2-yl, 2-Pyridinyl, 3-Pyridinyl, 4-Pyridinyl oder 2-Pyrazinyl. Insbesondere steht R^1 für 1-Methylpyrrol-2-yl;

20 R^3 C_2 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, CF_3 , CHF_2 oder Halogen substituiert sein kann, oder wenn R^1 von Phenyl verschieden ist auch Methyl bedeuten kann. Insbesondere steht R^3 für C_2 - C_4 -Alkyl.

25 Beispiele für besonders bevorzugte Verbindungen I sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel Ia', worin R^1 , R^3 , k und Z' in Formel Ia' die in jeweils einer Zeile der Tabelle 1 angegebene Bedeutung aufweisen. (Verbindungen Ia'-1 bis Ia'-92) .

Tabelle 1:

Verbindung Ia' Nr.	R^1	Z'	k	R^3
--------------------	-------	------	-----	-------

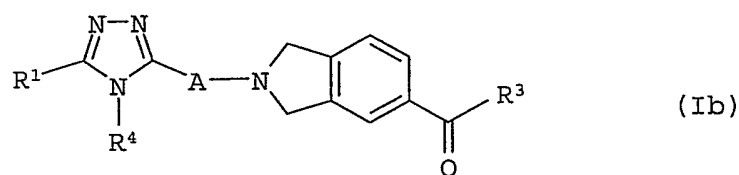
Verbindung Ia' Nr.	R ¹	Z'	k	R ³
1	4-Pyridyl	S	3	Phenyl
2	3-Thienyl	S	3	tert.-Butyl
3	2-Furyl	S	3	Phenyl
4	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	Methyl
5	2-Thienyl	S	3	Ethyl
6	3-Thienyl	S	3	Methyl
7	Phenyl	S	3	Cyclohexyl
8	3-Pyridyl	S	3	Cyclopropyl
9	4-Pyridyl	S	3	Ethyl
10	3-Pyridyl	S	3	tert.-Butyl
11	4-Pyridyl	S	3	Cyclohexyl
12	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	Phenyl
13	Phenyl	O	3	Phenyl
14	3-Thienyl	S	3	Cyclopropyl
15	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	Ethyl
16	2-Furyl	S	3	Cyclohexyl
17	Phenyl	CH ₂	3	Phenyl
18	3-Thienyl	S	3	Phenyl
19	Phenyl	S	3	Phenyl
20	3-Thienyl	S	3	Ethyl
21	Phenyl	CH ₂	3	Ethyl
22	2-Pyrazinyl	S	3	Cyclopropyl
23	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	Cyclopropyl
24	3-Thienyl	S	3	Cyclohexyl
25	Phenyl	S	3	Ethyl
26	2-Pyrazinyl	S	3	Ethyl
27	1-Methylpyrrol-2-yl	O	3	Ethyl
28	2-Pyrazinyl	S	3	Methyl
29	4-Pyridyl	S	3	tert.-Butyl
30	2-Furyl	S	3	Methyl
31	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	tert.-Butyl
32	2-Furyl	S	3	Ethyl

Verbindung Ia' Nr.	R ¹	Z'	k	R ³
33	4-Pyridyl	S	3	Methyl
34	Phenyl	S	3	Cyclopropyl
35	Phenyl	S	3	tert.-Butyl
36	2-Thienyl	S	3	Methyl
37	2-Pyrazinyl	S	3	Phenyl
38	2-Thienyl	S	3	Phenyl
39	3-Pyridyl	S	3	Methyl
40	1-Methylpyrrol-2-yl	CH ₂	3	Ethyl
41	3-Pyridyl	S	3	Ethyl
42	2-Thienyl	S	3	Cyclohexyl
43	2-Furyl	S	3	Cyclopropyl
44	2-Pyrazinyl	S	3	Cyclohexyl
45	4-Pyridyl	S	3	Cyclopropyl
46	3-Pyridyl	S	3	Phenyl
47	1-Methylpyrrol-2-yl	S	4	Ethyl
48	2-Thienyl	S	3	Cyclopropyl
49	Phenyl	O	3	Ethyl
50	2-Pyrazinyl	S	3	tert.-Butyl
51	3-Pyridyl	S	3	Cyclohexyl
52	2-Thienyl	S	3	tert.-Butyl
53	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	Cyclohexyl
54	2-Furyl	S	3	tert.-Butyl
55	2-Thienyl	S	3	3-Fluorphenyl
56	Phenyl	S	4	3-Fluorphenyl
57	Benzo[b]thien-2-yl	S	3	Ethyl
58	2-Pyrazinyl	S	3	3-Fluorphenyl
59	1H-Pyrrol-2-yl	S	3	tert.-Butyl
60	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	3-Fluorphenyl
61	Benzo[b]thiazol-2-yl	S	3	Phenyl
62	2-Furyl	S	3	3-Fluorphenyl
63	3-Pyridyl	S	3	3-Fluorphenyl
64	1H-Pyrrol-2-yl	S	3	Phenyl

Verbindung Ia' Nr.	R ¹	Z'	k	R ³
65	1H-Pyrrol-2-yl	S	3	Ethyl
66	3-Thienyl	S	3	3-Fluorphenyl
67	Phenyl	S	4	Phenyl
68	Phenyl	S	3	3-Fluorphenyl
69	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	3-Fluorphenyl
70	Benzo[b]thiazol-2-yl	S	3	Ethyl
71	Pyridin-2-yl	S	3	Ethyl
72	1-Methylpyrrol-2-yl	S	4	3-Fluorphenyl
73	1H-Pyrrol-2-yl	S	3	Cyclopropyl
74	1H-Pyrrol-2-yl	S	3	Cyclohexyl
75	Benzo[b]thien-2-yl	S	3	Phenyl
76	3-Pyridyl	S	3	Ethyl
77	Benzo[b]thiazol-2-yl	S	3	3-Fluorphenyl
78	2-Furyl	S	4	Cyclopropyl
79	2-Thienyl	S	4	Cyclohexyl
80	Benzo[b]thien-2-yl	S	3	Cyclopropyl
81	4-F-Phenyl	S	3	Ethyl
82	4-F-Phenyl	CH ₂	3	Ethyl
83	2-Thienyl	S	3	4-Fluorphenyl
84	Phenyl	S	4	4-Fluorphenyl
85	2-Pyrazinyl	S	3	4-Fluorphenyl
86	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	4-Fluorphenyl
87	3-Pyridyl	S	3	4-Fluorphenyl
88	3-Thienyl	S	3	4-Fluorphenyl
89	Phenyl	S	3	4-Fluorphenyl
90	1-Methylpyrrol-2-yl	S	3	4-Fluorphenyl
91	1-Methylpyrrol-2-yl	S	4	4-Fluorphenyl
92	Benzo[b]thiazol-2-yl	S	3	4-Fluorphenyl

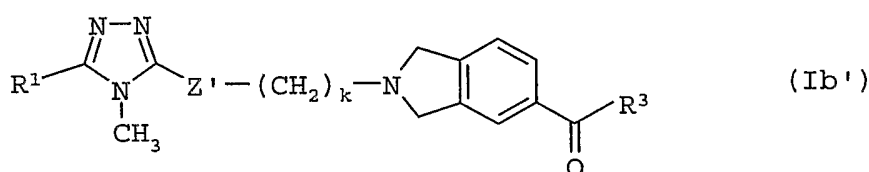
Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

18



5 worin A, R¹, R³ und R⁴ die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen, d.h. Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie zuvor definiert, in denen B für eine CH₂-Einheit steht, R² Wasserstoff bedeutet und der Rest C(O)R³ in der 6-Position angeordnet ist. Hinsichtlich der bevorzugten Bedeutungen für R¹, R³, R⁴ und A gilt das zuvor für Formel Ia gesagte.

Unter den Verbindungen der Formel Ib sind insbesondere Verbindungen der Formel Ib'



10 bevorzugt, worin R¹ und R³ die zuvor angegebenen, insbesondere die als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen, k für 3 oder 4 und Z' für O, CH₂ oder insbesondere für S stehen.

Hierunter sind insbesondere solche Verbindungen der Formel Ib' bevorzugt, worin R¹ und R³ alleine oder besonders bevorzugt in Kombination die folgenden Bedeutungen aufweisen:

15

R¹ Phenyl, 4-Fluorphenyl, Pyrrol-2-yl, 1-Methylpyrrol-2-yl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Benzothien-2-yl, 2-Furyl, 3-Furyl, Benzothiazol-2-yl, 2-Pyridinyl, 3-Pyridinyl, 4-Pyridinyl oder 2-Pyrazinyl. Insbesondere steht R¹ für 1-Methylpyrrol-2-yl;

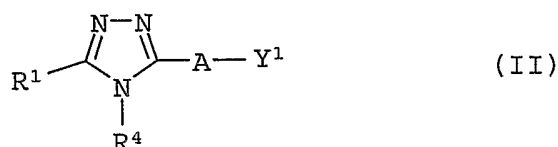
20

R³ C₂-C₄-Alkyl oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, CHF₂ oder Halogen substituiert sein kann, oder wenn R¹ von Phenyl verschieden ist auch Methyl bedeuten kann. Insbesondere steht R³ für C₂-C₄-Alkyl.

Beispiele für besonders bevorzugte Verbindungen Ib sind Verbindungen der Formel Ib', worin R¹, R³, k und Z' in Formel Ib' die in jeweils einer Zeile der Tabelle 1' angegebene Bedeutung aufweisen. (Verbindungen Ib'-1 bis 1b'-92).

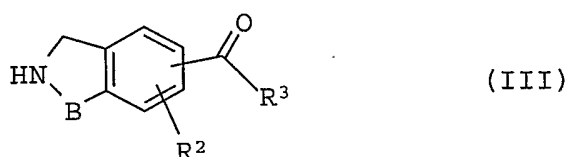
- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt analog zu literaturbekannten Methoden, die für die Herstellung von Triazolverbindungen dieses Typs z.B. in der WO 00/42036 beschrieben sind. In der Regel wird man hierzu

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



10

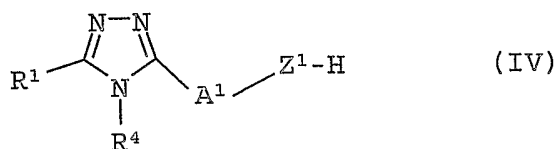
worin Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Alkylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy oder dergleichen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



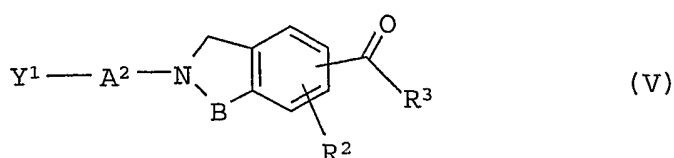
umsetzen; oder

15

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



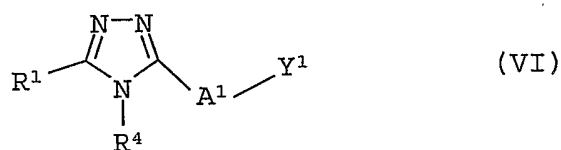
worin Z¹ für O, S oder NR⁵ und A¹ für eine Bindung oder für C₁-C₁₀-Alkylen stehen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) umsetzen,



wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und A^2 für C_2 - C_{10} -Alkylen steht, wobei A^1 und A^2 zusammen 3 bis 10 C-Atome aufweisen und A^1 und/oder A^2 gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe Z umfassen; oder

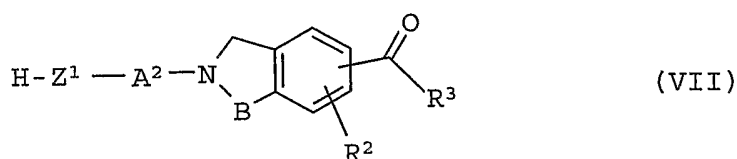
5

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



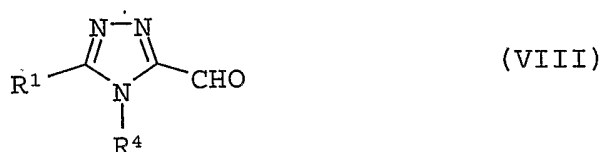
worin Y^1 und A^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII)

10



worin Z^1 und A^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzen; oder

d) einen Aldehyd der allgemeinen Formel (VIII)



15

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

Albright *Tetrahedron*, **1983**, 39, 3207 oder

20

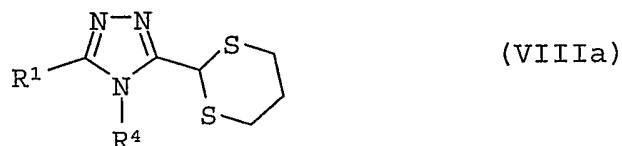
D. Seebach *Synthesis* **1969**, 17 und **1979**, 19 oder

H. Stetter *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 639 oder

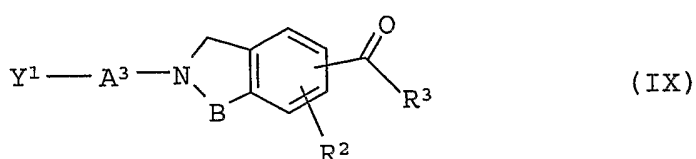
van Niel et al. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7643

Martin et al. *Synthesis* **1979**, 633,

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



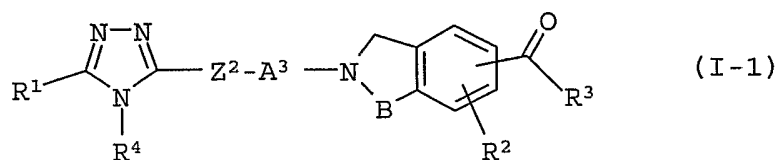
umpolen und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) kettenverlängern,



5

wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und A^3 für C_3 - C_9 -Alkylen steht, das eine Gruppe Z enthalten kann. Gegebenenfalls liegt die Carbonylfunktion in der Gruppe $-C(O)-R^3$ in Formel IX in geschützter Form vor. Nach Entschützen oder Reduktion erhält man auf diese Weise Verbindungen der Formel (I-1),

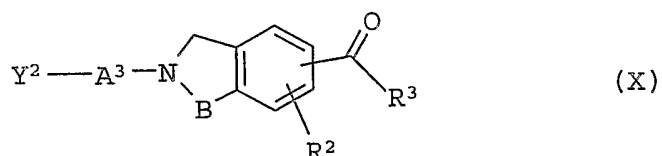
10



worin Z^2 für CO oder eine Methylengruppe steht und Z^2 und A^3 zusammen 4 bis 10 C-Atome aufweisen. Alternativ kann man

- e) einen Aldehyd der allgemeinen Formel (VIII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (X) umsetzen,

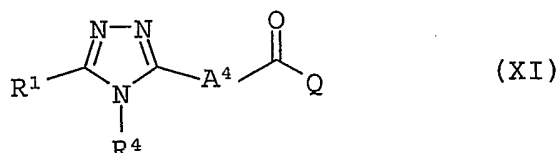
15



worin Y^2 für ein Phosphoran oder einen Phosphonsäureester steht und A^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist, analog zu üblichen Methoden, wie zum Beispiel beschrieben in Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie" 4. Auflage, Thieme

Verlag Stuttgart, Band V/1b S.383 ff oder Bd V/1c S.575 ff, oder

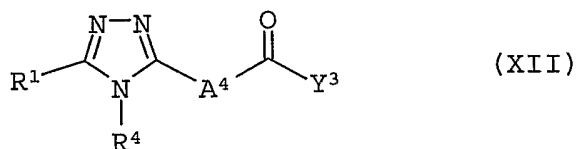
f) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



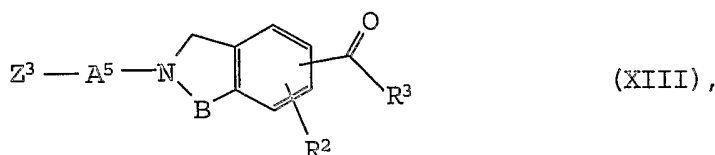
5 worin A⁴ für C₃-C₉-Alkylen oder C₂-C₉-Alkylen, das eine Gruppe Z wie vorstehend definiert umfasst, steht, Q für H oder OH steht, mit einer Verbindung der Formel IIIa unter reduktiven Bedingungen umsetzen. Die Umsetzung erfolgt analog literaturbekannten Methoden, wie z. B. beschrieben in *J. Org. Chem.* **1986**, 50, 1927 oder WO 92/20655.

10

Das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO umfasst, besteht darin, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XII



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



worin Z³ für OH steht und A⁵ für C₂-C₆-Alkylen steht, wobei A⁵ und A⁴ gemeinsam 3 bis 10 C-Atome aufweisen. In analoger Weise können durch Umsetzung von XII mit XIII, worin Z³ für NHR⁵ steht, Verbindungen I mit 2 = CONR⁵ hergestellt werden.

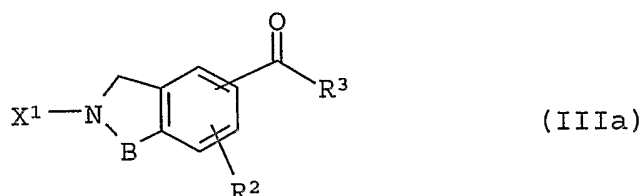
20

23

Verbindungen der allgemeinen Formel III sind literaturbekannt oder können hergestellt werden, indem man in eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV,



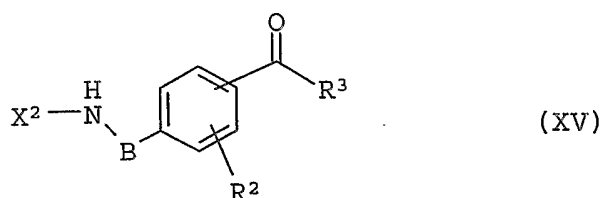
5 worin X¹ für Wasserstoff oder vorzugsweise eine NH-Schutzgruppe steht, in an sich bekannter Weise eine Gruppe -C(O)-R³ einführt, z.B. in dem man die Verbindung XIV unter Friedel-Crafts-Bedingungen acyliert, wobei man eine Verbindung der Formel IIIa erhält,



10 und gegebenenfalls die Schutzgruppe X¹ entfernt. Geeignete NH-Schutzgruppen, ihre Einführung und ihre Entfernung sind z.B. aus Kocienski, "Protecting Groups" Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New-York, 2000, S. 185-216 beschrieben und umfassen insbesondere Trifluormethylcarbonyl, Methoxy- und Ethoxycarbonyl, Boc-, Z-, Zbz-, Aloc-, Fmoc-, Teoc- und Troc-Gruppen.

15 Geeignete Methoden für die Friedel-Crafts-Acylierung von Verbindungen XIV sind beispielsweise beschrieben in G.L.Grunewald et al, J. Med. Chem. 42 (1999), S. 118-134, F.E. Ali et al., J. Med. Chem. 25 (1982), S. 1235-1240.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel III bzw. IIIa gelingt ausserdem durch Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XV



20

worin X² für eine Alkylcarbonylgruppe, z.B. Acetyl steht, mit Formaldehyd oder einem Formaldehyd-Äquivalent wie Formalin-Lösung, Trioxan, Paraformaldehyd und dergleichen unter Säurekatalyse analog dem in A.B. Venkov et al., Synth. Commun. 25 (1995), S. 1419-

1425 beschriebenen Verfahren.

Aus den Verbindungen der Formel III bzw. IIIa können die Verbindungen der Formeln V, VII, IX, X und XIII in Analogie zu den in der eingangs zitierten Patentliteratur, z.B. nach den
5 Verfahren der WO 00/42036 hergestellt werden.

In den obigen Formeln II bis XV besitzen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, und B und X die im Zusammenhang mit den Formeln I, Ia bzw. Ia' angegebenen Bedeutungen.

10 Verbindungen der allgemeinen Formel XIV sind literaturbekannt oder können nach den in P. L. Julian, J. Am. Chem. Soc. 70 (1948) S. 180-183, G.E. Hein, J. Am. Chem. Soc. 84 (1962), S. 4487-4494 sowie WO 00/21905 beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Triazolverbindungen der Formeln II, IV, VI, VIII, VIIIa, XI und XII sind entweder be-
15 kannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie z. B. beschrieben in A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, oder "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort zitierten Literatur oder in S. Kubota et al. *Chem. Pharm. Bull* **1975**, 23, 955, WO 99/02503 oder Vosilevskii et al. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim* **1975**, 23, 955; Rappo-
20 port et al. *J. Org. Chem.* 37 (1972), S. 3618.

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

25

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

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

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

5

Das Verfahren (f) erfolgt unter reduzierenden Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Triacetoxyborhydrid, gegebenenfalls in saurem Medium oder in Gegenwart einer Lewissäure, wie z.B. Zinkchlorid oder mittels katalytischer Hydrierung.

10

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der erhaltenen Verbindungen kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

15

Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-t-butylether, einem Keton, wie Aceton oder Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

20

Bei den erfindungsgemäßen Triazolverbindungen der Formel I handelt es sich um hochselektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden, die auf Grund ihrer geringen Affinität gegenüber anderen Rezeptoren wie D₁-Rezeptoren, D₄-Rezeptoren, α 1- und/oder α 2-adrenergen Rezeptoren, serotinergen Rezeptoren, muskarinergen Rezeptoren, histaminischen Rezeptoren, Opiat-rezeptoren und insbesondere gegenüber Dopamin-D₂-Rezeptoren, nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D₂-Rezeptor-Antagonisten handelt.

25

30

Die hohe Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber D₃-Rezeptoren spiegelt sich in sehr geringen in vitro K_i-Werte von in der Regel weniger als 100 nM (nmol/l) und vor allem von weniger als 50 nM wieder. Beispielsweise können Bindungsaffinitäten

zu D₃-Rezeptoren in Rezeptorbindungsstudien über die Verdrängung von [¹²⁵I]-Iodosulprid bestimmt werden.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen deren Selektivität

5 K_i(D₂)/K_i(D₃) vorzugsweise wenigstens 10, besser noch wenigstens 30 und besonders vorteilhaft wenigstens 50 beträgt. Rezeptorbindungsstudien an D₁-, D₂- und D₄-Rezeptoren können beispielsweise über die Verdrängung von [³H]SCH23390, [¹²⁵I]Iodosulprid bzw. [¹²⁵I]Spiperon vorgenommen werden.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen ausserdem eine bessere Bioverfügbarkeit sowie eine bessere zerebrale Verfügbarkeit auf als vergleichbare D₃-Rezeptorliganden auf Basis von bekannten Triazolverbindungen mit Tetrahydroisoquinolin- oder Dihydroisindolrest und sollten daher gegenüber vergleichbaren Substanzen die oben erwähnten Vorteile aufweisen.

15

Die Verbindungen sind aufgrund ihres Bindungsprofils zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen, d. h. sie sind zur Behandlung von solchen Störungen bzw. Erkrankungen wirksam, bei denen eine Beeinflussung (Modulation) der Dopamin-D₃-Rezeptoren zur Verbesserung des Krankheitsbilds oder zum Ausheilen der Krankheit führt. Derartige Erkrankungen sind z. B. Störungen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems

20

Unter Störungen bzw. Erkrankungen des Zentralen Nervensystems versteht man Störungen, die Rückenmark und vor allem das Gehirn betreffen. Der Begriff "Störung" im erfindungsgemäßen Sinne bezeichnet Anomalien, die in der Regel als krankhafte Zustände bzw. Funktionen angesehen werden und sich in Form bestimmter Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu erkennen geben können. Die erfindungsgemäße Behandlung kann auf einzelne Störungen, d. h. Anomalien bzw. krankhafte Zustände gerichtet sein, es können aber auch mehrere, gegebenenfalls ursächlich miteinander verbundene Anomalien zu Mustern, d.h. Syndromen, zusammengefaßt sein, die erfindungsgemäß behandelt werden können.

25

30

Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören vor allem psychiatrische und neurologische Störungen. Hierzu zählen insbesondere organische Störungen, symptoma-

tische Störungen eingeschlossen, wie Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstyp oder Begleit-Psychosen organischer bzw. exogener Ursache, z. B. bei Stoffwechselstörungen, Infektionen und Endokrinopathien; endogene Psychosen, wie Schizophrenie sowie schizotype und wahnhaftige Störungen; affektive Störungen, wie Depressionen, Manie bzw.
5 manisch-depressive Zustände; sowie Mischformen der zuvor geschilderten Störungen; neurotische und somatoforme Störungen sowie Störungen bei Belastung; dissoziative Störungen, z.B. Bewußtseinsausfälle, -eintrübungen und -spaltungen und Persönlichkeitsstörungen; Störungen von Aufmerksamkeit und Wach/Schlafverhalten, wie Verhaltensstörungen und emotionale Störungen, deren Beginn in der Kindheit und Jugend liegt, z.B. Hyperaktivität bei Kindern, intellektuelle Defizite, insbesondere Aufmerksamkeitsstörungen
10 (attention deficit disorders), Gedächtnis- und kognitive Störungen, z.B. Lern- und Gedächtnisschwäche (impaired cognitive function), Demenz, Narkolepsie und Schlafstörungen, z.B. restless legs syndrome; Entwicklungsstörungen; Angstzustände; Delirium; Störungen des Sexuallebens, z.B. Impotenz des Mannes; Eßstörungen, z.B. Anorexie oder
15 Bulimie; Sucht; und weitere nicht näher bezeichnete psychiatrische Störungen.

Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören auch Parkinson und Epilepsie und insbesondere die damit in Zusammenhang stehenden affektiven Störungen.

20 Zu Suchterkrankungen gehören die durch den Missbrauch von psychotropen Substanzen, wie Arzneimittel oder Drogen, verursachte psychische Störungen und Verhaltensstörungen sowie andere Suchterkrankungen, wie beispielsweise die Spielsucht (Impulse Control Disorders not elsewhere classified). Suchterzeugende Substanzen sind beispielsweise: Opi-
25 oide (z. B. Morphin, Heroin, Codein); Kokain; Nikotin; Alkohol; Substanzen, die mit dem GABA-Chlorid-Kanal-Komplex interagieren, Sedativa, Hypnotika oder Tranquilizer, beispielsweise Benzodiazepine; LSD; Cannabinoide; psychomotorische Stimulanzien, wie 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (Ecstasy); Amphetamin und amphetaminartigen Substanzen wie Methylphenidat oder sonstige Stimulanzien einschließlich Koffein. Als
30 suchterzeugende Substanzen kommen insbesondere Opiode, Kokain, Amphetamin oder amphetaminartige Substanzen, Nikotin und Alkohol in Betracht.

Im Hinblick auf die Behandlung von Suchterkrankungen sind unter den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I solche besonders bevorzugt, die selbst keine psychotrope Wirkung besitzen. Dies kann im Test auch an Ratten beobachtet werden, die nach Verab-

reichung erfindungsgemäß brauchbarer Verbindungen die Selbstverabreichung von psychotropen Substanzen, beispielsweise Kokain, drosseln.

5 Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Störungen geeignet, deren Ursachen zumindest zum Teil auf eine anomale Aktivität von Dopamin-D₃-Rezeptoren zurückzuführen sind.

10 Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung richtet sich die Behandlung vor allem auf diejenigen Störungen, die sich über eine Bindung von vorzugsweise exogen zugesetzten Bindungspartnern (Liganden) an Dopamin-D₃-Rezeptoren im Sinne einer zweckmäßigen medizinischen Behandlung beeinflussen lassen.

15 Die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelbaren Erkrankungen sind häufig gekennzeichnet durch eine progressive Entwicklung, d.h. die vorstehend beschriebenen Zustände verändern sich im Laufe der Zeit, in der Regel nimmt der Schweregrad zu und gegebenenfalls können Zustände ineinander übergehen oder weitere Zustände zu bereits bestehenden Zuständen hinzutreten.

20 Durch die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich eine Vielzahl von Anzeichen, Symptomen und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit den Störungen des zentralen Nervensystems und insbesondere den vorstehend genannten Zuständen zusammenhängen. Hierzu gehören beispielsweise ein gestörter Realitätsbezug, mangelnde Einsicht und Fähigkeit, üblichen sozialen Normen bzw. Lebensanforderungen zu genügen, Wesensveränderungen, Veränderungen der Einzeltriebe, wie Hunger, Schlaf, Durst, etc., und der
25 Stimmungslage, Störungen der Merk- und Kombinationsfähigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, insbesondere Affektlabilität, Halluzinationen, Ich-Störungen, Zerfahrenheit, Ambivalenz, Autismus, Depersonalisation bzw. Sinnestäuschungen, Wahnideen, skandierende Sprache, fehlende Mitbewegung, kleinschrittiger Gang, Beugehaltung von Rumpf und Gliedern, Tremor, Mimikarmut, monotone Sprache, Depressionen, Apathie, erschwerte
30 Spontanität und Entschlußkraft, verarmte Assoziationsfähigkeit, Angst, nervöse Unruhe, Stottern, soziale Phobie, Panikstörungen, Entzugssyndrome bei Abhängigkeit, manifforme Syndrome, Erregungs- und Verwirrheitszustände, Dysphorie, dyskinetische Syndrome und Tic-Störungen, z.B. Chorea-Huntington, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Schwindelsyndrome, z.B. peripherer Lage-, Dreh- und Schwankschwindel, Melancholie, Hysterie,

Hypochondrie und ähnliches.

Eine Behandlung im erfindungsgemäßen Sinne umfasst nicht nur die Behandlung akuter oder chronischer Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen sondern auch eine vorbeugende Behandlung (Prophylaxe) insbesondere als Rezidiv- oder Phasen-Prophylaxe. Die Behandlung kann symptomatisch, beispielsweise als Symptomsuppression ausgerichtet sein. Sie kann kurzzeitig erfolgen, mittelfristig ausgerichtet sein, oder es kann sich auch um eine Langzeitbehandlung, beispielsweise im Rahmen einer Erhaltungstherapie, handeln.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere zur Behandlung von affektiven Störungen; neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen und Psychosen und speziell zur Behandlung der Schizophrenie und der Depression. Aufgrund ihrer hohen Selektivität bezüglich des D₃-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Triazolverbindungen auch zur Behandlung von Nierenfunktionsstörungen, insbesondere von Nierenfunktionsstörungen, die durch Diabetes-Mellitus hervorgerufen wird (siehe WO 00/67847).

Die erfindungsgemäße Verwendung der beschriebenen Verbindungen beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge eines oder mehrerer Verbindungen, in der Regel der pharmazeutischen und tierarzneilichen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht. Ob eine solche Behandlung angezeigt ist und in welcher Form sie zu erfolgen hat, hängt vom Einzelfall ab und unterliegt einer medizinischen Beurteilung (Diagnose), die vorhandene Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen, Risiken, bestimmte Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu entwickeln, und weitere Faktoren miteinbezieht.

Die Behandlung erfolgt in der Regel durch einmalige oder mehrmalige tägliche Verabfolgung gegebenenfalls zusammen oder im Wechsel mit anderen Wirkstoffen oder wirkstoffhaltigen Präparaten, so daß einem zu behandelnden Individuum eine Tagesdosis von vorzugsweise etwa 1 bis 1000 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe bzw. von etwa 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe zugeführt wird.

- Die Erfindung betrifft auch die Herstellung pharmazeutischer Mittel zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres. So werden die Liganden gewöhnlich in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht, die einen pharmazeutisch verträglichen Exzipienten mit wenigstens einem erfindungsgemäßen Liganden und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen umfassen. Diese Zusammensetzungen können beispielsweise auf oralem, rektalem, transdermale, subkutanem, intravenösem, intramuskulärem oder intranasalem Weg verabreicht werden.
- Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Inhibitoren verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.
- Bei der Herstellung der Zusammensetzungen werden erfindungsgemäße Inhibitoren gewöhnlich mit einem Exzipienten vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen.
- Geeignete Exzipienten sind in den einschlägigen Arzneimonographien gelistet. Ferner können die Formulierungen pharmazeutisch akzeptable Träger oder übliche Hilfsstoffe, wie Gleitmittel; Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel; Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzien; Suppositoriengrundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel;

Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle umfassen. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

5

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

Herstellungsbeispiele

10 Beispiel I: 2-{3-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-7-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-25 als Hydrochlorid

1.1 2-(Trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

15 Trifluoressigsäureanhydrid (2,13 mol, 452,0 g) wurde in Dichlormethan (452 ml) bei 10-15°C vorgelegt. Hierzu gab man bei dieser Temperatur eine Lösung von Tetrahydroisochinolin (1,94 mol, 268,3 g) in Dichlormethan (90 ml). Man rührte die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur nach und hydrolysierte anschließend mit Eiswasser (813 g). Nach 1h Rühren wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser (813 ml), mit halbkonzentrierter NaHCO₃-
20 Lösung (550 ml) und erneut mit Wasser (500 ml) gewaschen. Anschließend engte man unter vermindertem Druck ein, wobei man 446 g Rohprodukt erhielt, das in der folgenden Umsetzung eingesetzt wurde.

1.2 1-[2-(Trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propan-1-on

25 Aluminiumtrichlorid (0,78 mol, 103,7 g) wurde in Dichlormethan (93 ml) bei 10-15°C suspendiert. Anschließend gab man bei dieser Temperatur unter Kühlung nacheinander das Trifluoroacetyltetrahydroisochinolin aus Schritt 1.1 (2,13 mol, 452,0 g) und Propionsäurechlorid (0,47 mol, 43,2 g) zu. Anschließend erhitzte man zum Rückfluss und behielt die Temperatur 5 h bei. Danach kühlte man auf 5 -10°C ab und verdünnte mit
30 70 ml Dichlormethan. in einem 2 l Kolben vorbereitet. Die Reaktionslösung wurde anschließend zügig unter Eisbadkühlung in eine Mischung aus 1000 g Eis und 500 ml Methyl-tert.-butylether eingebracht. Nach 30 min trennte man die Phasen und wusch die organische Phase nacheinander mit 500 ml Wasser, mit 500 ml halbkonzentrierter NaHCO₃-Lösung und erneut mit 300 ml Wasser. Die organische Phase wurde an-

schliessend unter vermindertem Druck eingengt; wobei man 89,9 g einer Mischung der Titelverbindung mit seinem 6-Isomer erhielt (Isomerenverhältnis 7-Isomer : 6-Isomer: etwa 75:25 (mittels ^{13}C -NMR)), die in der Folgenden Stufe eingesetzt wurde.

5 1.3 7-Propionyl-1,2,3,4- tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid)

Das Produkt aus Schritt 1.2 (0,39 mol, 111,0 g) löste man in n-Propanol (744 ml) und gab hierzu Salzsäure (32%ig, 3,5 mol, 400 g). Anschließend erhitzte man 5 h zum Rückfluß. Danach gab man weitere 300 ml n-Propanol zu und destillierte Wasser im Azeotrop mit n-Propanol ab. Insgesamt wurden 890 ml Destillat abdestilliert. Hierbei
10 das Hydrochlorid des Propionylisochinolins aus; es wurden nochmals 1500 ml n-Propanol zugegeben und wieder abdestilliert. Anschließend wurden 1200 ml Methyl-tert.-butylether zugegeben, auf 5°C abgekühlt und 30 min gerührt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und bei 40-50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt auf diese Weise 82,9 g, einer Mischung von 6- und 7-Propionyl-1,2,3,4- tetrahydroisochinolin
15 als Hydrochlorid mit einem Isomerenverhältnis von 7-Isomer:6-Isomer von etwa 80:20 (bestimmt mittels ^{13}C -NMR)).

1.4 1-[2-(3-Chloropropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propan-1-on

Das Isomerengemisch aus Schritt 1.3 (0,27 mol, 63,4 g) wurde in 634 ml Dichlormethan suspendiert. Zur Freisetzung der Base aus dem Hydrochlorid gab man 1,05
20 eq. Natronlauge und 317 ml Wasser zu und trennte die Phasen. Nach Phasentrennung und Extraktion der Wasserphase mit wenig Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen einmal mit 50 ml Wasser gewaschen, filtriert und mehrfach am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Dimethylformamid gelöst und die Lösung wurde nacheinander mit 1-Brom-3-chlorpropan (0,68 mol, 107,4 g)
25 und Triethylamin (0,55 mol, 55,3 g) versetzt. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur nach, gab zu der entstandenen Suspension 760 ml Wasser und extrahierte 2 mal mit etwa 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 100 ml Wasser gewaschen, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der
30 Rückstand wurde in 61 ml Methanol und 410 ml Methyl-tert.-butylether gelöst. Dazu tropft man 1,2 Äquivalente Chlorwasserstoff in Isopropanol. Man kochte kurz auf und kühlte dann langsam auf Raumtemperatur ab. Man filtrierte den Niederschlag abfiltriert saugte Luft durch bis er gut war. Man erhielt auf diese Weise 87 g Rohprodukt, das zweimal aus Methanol umkristallisiert wurde. Auf diese Weise erhielt man 26.7g

der Titelverbindung (7-Isomer : 6 Isomer: 97:3 (via ^{13}C -NMR)).

1.5 Kalium-4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiolat

Methylisothiocyanat (0.75mol, 54.5g) und Kaliumcarbonat (0.73mol, 101,5g) wurden in Ethanol (1.8 L) vorgelegt. Hierzu gab man bei Raumtemperatur Benzoesäurehydrazid (0.73mol, 100.0g). Die gelbliche Suspension wurde 3 h zum Rückfluss erhitzt, abgesaugt und der Filter wurde mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und mit Dichlormethan/Methanol (1 Vol %) ausgerührt. Auf diese Weise erhielt man 89.4 g der Titelverbindung als hellen Feststoff. Man löste den Filterkuchen in Wasser (400ml), und extrahierte mit Essigester und Dichlormethan. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingeeengt. Auf diese Weise erhielt man weiter 44.4g der Titelverbindung als hellen Feststoff. Ausbeute: 133.8g.

1.5 2-{3-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-7-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid)

1.00 g (3.76mmol) Kalium-4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiolat aus Schritt 1.4 und 0.90g 1-[2-(3-Chloropropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propan-1-on (3.92mmol) aus Schritt 1.4 wurden mit Triethylamin (5.77mmol, 0.58g) in Dimethylformamid (30ml) bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung versetzte man mit einer Kochsalzlösung, extrahierte mit Essigester, trocknete die vereinigten organischen Phasen und entfernte das Lösungsmittel. Man erhielt so 1.5g eines dunkelbraunen Öls, das die Titelverbindung als freie Base enthält. Hieraus wurde das Hydrochlorid durch Fällung aus Isopropanol-HCl gewonnen. Man erhielt so 0.7g der Titelverbindung als beigefarbenen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 181-184°C.

EI-MS [M^+] = 420;

^1H -NMR (270 MHz, DMSO) δ ppm: 7.94-7.52 (m 7H), 7.41 (d, 1H), 4.79-4.52 (m br., 1H), 4.47-4.25 (m br., 1H), 3.71 (m br., 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49-3.21 (m, 6H), 3.12 (m br., 1H), 3.01 (m sym., 2H), 2.27 (quint., 2H), 1.07 (t, 3H).

Beispiel 2: 2-(3-[[4-Methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-7-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-15 als Hydrochlorid

20.38g (0,1 mol) Methyl-5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (Rappoport et al. J. Org. Chem 37 (1972) 3618) wurde zusammen mit Lithiumhydroxid (0.36mol, 8.65g) in Dimethylformamid (130ml) vorgelegt. Hierzu gab man 26.00g (86 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1.4 als Feststoff. Die Reaktionsmischung wurde zur Erzielung eines möglichst vollständigen Umsatzes etwa 2,5 –3 Tage bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 390 ml Wasser versetzt und zweimal mit 130 ml Methyl-tert.-butylether/Ethylacetat (1:1 vol/vol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml verdünnter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Aktivkohle verrührt und danach filtriert. Durch Einengen des Filtrats 39,8g Rohprodukt. Das Rohprodukt löste man in 138 ml Methanol, gab hierzu bei Raumtemperatur 3 Äquivalente Chlorwasserstoff, bezogen auf die eingesetzte Verbindung aus Beispiel 1.4, als Lösung in Isopropanol, rührte die entstandene Suspension über Nacht nach, kühlte dann auf 5°C abgekühlt und filtriert den Feststoff ab. Der Feststoff wurde bei 40-50°C im Vakuum getrocknet, wobei man 24,7 g der Titelverbindung als Hydrochlorid erhielt, das aus Methanol (59 ml) umkristallisiert wurde. Das Produkt wurde erneut bei 40-50°C im Vakuum getrocknet, wobei man 16,4 g der Titelverbindung als Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 181-184°C erhielt;

EI-MS [M⁺] = 423; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO) δ ppm: 7.91-7.78 (m 2H), 7.39 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.77-4.50 (m br., 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m br., 1H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (m, 6H), 3.11 (m br., 1H), 3.01 (m sym., 2H), 2.27 (quint., 2H), 1.07 (t, 3H).

Beispiel 3: 7-Benzoyl-2-{3-[(4-methyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-19 als Hydrochlorid

3.1 N-(2-Phenylethyl)acetamid

Phenetylamin (206.30mmol, 25.00g) wurde in Toluol (300ml) vorgelegt. Acetylchlorid (252.23mmol, 19.80g) wurde zugetropft und der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegeben und die wässrige Mischung wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Kochsalz -Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 32.7g der Titelverbindung als braunes Öl, das an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan

mit 1% Methanol) chromatographiert und in Hexan ausgerührt wurde. Hierbei erhielt man 27.6g der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 50-53°C.

3.2 *N*-[2-(4-Benzoylphenyl)ethyl]acetamid

5 *N*-(2-Phenylethyl)acetamid (49.01mmol, 8.00g) wurde in Nitrobenzol (40ml) vorgelegt. Hierzu gab man Benzoylchlorid (54.07mmol, 7.60g) und trug dann bei Raumtemperatur Aluminiumtrichlorid (73.52mmol, 9.80g) portionsweise ein. Anschliessend erhitzte man 8 h auf 50°C. Die Reaktionsmischung wurde auf eine Mischung aus Eis und konzentrierter Salzsäure gegeben und Nitrobenzol wurde durch Wasserdampfdestillation
10 entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Nach Einengen der organischen Phase wurde der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel Dichlor-methan/Methanol (3 Vol.-%)) chromatographiert, wobei man 4.5g der Titelverbindung als orangenes Öl erhielt.

15 3.3 (2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)(phenyl)methanon

N-[2-(4-Benzoylphenyl)ethyl]acetamid (16.46mmol, 4.40g) wurde in Eisessig (20ml) vorgelegt. Hierzu gab man langsam bei 30°C konzentrierte Schwefelsäure (25ml) und anschließend Formalin (49.29mmol, 4.00g). Die Mischung wurde 2 Tage nachgerührt, auf Eiswasser gegeben und die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert. Die
20 organische Phase wurde mit wässriger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt und der dabei anfallende Feststoff wurde abgesaugt. Man erhielt 1.6g der Titelverbindung als beigefarbenen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 110-113°C.

25 3.4 Phenyl(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)methanon

(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)(phenyl)methanon (11.10mmol, 3.10g) wurde in Salzsäure (7M, 250ml) 6h zum Rückfluss erhitzt. Man engte die erhaltene Mischung ein, stellte mit Natromlauge alkalisch und extrahierte mit Essigester. Nach Trocknen der organischen Phase und einengen erhielt man 1.7g der Titelverbindung
30 als braunes Öl.

3.5 [2-(3-Chloropropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl](phenyl)methanon

Analog zu der Vorschrift für Schritt 1.4 aus Beispiel 1 erhielt man ausgehend von Phenyl(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)methanon (7.16mmol, 1.70g) 1.3g der Titel-

verbindung als orangenes Öl.

3.6 7-Benzoyl-2-{3-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid)

5 Analog zu der Vorschrift für Beispiel 2 erhielt man durch Umsetzung der in Stufe 3.5 erhaltenen Verbindung (2.23mmol, 0.70g) mit dem Triazol aus Schritt 1.5 (2.35mmol, 0.45g) 0.50g der Titelverbindung als beigefarbenen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 146-152°C.

10 ¹H-NMR (270 MHz, DMSO) δ ppm: 7.81-7.50 (m 12H), 7.44 (d, 1H), 4.79-4.53 (m br., 1H), 4.48-4.26 (m br., 1H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (m, 6H), 3.16 (m br., 1H), 2.28 (quint., 2H).

15 Beispiel 4: 7-Benzoyl-2-{4-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]butyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-77 als Hydrochlorid

4.1 3-[(4,4-Dimethoxybutyl)thio]-4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol

Das Triazol aus Schritt 1.5 (43.60mmol, 10.00g) und 4-Chlor-1,1-dimethoxybutan (44.55mmol, 6.80g) wurden 10h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf
20 Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Laufmittel: Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt 6.3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

25 4.2 4-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]butanal

Zu einer Lösung von 3-[(4,4-Dimethoxybutyl)thio]-4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol (20.49mmol, 6.30g) in Ethanol (50ml) gab man konzentrierte Schwefelsäure bis zur Trübe. Die Mischung wurde 2h bei 40°C gerührt, anschliessend mit Natriumcarbonat alkalisch gestellt und danach mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde
30 getrocknet und eingeeengt, wobei man 4.8g der Titelverbindung farbloses Öl erhielt.

4.3 7-Benzoyl-2-{4-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]butyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (Hydrochlorid)

4-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]butanal (3.83mmol, 1.00g), das Hydrochlorid aus Schritt 3.3 (3.65mmol, 1.00g) und Eisessig (14.99mmol, 0.90g) wurden in Methanol vorgelegt. Hierzu gab man bei Raumtemperatur portionsweise NaCNBH₃ (4.77mmol, 0.30g). Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt und anschliessend auf Wasser gegeben. Man stellte mit Na₂CO₃ alkalisch und extrahierte mit Ethylacetat. Die organische Phase wurde mit einer wässrigen Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 1.7g eines orangefarbenen Öls erhielt, das chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol (1.5-3.5 Vol.-%)) gereinigt wurde. Man erhielt 1.1g der freien Base der Titelverbindung als gelbes Öl, das mit Chlorwasserstoff in Isopropanol in das Hydrochlorid überführt wurde. Man erhielt 0.9g Hydrochlorid als weissen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 171°C.

¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 7.77-7.52 (m 12H), 7.42 (d, 1H), 4.63 (d br., 1H), 4.41-4.23 (m br., 1H), 3.69 (s br., 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42-3.04 (m, 7H), 1.94 (quint., 2H), 1.80 (quint., 2H).

Beispiel 5: 7-Benzoyl-2-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-12 als Hydrochlorid

Analog zu der Vorschrift für Beispiel 2 erhielt man durch Umsetzung der in Schritt 3.5 hergestellten Verbindung (1.59mmol, 0.50g) mit Methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (1.54mmol, 0.30g) 0.18g der Titelverbindung als weissen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 138°C.

¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 7.75-7.50 (m 7H), 7.42 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 4.67 (s br., 1H), 4.37 (s br., 1H), 3.76 (s br., 3+1H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (m, 6H), 3.15 (s br., 1H), 2.27 (quint., 2H).

Beispiel 6: 7-Benzoyl-2-(3-[[4-methyl-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-64 als Hydrochlorid

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von 4-Methyl-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (1.59mmol, 0.50g) mit der in

Schritt 3.5 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.66mmol, 0.30g) 0.20g der Titelverbindung als weissen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 163°C;

5 $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO) δ ppm: 7.73-7.52 (m 7H), 7.41 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.64 (s br., 1H), 4.36 (s br., 1H), 3.71 (s, 3H), 3.41-3.21 (m, 5H), 3.15 (m br., 1H), 2.19 (quint., 2H).

Beispiel 7: 7-Benzoyl-2-(3-[[5-(2-furyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'.3 als Hydrochlorid

10

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 3.5 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.27mmol, 0.40g) und 5-(2-Furyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (1.38mmol, 0.25g; Herstellung analog zu Schritt 2.3) 0.10g der Titelverbindung als gelblichen Feststoff mit einem

15

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO) δ ppm: 7.96 (s, 1H), 7.76-7.54 (m 7H), 7.43 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.69 (d br., 1H), 4.44-4.27 (m br., 1H), 3.72 (s, 3H), 3.35 (m br., 2H), 3.28 (m, 6H), 3.16 (m br., 1H), 2.20 (quint., 2H).

20

Beispiel 8: 7-Benzoyl-2-{3-[(4-methyl-5-thien-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-18 als Hydrochlorid

25

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 3.5 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.27mmol, 0.40g) und Natrium 4-methyl-5-thien-2-yl-4H-1,2,4-triazole-3-thiolat (1.37mmol, 0.30g; Herstellung analog zu Schritt 1.5) 0.10g der Titelverbindung als gelblichen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 140°C;

30

EI-MS $[\text{M}^+] = 474$; $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO) δ ppm: 11.10 (s br., 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84-7.55 (m 9H), 7.45 (d, 1H), 4.68 (s br., 1H), 4.39 (s br., 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50-3.24 (m, 6H), 3.19 (m br., 1H), 2.25 (quint., 2H).

Beispiel 9: 7-Benzoyl-2-{3-[(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-64 als Hydrochlorid

5 Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 3.5 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.27mmol, 0.40g) und 3-(5-Mercapto-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridinium chlorid (1.31mmol, 0.30g; Herstellung analog zu Schritt 2.3) 0.17g der Titelverbindung als weissen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 148°C; ¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 9.00 (s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.78-7.53 (m 8H), 7.44 (d, 1H), 4.75-4.62 (m br., 1H), 4.43-4.29 (m br., 1H), 3.73 (m br., 1H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (m, 6H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.25 (quint., 2H).

Beispiel 10: 7-Benzoyl-2-{3-[(4-methyl-5-pyridin-4-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-1 als Hydrochlorid

15 Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 3.5 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.27mmol, 0.40g) und 4-(5-Mercapto-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridinium chlorid (1.31mmol, 0.30g; Herstellung analog zu Schritt 2.3) 0.30g der Titelverbindung als gelblichen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 140-146°C;

¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 11.40 (s br., 1H), 8.95 (m, 2H), 8.10 (m 2H), 7.79-7.56 (m, 7H), 7.45 (d, 1H), 4.81-4.13 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.48-3.29 (m, 6H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.35 (quint., 2H).

25 Beispiel 11: 7-(3-Fluorobenzoyl)-2-{3-[(4-methyl-5-pyrazin-2-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-58 als Hydrochlorid

11.1 *N*-{2-[4-(3-Fluorobenzoyl)phenyl]ethyl}acetamid

30 Analog zu der für Schritt 3.2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung der in Schritt 3.1 hergestellten Verbindung (61.27mmol, 10.00g) mit 3-Fluorbenzoylchlorid (67.48mmol, 10.70g) 8.60g *N*-{2-[4-(3-Fluorobenzoyl)phenyl]ethyl}acetamid als beigefarbener Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 78°C.

11.2 (2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)(3-fluorophenyl)methanon

Analog zu der für Schritt 3.3 angegebenen Vorschrift stellte man aus *N*-{2-[4-(3-Fluorobenzoyl)phenyl]ethyl}acetamid (5.60g, 19.63mmol) 2.60g der Titelverbindung hergestellt; beigener Feststoff, Schmelzpunkt 136-139°C.

5

11.3 7-(3-Fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid)

Analog zu der für Schritt 3.3 angegebenen Vorschrift stellte man aus der in Schritt 11.2 erhaltenen Verbindung (8.74mmol, 2.60g) 2.20g der Titelverbindung her; beigener Feststoff, Schmelzpunkt 219-223°C.

10

11.4 [2-(3-Chloropropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl](3-fluorophenyl)methanon

Analog zu der für Schritt 3.4 angegebenen Vorschrift stellte man aus der in Schritt 11.3 erhaltenen Verbindung (7.54mmol, 2.20g) 2.20g der Titelverbindung her; oranges Öl.

15

11.5 7-(3-Fluorobenzoyl)-2-{3-[(4-methyl-5-pyrazin-2-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (Hydrochlorid)

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 11.4 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.27mmol, 0.40g) und (1.51mmol, 0.50g) und 4-Methyl-5-pyrazin-2-yl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (1.55mmol, 0.30g) 0,20 g der Titelverbindung als weissen Feststoff der aus Isopropanol/Wasser 98:2 umkristallisiert wurde; EI-MS [*M*⁺] = 488

20

Beispiel 12: 7-(3-Fluorobenzoyl)-2-{3-[(4-methyl-5-pyridin-3-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-63 als Hydrochlorid

25

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 11.4 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.81mmol, 0.60g) und 3-(5-Mercapto-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridiniumchlorid (1.75mmol, 0.40g; Herstellung analog zu Schritt 2.3) 0.45g der Titelverbindung als beigefarbener Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 133°C;

30

¹H-NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 11.54 (s br., 1H), 9.10 (s, 1H), 8.89 (m sym., 1H),

8.49 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.67-7.39 (m, 7H), 4.66 (m br., 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46-3.27 (m, 6H), 3.12 (d br., 1H), 2.28 (quint., 2H).

Beispiel 13: 7-Acetyl-2-{3-[(4-methyl-5-thien-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-13 als Hydrochlorid

13.1 1-[2-(Trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]ethanon

2-(Trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (140 mmol, 32.00g) wurde in CS₂ (190ml) vorgelegt. Hierzu gab man bei Raumtemperatur portionsweise Aluminiumtrichlorid (837 mmol, 111.60g). Anschließend tropfte man Acetylchlorid (419.12mmol, 32.90g) so zu, dass leichter Rückfluss bestand und erhitze eine weitere Stunde zum Rückfluss. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, abgesaugt und eingeeengt und anschliessend mit Isopropanol ausgerührt. Man erhielt 22 g der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 80°C.

13.2 7-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid)

Analog zu der für Schritt 1.3 angegebenen Vorschrift stellte man aus der in Schritt 13.1 erhaltenen Verbindung (22.12mmol, 6.00g) 3.80g der Titelverbindung her (gelber Feststoff).

13.3 1-[2-(3-Chloropropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]ethanon

Analog zu der für Schritt 1.4 angegebenen Vorschrift stellte man aus der in Schritt 13.2 erhaltenen Verbindung (17 mmol, 3.60g) 3.00g der Titelverbindung her (gelbes Öl).

13.4 7-Acetyl-2-{3-[(4-methyl-5-thien-3-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid)

Analog zu der für Schritt 1.6 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 13.3 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.99mmol, 0.50g) mit Natrium 4-methyl-5-thien-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-thiolat (2.28mmol, 0.50g; Herstellung analog zu Schritt 1.5) 0.20g der Titelverbindung; EI-MS [M⁺] = 412.

Beispiel 14: 7-(3-Fluorobenzoyl)-2-{3-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-39 als Hydrochlorid

5 Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 11.4 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.51mmol, 0.50g) mit der Triazolverbindung aus Schritt 1.5 (1.51mmol, 0.35g) 0.45g der Titelverbindung als beigefarbener Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 147°C;

10 EI-MS [M^+] = 486; ^1H -NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 7.80-7.43 (m, 12H), 4.77-4.58 (m br., 1H), 4.45-4.27 (m br., 1H), 3.64 (s, 1H), 3.46-3.22 (m, 6H), 3.15 (m br., 1H), 2.24 (quint., 2H).

15 Beispiel 15: 7-(3-Fluorobenzoyl)-2-(3-{[4-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) Verbindung Ia'-60 als Hydrochlorid

20 Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 11.4 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (1.81mmol, 0.60g) mit der Triazolverbindung aus Schritt 2.4 (1.81mmol, 0.35g) 0.15g der Titelverbindung als beigefarbener Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 139°C;

^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 11.78 (s br., 1H), 7.70-7.41 (m, 7H), 7.12 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.52-3.30 (m, 6H), 3.19-3.06 (m br., 1H), 2.31 (quint., 2H).

25 Beispiel 16: 1-[2-(3-{[5-(1-Benzothien-2-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propan-1-on (Verbindung Ia'-57)

16.1 5-(1-Benzothien-2-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol

30 2-(1-Benzothien-2-ylcarbonyl)-*N*-methylhydrazincarbothioamid (15.30mmol, 4.06g) und 50 ml 2N Natronlauge wurden 8h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit 3mal mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2N Salzsäure sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Das nach Trocknen und Einengen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt wurde

chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 6:4) gereinigt, wobei man 2.2 g der Titelverbindung erhielt.

16.2 1-[2-(3-[[5-(1-Benzothien-2-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl]propan-1-on

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 16.1 hergestellten Triazolverbindung (2.02 mmol, 0.50g) und der Isochinolinverbindung aus Schritt 1.4 (2.02mmol, 0.54g) 0.37g der Titelverbindung; EI-MS [M^+] = 476.

Beispiel 17: 2-(3-[[5-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-7-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (Hydrochlorid) - Verbindung Ia' - 70 als Hydrochlorid

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von 5-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (4.87mmol, 1.21g; Herstellung analog zu Schritt 16.1) und der Isochinolinverbindung aus Schritt 1.4 (4.87mmol, 1.30g) 0.47g der Titelverbindung; EI-MS [M^+] = 477.

Beispiel 18: 7-Acetyl-2-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-4 als Hydrochlorid

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 13.3 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (2.78mmol, 0.70g) mit Methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (2.83mmol, 0.55g) 0.7g der Titelverbindung als beigefarbener Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 152-158°C;

¹H-NMR (270 MHz, DMSO) δ ppm: 11.20 (s br., 1H), 7.91-7.78 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.22 (t, 1H), 4.76-4.54 (m br., 1H), 4.45-4.23 (m br., 1H), 3.60 (s, 3H), 3.45-3.19 (m, 6H), 3.12 (m br., 1H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (quint., 2H).

Beispiel 19: 7-Acetyl-2-{3-[(4-methyl-5-pyridin-3-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl}-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline (Hydrochlorid) - Verbindung Ia'-39 als Hydrochlorid

Analog zu der für Beispiel 2 angegebenen Vorschrift erhielt man durch Umsetzung von der in Schritt 13.3 hergestellten Tetrahydroisochinolinverbindung (5.16mmol, 1.30g) mit 4-Methyl-5-pyridin-3-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol Hydrochlorid (5.47mmol, 1.25g; Herstellung analog zu Schritt 2.3) 0.8g der Titelverbindung als hellen Feststoff; EI-MS [M^+] = 407.

Beispiel 20: 1-{2-[3-(4-Methyl-5-pyridin-2-yl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}-propan-1-on (Dihydrochlorid) - Verbindung Ia'-71 als Dihydrochlorid

20.1 4-Methyl-5-pyridin-2-yl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-thiol

15 g Pyridin-2-carbonsäure (121,8 mmol) wurden in 150 ml Dimethylformamid gelöst. Bei Raumtemperatur gab man langsam 29,6 g (181,8 mmol) Carbonyldiimidazol zu, wobei eine Gasentwicklung stattfand. Man liess 30 min. bei 100°C reagieren und gab dann 25,6 g (242,7 mmol) 4-Methyl-3-thiosemicarbazid zu und rührte weitere 2h bei 100°C nach. Die Reaktionsmischung wurde mit 300 ml Wasser versetzt. Nach Kühlung im Eisbad wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Das Kristallisat wurde in 390 ml 1M Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und 3h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung neutralisierte man mit konzentrierter Salzsäure, filtrierte die weissen Kristalle ab, wusch mit wenig Wasser trocknete über Nacht bei 50°C, Man erhielt 18,5 g der Titelverbindung.

20.2 1-{2-[3-(4-Methyl-5-pyridin-2-yl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl}-propan-1-one (Dihydrochlorid)

1,08g (5.44mmol) 4-Methyl-5-pyridin-2-yl-4*H*-[1,2,4]triazole-3-thiol, 0,135g (5.44mmol) Lithiumhydroxid und 0,422g (2.82mmol) Natriumiodid legte man in 14 ml Dimethylformamid vor und erwärmte auf 70°C. Hierzu tropfte man innerhalb 2 h bei einer Temperatur von 70°C eine Lösung von 1,5g (5.44mmol) 1-[2-(3-Chloro-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yl]-propan-1-on aus Schritt 1.4 in 6ml trockenem Dimethylformamid und rührte 30min. bei 90°C nach. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt. Das hierbei erhaltene hellgelbe Öl gab man auf 20ml gesättigte Kochsalzlösung und 20ml Wasser und extrahierte anschliessend dreimal mit 30ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt (2,8g) wurde mittels

und einrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt (2,8g) wurde mittels Flashchromatographie gereinigt. (Eluenten: 1. Dichlormethan; 2. Dichlormethan/Methanol 98:2; 3. Dichlormethan/Methanol 30:1). Die hierbei erhaltene freie Base der Titelverbindung (1,1 g) wurde zur Herstellung des Hydrochloridsalzes in 20ml Essigsäureethylester gelöst und die Lösung wurde mit 4N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 1.0g der Titelverbindung als weißen Feststoff; $[M+H]^+ = 424$.

Beispiel 21: 1-[2-(3-[(4-Methyl-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio)propyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]propan-1-on Hydrochlorid

Analog zu Vorschrift 1.5 stellte man aus 4-Methyl-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (1.43mmol, 0.26g) und 1-[2-(3-Chloropropyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]propan-1-on (1.43mmol, 0.36g; Herstellung analog zu 1.4 aus Isoindolin nach WO 0125200) die Titelverbindung her. Ausbeute: 0.11g.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.79 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.28 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.95 (q, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.05 (quint., 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 22: 1-(2-{3-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl)propan-1-on Hydrochlorid

Analog zu Vorschrift 1.5 stellte man aus 4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (1.43mmol, 0.33g) und 1-[2-(3-Chloropropyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]propan-1-on (1.43mmol, 0.36g; Herstellung analog zu 1.4 aus Isoindolin nach WO 0125200) die Titelverbindung her. Ausbeute: 0.24g.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84-7.77 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 2.95 (q, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.08 (quint., 2H), 1.20 (t, 3H).

Beispiel 23: 1-(2-{3-[(4-Methyl-5-pyridin-3-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl)propan-1-on

Analog zu Vorschrift 1.5 stellte man aus 4-Methyl-5-pyridin-3-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (1.43mmol, 0.33g) und 1-[2-(3-Chloropropyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]propan-1-on (1.43mmol, 0.36g; ; Herstellung analog zu 1.4 aus Isoindolin nach WO 0125200) die Titelverbindung her. Ausbeute: 0.04g.

5

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.87 (s br., 1H), 8.70 (s br., 1H), 8.02 (m, 1H), 7.87-7.75 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 1.84 (m sym., 2H), 1.20 (t, 3H).

10 Beispiele für galenische Applikationsformen

A) Tabletten

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

15

40 mg Substanz des Beispiels 2

120 mg Maisstärke

13,5 mg Gelatine

20 45 mg Milchzucker

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

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

B) Dragees

25

20 mg Substanz des Beispiels 2

60 mg Kernmasse

70 mg Verzuckerungsmasse

30 Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien

5 Die zu testende Substanz wurde entweder in Methanol/Chremophor® (BASF-AG) oder in Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser auf die gewünschte Konzentration verdünnt.

Dopamin-D₃-Rezeptor:

10 Der Ansatz (0,250 ml) setzte sich zusammen aus Membranen von ~ 10⁶ HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin-D₃-Rezeptoren, 0,1 nM [¹²⁵I]-Jodosulprid und Inkubationspuffer (totale Bindung) oder zusätzlich Testsubstanz (Hemmkurve) oder 1 µM Spiperon (unspezifische Bindung). Dreifach-Ansätze wurden durchgeführt.

15 Der Inkubationspuffer enthielt 50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ und 0,1% Rinderserumalbumin, 10 µM Quinolone, 0.1 % Ascorbinsäure (täglich frisch hergestellt). Der Puffer wurde mit HCl auf pH 7.4 eingestellt.

Dopamin-D₂(L)-Rezeptor:

20 Der Ansatz (1 ml) setzte sich zusammen aus Membranen von ~ 10⁶ HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin-D₂(L)-Rezeptoren (lange Isoform) sowie 0,01 nM [¹²⁵I]-Jodospiperon und Inkubationspuffer (totale Bindung) oder zusätzlich Testsubstanz (Hemmkurve) oder 1 µM Haloperidol (unspezifische Bindung). Dreifach-Ansätze wurden durchgeführt.

25 Der Inkubationspuffer enthielt 50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ und 0,1% Rinderserumalbumin. Der Puffer wurde mit HCl auf pH 7.4 eingestellt.
Messung und Auswertung:

30 Nach Inkubation für 60 Minuten bei 25 °C wurden die Ansätze mit einem Zellsammelgerät über Wathman GF/B Glasfaserfilter unter Vakuum filtriert. Die Filter wurden mit einem Filter-Transfer-System in Szintillationsgläser überführt. Nach Zugabe von 4 ml Ultima Gold® (Packard) wurden die Proben eine Stunde geschüttelt und anschließend die Radioaktivität im Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 oder 2200CA) gezählt. Die cp-Werte wurden an-

hand einer Standard-Quenchreihe mit Hilfe des geräteeigenen Programms in dpm umgerechnet.

- 5 Die Auswertung der Hemmkurven erfolgte durch iterative nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Statistical Analysis System (SAS), ähnlich dem von Munson und Rodbard beschriebenen Programm „LIGAND“.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D₃-Rezeptor (< 100 nmolar insbesondere < 50 nM) und binden selektiv an den D₃-Rezeptor.

- 10 Die Ergebnisse der Bindungstests sind in Tabelle 2 angegeben.

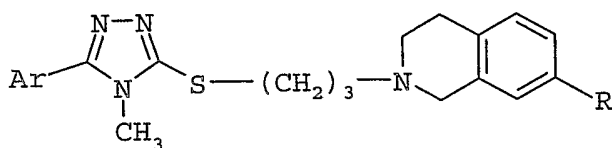
Tabelle 2:

Verbindung Nr.	Ki (D ₃) [nM]	Ki(D ₂)/Ki(D ₃)
la'-1	11,4	133
la'-3	19,3	40
la'-4	4,5	80
la'-12	10,7	90
la'-15	4,4	103
la'-18	22,4	48
la'-19	8,6	149
la'-25	4,4	90
la'-39	18,8	37
la'-46	21,7	94
la'-57	2,6	59
la'-58	25,5	39
la'-60	30,3	37
la'-63	40,3	38
la'-68	14,9	56
la'-64	20,2	46
lb'-25	21,4	126
lb'-65	40,0	49

Untersuchung der zerebralen Verfügbarkeit und der oralen Bioverfügbarkeit

Die Testsubstanzen wurden männlichen Wistarratten in Parallelversuchen jeweils intravenös (Schwanzvene, 2 mg/kg Körpergewicht) und oral (Schlundsonde, 10 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Zur intravenösen Verabreichung wurde die Testverbindung in Wasser mit bis zu 4 Vol-% DMSO und/oder Ethanol gelöst, zur oralen Verabreichung in 4 gew.-%iger, wässriger Hydroxypropylcellulose-Lösung suspendiert. Nach verschiedenen Zeitpunkten (intravenös: 5 min, 15 min, 30 min, 2 h, 8 h und 24 h; oral: 15 min, 30 min, 2 h, 8 h und 24 h) nach der Verabreichung wurden je 2 Ratten eine Blutprobe oder Hirngewebe entnommen. In üblicher Weise wurde die Konzentration der Testverbindung im Blutplasma sowie im Hirngewebe (Plasma und Hirn) durch gekoppelte Flüssigkeitschromatographie/Massenspektroskopie bzw. mittels HPLC bestimmt. Aus den erhaltenen Ergebnissen wurden die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve für Hirn (AUC_{brain}) bzw. für Plasma (AUC_{IV} , AUC_{oral}) anhand der Trapezmethode $[(t_n - t_{n-1}) \times (c_n + c_{n-1}) / 2]$ berechnet, worin t_n der Bestimmungszeitpunkt und t_{n-1} der vorhergehene Bestimmungszeitpunkt sind und c_n bzw. c_{n-1} die Konzentrationen zum Zeitpunkt t_n bzw. t_{n-1} sind]. Die maximale Konzentration der Wirkstoffe in Hirngewebe $c_{\text{max brain}}$, der Wert AUC_{brain} sowie das Verhältnis von $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$ ist ein Maß für die Zerebralverfügbarkeit der Wirksubstanz. Ausserdem wurde in an sich bekannter Weise die Bioverfügbarkeit F des Wirkstoffs aus den Daten berechnet ($AUC_{\text{oral}}/AUC_{\text{IV}}$ in %). Die getesteten Wirkstoffe sowie die pharmakokinetischen Daten sind in Tabelle 3 angegeben. In der nachstehend angegebenen Formel haben Ar und R die in Tabelle 3 angegebenen Bedeutungen.

Tabelle 3:



Nr.	Ar	R	c_{max} (brain)* [ng/g]	AUC_{brain} * [ng h/g]	$AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$	F [%]
A	1-Methyl- pyrrol-2-yl	SO ₂ - PiperidinyI	u.d.N.		n.b	3
B	1-Methyl-	Methoxy	87	228	2,1	3

	pyrrol-2-yl					
la'-15	1-Methyl- pyrrol-2-yl	C(O)-Ethyl	686	2903	0,3	100
la'-12	1-Methyl- pyrrol-2-yl	C(O)-Phenyl	130	306	0,2	10

* aus oralen Versuchen,

u.N.: unterhalb Nachweisgrenzen, n.b.: nicht bekannt, F: Bioverfügbarkeit

A: Beispiel 35 der WO 00/42306 (freie Base)

B: Beispiel 594 der WO 00/42306 (Hydrochlorid)

5 la'-15 (Hydrochlorid)

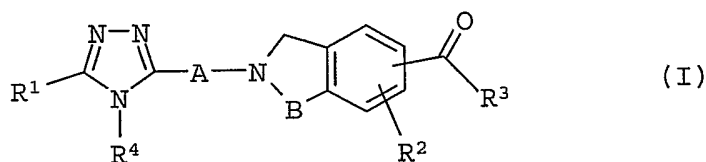
la'-12 (Hydrochlorid)

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine deutlich höhere zerebrale Verfügbarkeit und Bioverfügbarkeit aufweisen als Vergleichsverbindungen, die nicht der

10 Formel I entsprechen.

Patentansprüche

1. Triazolverbindungen der allgemeinen Formel I,



5 worin

A für C₄-C₁₀-Alkylen oder für C₃-C₁₀-Alkylen, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, NR⁵, CONR⁵, COO, CO, wobei Alkylen auch eine C₃-C₆-Cycloalkylengruppe und/oder eine Doppel- oder Dreifachbindung aufweisen kann, und

B für CH₂ oder CH₂-CH₂ steht;

R¹ für einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, wobei der aromatische Rest einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituiert ist, Halogen, CN, OR⁶, COOR⁶, NR⁷R⁸, NO₂, SR⁹, SO₂R⁹, SO₂NR⁷R⁸, COR¹⁰, und Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NR⁷R⁸, CN, CF₃, CHF₂ oder Halogen, wobei Phenyl und der heteroaromatische Rest auch mit einem 5 oder 6-gliedrigen, aromatischen oder nichtaromatischen Carbocyclus kondensiert sein kann;

R² H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Halogen oder Phenyl substituiert ist, OH, C₁-C₆-Alkoxy, OCF₃, OCHF₂, OSO₂CF₃, SH, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Halogen, CN oder NO₂, bedeutet;

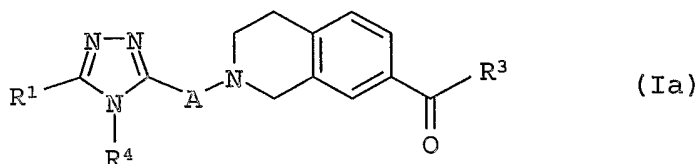
- R^3 für C_2 - C_{10} -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_{10} -Alkyl, das durch C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits einen, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt unter C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Halogen, CN, OR^6 , $COOR^6$, NR^7R^8 , NO_2 , SR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^7R^8$, COR^{10} und Halogen, aufweisen kann, für C_3 - C_6 -Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert ist, oder für einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1, 2, oder 3 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, wobei der aromatische Rest einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, CN, $COOR^6$, NR^7R^8 , NO_2 , SO_2R^9 , $SO_2NR^7R^8$, COR^{10} , CF_3 , CHF_2 oder Halogen, wobei R^3 auch für Methyl stehen kann, wenn R^1 für einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest steht;
- R^4 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl, oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl steht;
- R^5 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, Phenyl oder eine Gruppe COR^{11} steht;
- R^6 bis R^{10} unabhängig voneinander für H, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist, C_1 - C_6 -Halogenalkyl oder Phenyl, stehen, wobei R^8 auch eine Gruppe COR^{11} bedeuten kann, wobei R^{11} eine der für R^4 angegebenen Bedeutungen aufweist;
- R^7 mit R^8 auch gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus bilden kann, der ein Heteroatom, ausgewählt unter O, S, N und NR^{12} als Ringglied aufweisen kann, wobei R^{12} für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht;

und die physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin B für CH_2CH_2 steht.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin A für C_4 - C_{10} -Alkylen oder Z - C_3 - C_{10} -Alkylen steht, wobei Alkylen eine Doppelbindung aufweisen kann, Z an den

Triazol-Ring gebunden ist und ausgewählt ist unter O, S, COO, NR⁵ und CO.

4. Verbindungen nach Anspruch 3 der Formel I, worin A für eine Gruppe S-(C₃-C₁₀-Alkyl) steht, worin Alkyl eine Doppelbindung aufweisen kann.
- 5
5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R² für H steht.
6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R¹ für Phenyl steht, das unsubstituiert ist oder einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, OH, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, CN und Halogen und/oder das mit einem 6-gliedrigen, aromatischen Carbocyclus kondensiert sein kann.
- 10
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 der Formel I, worin R¹ für einen heteroaromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Pyrrolyl, Benzothienyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Pyridyl oder Pyrazinyl, wobei der aromatische Rest in der in Anspruch 1 oder 6 angegebenen Weise substituiert sein kann.
- 15
8. Verbindungen nach Anspruch 7, worin R¹ für Pyrrolyl steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl aufweist.
- 20
9. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R³ für C₂-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl steht, das einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CN, NO₂, CF₃, CHF₂ oder Halogen.
- 25
10. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel Ia,



30 worin A, R¹ R³ und R⁴ die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen.

11. Verbindungen nach Anspruch 10 der Formel Ia, worin

- A für C₄-C₁₀-Alkylen oder Z-C₃-C₁₀-Alkylen steht, wobei Alkylen eine Doppelbindung aufweisen kann, Z an den Triazol-Ring gebunden ist und ausgewählt ist unter O, S, COO, CONR⁵, NR⁵ und CO;
- 5 R¹ für einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl, Thienyl, Furanyl, Tetrazolyl, Pyrrolyl, Benzothienyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Pyridyl oder Pyrazinyl, wobei der aromatische Rest in der in Anspruch 1 angegebenen Weise substituiert sein kann;
- 10 R³ für C₂-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl steht, das einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CN, NO₂, CF₃, CHF₂ oder Halogen, wobei R³ auch Methyl bedeuten kann, wenn R¹ nicht für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, und
- 15 R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl bedeutet.
12. Verbindungen nach Anspruch 10 oder 11, worin R¹ für Pyrrolyl steht, das gegebenenfalls 1 oder 2 Substituenten ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl aufweist.
- 20
13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 10 bis 12 der Formel Ia, worin A für eine Gruppe S-(C₃-C₁₀-Alkylen) steht, worin Alkylen eine Doppelbindung aufweisen kann.
- 25 14. Verbindungen nach Anspruch 11, worin R² für Methyl steht, A eine Gruppe Z'-(CH₂)_k bedeutet, wobei Z' an den Triazolring gebunden ist und Sauerstoff, Schwefel oder CH₂ bedeutet, k für 3 oder 4 steht,
- 30 R¹ Phenyl, 4-Fluorphenyl, Pyrrol-2-yl, 1-Methylpyrrol-2-yl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Benzothien-2-yl, 2-Furyl, 3-Furyl, Benzothiazol-2-yl, 2-Pyridinyl, 3-Pyridinyl, 4-Pyridinyl oder 2-Pyrazinyl bedeutet und
- 35 R³ für C₂-C₄-Alkyl oder Phenyl, das ein- oder zweifach durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, CHF₂ oder Halogen substituiert sein kann, steht, oder wenn R¹ von Phenyl verschieden ist auch Methyl bedeuten kann.

15. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 14, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

5

16. Verwendung wenigstens einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Beeinflussung von Dopamin-D₃-Rezeptoren ansprechen.

- 10 17. Verwendung nach Anspruch 16 zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001072

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/12 C07D401/12 A61K31/41 A61P25/00
 //(C07D403/12,249:00,207:00),(C07D401/12,249:00,211:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/42036 A (NEUMANN SCHULTZ BARBARA ; BASF AG (DE); UNGER LILIANE (DE); BLUMBAC) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application examples 18,270,338,358,383,560,616 ---	1-17
A	DE 44 25 144 A (BASF AG) 18 January 1996 (1996-01-18) cited in the application Beispiele und Seite 9, Zeile 13-15 ---	1-17
A	WO 99/02503 A (LE BRIS THEOPHILE MARIE ; NEUMANN SCHULTZ BARBARA (DE); BASF AG (DE) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application Beispiele und Seite 57, Zeile 27-30 ---	1-17

	---/---	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2004

Date of mailing of the international search report

25/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001072

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/25324 A (BASF AG ; UNGER LILIANE (DE); WICKE KARSTEN (DE); BLANK STEFAN (DE)) 17 July 1997 (1997-07-17) cited in the application Beispiele und Anspruch 16 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/001072

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0042036	A	20-07-2000	AU 2289700 A	01-08-2000
			AU 2436700 A	01-08-2000
			AU 2541200 A	01-08-2000
			BG 105783 A	29-03-2002
			BG 105784 A	28-02-2002
			BR 0007500 A	23-10-2001
			BR 0007504 A	02-10-2001
			CA 2359942 A1	20-07-2000
			CA 2359948 A1	20-07-2000
			CA 2359952 A1	20-07-2000
			CN 1347414 T	01-05-2002
			CN 1345319 T	17-04-2002
			CN 1345318 T	17-04-2002
			CZ 20012550 A3	13-02-2002
			CZ 20012551 A3	13-03-2002
			WO 0042038 A1	20-07-2000
			WO 0042037 A1	20-07-2000
			WO 0042036 A1	20-07-2000
			EP 1140907 A1	10-10-2001
			EP 1140908 A1	10-10-2001
			EP 1144405 A1	17-10-2001
			HR 20010590 A1	31-08-2003
			HU 0200522 A2	29-06-2002
			HU 0200709 A2	29-07-2002
			ID 29552 A	06-09-2001
			ID 29930 A	25-10-2001
			JP 2002534519 T	15-10-2002
			JP 2002534520 T	15-10-2002
			JP 2002534521 T	15-10-2002
			NO 20013443 A	12-07-2001
			NO 20013444 A	11-07-2001
			NZ 512830 A	29-08-2003
			NZ 512864 A	29-04-2003
			PL 349841 A1	23-09-2002
			PL 350246 A1	02-12-2002
			SK 9852001 A3	04-04-2002
			SK 9862001 A3	04-04-2002
			TR 200102025 T2	21-05-2002
			TR 200102026 T2	21-12-2001
			US 6579892 B1	17-06-2003
			US 6602867 B1	05-08-2003
			US 6583166 B1	24-06-2003
			ZA 200106584 A	12-08-2002
			ZA 200106585 A	12-08-2002
DE 4425144	A	18-01-1996	DE 4425144 A1	18-01-1996
			AT 179703 T	15-05-1999
			AU 703889 B2	01-04-1999
			AU 3111395 A	16-02-1996
			BG 63500 B1	29-03-2002
			BG 101113 A	30-04-1998
			BR 9508294 A	30-12-1997
			CA 2195243 A1	01-02-1996
			CN 1152919 A ,B	25-06-1997
			CZ 9700097 A3	13-08-1997
			DE 59505853 D1	10-06-1999
			DK 772604 T3	01-11-1999
			WO 9602520 A1	01-02-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001072

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4425144	A	EP 0772604 A1	14-05-1997
		ES 2131842 T3	01-08-1999
		FI 970147 A	14-01-1997
		GR 3030371 T3	30-09-1999
		HU 77128 A2	02-03-1998
		IL 114598 A	22-12-1999
		JP 10502914 T	17-03-1998
		NO 970161 A	14-03-1997
		NZ 290387 A	25-02-1999
		RU 2167869 C2	27-05-2001
		SI 9520083 A	31-10-1997
		US 6124294 A	26-09-2000
		ZA 9505867 A	14-01-1997
WO 9902503	A 21-01-1999	DE 19728996 A1	14-01-1999
		AT 214057 T	15-03-2002
		AU 748810 B2	13-06-2002
		AU 8731698 A	08-02-1999
		BG 104056 A	31-07-2000
		BR 9810984 A	15-08-2000
		CA 2296102 A1	21-01-1999
		CN 1262678 T	09-08-2000
		DE 59803292 D1	11-04-2002
		DK 994865 T3	14-04-2003
		WO 9902503 A1	21-01-1999
		EP 0994865 A1	26-04-2000
		ES 2174465 T3	01-11-2002
		HR 20000014 A1	30-04-2001
		HU 0003332 A2	28-06-2001
		ID 24839 A	24-08-2000
		JP 2002507999 T	12-03-2002
		NO 20000048 A	06-01-2000
		NZ 502181 A	27-10-2000
		PL 337904 A1	11-09-2000
		PT 994865 T	30-08-2002
		SI 994865 T1	30-04-2002
		SK 173799 A3	12-06-2000
		TR 200000009 T2	21-06-2000
		TW 538041 B	21-06-2003
		US 6472392 B1	29-10-2002
		ZA 9805867 A	10-01-2000
WO 9725324	A 17-07-1997	DE 19600934 A1	17-07-1997
		AU 717726 B2	30-03-2000
		AU 1440797 A	01-08-1997
		BG 64098 B1	31-12-2003
		BG 102616 A	30-04-1999
		CA 2241787 A1	17-07-1997
		CN 1348956 A	15-05-2002
		CN 1212692 A ,B	31-03-1999
		CZ 9802159 A3	12-05-1999
		WO 9725324 A1	17-07-1997
		EP 0877744 A1	18-11-1998
		HR 970021 A1	30-04-1998
		HU 9901590 A2	30-08-1999
		IL 125076 A	20-05-2001
		JP 2000505072 T	25-04-2000
		NO 983187 A	09-09-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001072

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9725324	A	NZ 326332 A	29-04-1999
		PL 327692 A1	21-12-1998
		SK 94198 A3	10-03-1999
		TR 9801302 T2	23-11-1998
		TW 475929 B	11-02-2002
		US 6214822 B1	10-04-2001
		US 6352981 B1	05-03-2002
		ZA 9700209 A	10-07-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001072

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D403/12 C07D401/12 A61K31/41 A61P25/00
//(C07D403/12,249:00,207:00),(C07D401/12,249:00,211:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00/42036 A (NEUMANN SCHULTZ BARBARA ; BASF AG (DE); UNGER LILIANE (DE); BLUMBAC) 20. Juli 2000 (2000-07-20) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 18,270,338,358,383,560,616 ----	1-17
A	DE 44 25 144 A (BASF AG) 18. Januar 1996 (1996-01-18) in der Anmeldung erwähnt Beispiele und Seite 9, Zeile 13-15 ----	1-17
A	WO 99/02503 A (LE BRIS THEOPHILE MARIE ; NEUMANN SCHULTZ BARBARA (DE); BASF AG (DE) 21. Januar 1999 (1999-01-21) in der Anmeldung erwähnt Beispiele und Seite 57, Zeile 27-30 ----- -/--	1-17

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Mai 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/05/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bakboord, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001072

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97/25324 A (BASF AG ; UNGER LILIANE (DE); WICKE KARSTEN (DE); BLANK STEFAN (DE)) 17. Juli 1997 (1997-07-17) in der Anmeldung erwähnt Beispiele und Anspruch 16 -----	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001072

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0042036	A	20-07-2000	AU 2289700 A 01-08-2000
			AU 2436700 A 01-08-2000
			AU 2541200 A 01-08-2000
			BG 105783 A 29-03-2002
			BG 105784 A 28-02-2002
			BR 0007500 A 23-10-2001
			BR 0007504 A 02-10-2001
			CA 2359942 A1 20-07-2000
			CA 2359948 A1 20-07-2000
			CA 2359952 A1 20-07-2000
			CN 1347414 T 01-05-2002
			CN 1345319 T 17-04-2002
			CN 1345318 T 17-04-2002
			CZ 20012550 A3 13-02-2002
			CZ 20012551 A3 13-03-2002
			WO 0042038 A1 20-07-2000
			WO 0042037 A1 20-07-2000
			WO 0042036 A1 20-07-2000
			EP 1140907 A1 10-10-2001
			EP 1140908 A1 10-10-2001
			EP 1144405 A1 17-10-2001
			HR 20010590 A1 31-08-2003
			HU 0200522 A2 29-06-2002
			HU 0200709 A2 29-07-2002
			ID 29552 A 06-09-2001
			ID 29930 A 25-10-2001
			JP 2002534519 T 15-10-2002
			JP 2002534520 T 15-10-2002
			JP 2002534521 T 15-10-2002
			NO 20013443 A 12-07-2001
			NO 20013444 A 11-07-2001
			NZ 512830 A 29-08-2003
			NZ 512864 A 29-04-2003
			PL 349841 A1 23-09-2002
			PL 350246 A1 02-12-2002
			SK 9852001 A3 04-04-2002
			SK 9862001 A3 04-04-2002
			TR 200102025 T2 21-05-2002
			TR 200102026 T2 21-12-2001
			US 6579892 B1 17-06-2003
			US 6602867 B1 05-08-2003
			US 6583166 B1 24-06-2003
			ZA 200106584 A 12-08-2002
			ZA 200106585 A 12-08-2002
DE 4425144	A	18-01-1996	DE 4425144 A1 18-01-1996
			AT 179703 T 15-05-1999
			AU 703889 B2 01-04-1999
			AU 3111395 A 16-02-1996
			BG 63500 B1 29-03-2002
			BG 101113 A 30-04-1998
			BR 9508294 A 30-12-1997
			CA 2195243 A1 01-02-1996
			CN 1152919 A ,B 25-06-1997
			CZ 9700097 A3 13-08-1997
			DE 59505853 D1 10-06-1999
			DK 772604 T3 01-11-1999
			WO 9602520 A1 01-02-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001072

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4425144	A	EP 0772604 A1	14-05-1997
		ES 2131842 T3	01-08-1999
		FI 970147 A	14-01-1997
		GR 3030371 T3	30-09-1999
		HU 77128 A2	02-03-1998
		IL 114598 A	22-12-1999
		JP 10502914 T	17-03-1998
		NO 970161 A	14-03-1997
		NZ 290387 A	25-02-1999
		RU 2167869 C2	27-05-2001
		SI 9520083 A	31-10-1997
		US 6124294 A	26-09-2000
		ZA 9505867 A	14-01-1997
WO 9902503	A 21-01-1999	DE 19728996 A1	14-01-1999
		AT 214057 T	15-03-2002
		AU 748810 B2	13-06-2002
		AU 8731698 A	08-02-1999
		BG 104056 A	31-07-2000
		BR 9810984 A	15-08-2000
		CA 2296102 A1	21-01-1999
		CN 1262678 T	09-08-2000
		DE 59803292 D1	11-04-2002
		DK 994865 T3	14-04-2003
		WO 9902503 A1	21-01-1999
		EP 0994865 A1	26-04-2000
		ES 2174465 T3	01-11-2002
		HR 20000014 A1	30-04-2001
		HU 0003332 A2	28-06-2001
		ID 24839 A	24-08-2000
		JP 2002507999 T	12-03-2002
		NO 20000048 A	06-01-2000
		NZ 502181 A	27-10-2000
		PL 337904 A1	11-09-2000
		PT 994865 T	30-08-2002
		SI 994865 T1	30-04-2002
		SK 173799 A3	12-06-2000
		TR 200000009 T2	21-06-2000
		TW 538041 B	21-06-2003
		US 6472392 B1	29-10-2002
		ZA 9805867 A	10-01-2000
WO 9725324	A 17-07-1997	DE 19600934 A1	17-07-1997
		AU 717726 B2	30-03-2000
		AU 1440797 A	01-08-1997
		BG 64098 B1	31-12-2003
		BG 102616 A	30-04-1999
		CA 2241787 A1	17-07-1997
		CN 1348956 A	15-05-2002
		CN 1212692 A ,B	31-03-1999
		CZ 9802159 A3	12-05-1999
		WO 9725324 A1	17-07-1997
		EP 0877744 A1	18-11-1998
		HR 970021 A1	30-04-1998
		HU 9901590 A2	30-08-1999
		IL 125076 A	20-05-2001
		JP 2000505072 T	25-04-2000
		NO 983187 A	09-09-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/001072

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9725324	A	NZ 326332 A	29-04-1999
		PL 327692 A1	21-12-1998
		SK 94198 A3	10-03-1999
		TR 9801302 T2	23-11-1998
		TW 475929 B	11-02-2002
		US 6214822 B1	10-04-2001
		US 6352981 B1	05-03-2002
		ZA 9700209 A	10-07-1998