



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 839**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00901535 .5**

(86) Fecha de presentación : **12.01.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1140907**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

(54)

Título: **Compuestos del triazol con afinidad para el receptor de la dopamina-D₃.**

(30)

Prioridad: **12.01.1999 DE 199 00 811**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(73)

Titular/es: **Abbott GmbH & Co. KG.**
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden, DE

(72)

Inventor/es: **Starck, Dorothea;**
Treiber, Hans-Jörg;
Unger, Liliane;
Neumann-Schultz, Barbara;
Blumbach, Kai y
Schöbel, Dietmar

(74)

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos del triazol con afinidad para el receptor de la dopamina-D₃.

La invención se refiere a compuestos del triazol y al empleo de estos compuestos. Éstos tienen valiosas propiedades terapéuticas y pueden ser empleados para el tratamiento de enfermedades que respondan a la influencia provocada por los ligandos del receptor de la dopamina-D₃.

Los compuestos del tipo aquí considerado con actividad fisiológica son ya conocidos. De este modo las publicaciones WO 94/25013; 96/02520; 97/43262; 97/47602; 98/06699; 98/49145; 98/50363; 98/50364 y 98/51671 describen compuestos, que actúan sobre los receptores de la dopamina. Otros compuestos con actividad como ligandos del receptor de la dopamina-D₃ son conocidos por las publicaciones DE 44 25 144 A, WO 96/30333 y por las publicaciones WO 97/25324, WO 97/40015, WO 97/47602, WO 97/17326, EP 887 350, EP 779 284 A y por la publicación Bioorg. & Med. Chem. Letters 9 (1999) 2059-2064. Los compuestos del triazol con actividad antialérgicas o antipsicótica son conocidos por las publicaciones US 4,338,453; 4,408,049 y 4,577,020. Las publicaciones WO 93/08799 y WO 94/25013 describen compuestos del tipo aquí considerado, que representan antagonistas del receptor de la endotelina. En la publicación Pharmazie 46 (1991), 109-112, han sido descritos otros compuestos del triazol, que inhiben la agregación de las plaquetas sanguíneas y tienen una actividad reductora de la presión sanguínea. Otros compuestos del triazol con actividad fisiológica son conocidos por las publicaciones EP 691 342, EP 556 119, WO 97/10210, WO 98/24791, WO 96/31512 y WO 92/20655.

Las neuronas reciben sus informaciones, entre otras vías, a través de los receptores acoplados con la proteína G. Existe un gran número de sustancias, que ejercen su actividad sobre estos receptores. Una de ellas es la dopamina.

Existen conocimientos seguros sobre la presencia de la dopamina y sobre su función fisiológica como neurotransmisor. Los trastornos en el sistema de transmisión dopaminérgico dan como resultado enfermedades tales como, por ejemplo, la esquizofrenia, la depresión y la enfermedad de Parkinson. El tratamiento de estas enfermedades y de otras se lleva a cabo con medicamentos que entran en interacción con los receptores de la dopamina.

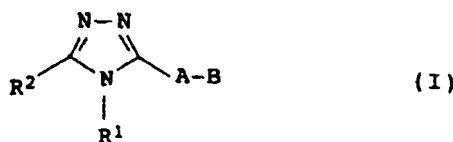
Hasta 1990 se habían definido claramente, desde el punto de vista farmacológico, dos subtipos de los receptores de la dopamina, concretamente los receptores D₁ y D₂.

Recientemente, se ha encontrado un tercer subtipo, concretamente el receptor D₃, que parece que induce algunos efectos de los antipsicóticos y de los agentes anti-Parkinson (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, páginas 135-144; M. Dooley *et al.*, Drugs and Aging 1998, 12, 495-514).

Puesto que los receptores D₃ se expresan fundamentalmente en el sistema límbico, se supone que un ligando D₃ selectivo tendría las propiedades de los antipsicóticos conocidos pero que no tendría los efectos secundarios neurológicos inducidos por el receptor de la dopamina D₂ (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)).

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que determinados compuestos del triazol presentan una elevada afinidad con respecto al receptor de la dopamina-D₃ y una baja afinidad con respecto al receptor D₂. Por lo tanto se trata de un ligando D₃ selectivo.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención está constituido por los compuestos de la formula general I:



en la que

R¹ significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está substituido, en caso dado, por OH, por O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógeno o por fenilo, significa cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono o fenilo;

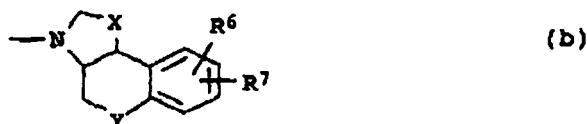
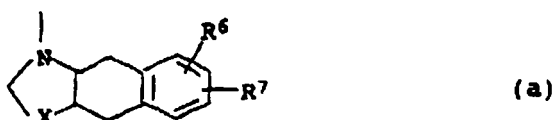
R² significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está substituido, en caso dado, por OH, por O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógeno o por fenilo, significa alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ o un resto aromático, elegido entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico con 5 o con 6 miembros, con 1, con 2, con 3 o con 4 heteroátomos, que pueden elegirse independientemente entre sí entre O, N y S, pudiendo presentar el resto aromático uno o dos substituyentes, que pueden elegirse, independientemente entre sí, entre alquilo

con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido, en caso dado, por OH, por O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógeno o por fenilo, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alqueno con 2 a 6 átomos de carbono, alquino con 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ y fenilo, que está sustituido, en caso dado, por uno o dos restos, que pueden elegirse, independientemente entre sí, entre alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂ o halógeno;

R³ y R⁴ significan, independientemente entre sí, H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido, en caso dado, por OH, por O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógeno o por fenilo, o significan fenilo;

A significa alqueno con 4 a 10 átomos de carbono o significa alqueno con 3 a 10 átomos de carbono, que comprende, al menos, un grupo Z, que se elige entre O, S, CONR³, COO, CO, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y un doble enlace o un enlace triple;

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



X significa CH₂ o CH₂CH₂;

Y significa CH₂;

R⁶ y R⁷ se eligen, independientemente entre sí, entre H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido, en caso dado, por halógeno, OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alqueno con 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, CONR³R⁴, NHSO₂R³ y NR³R⁴;

así como sus sales con ácidos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos, según la invención, están constituidos por ligandos selectivos del receptor de la dopamina-D₃, que actúan de manera regioselectiva en el sistema límbico y que, tienen menos efectos secundarios, debido a su baja afinidad con respecto al receptor D₂, que los neurolépticos clásicos, que están constituidos por antagonistas del receptor D₂. Los compuestos pueden ser empleados, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades que respondan a los ligandos de la dopamina-D₃, es decir que son activos para el tratamiento de aquellas enfermedades, en las cuales un influjo (modulación) sobre los receptores de la dopamina-D₃ conduzca a la mejoría del estado patológico o a la curación de la enfermedad. Tales enfermedades son, por ejemplo, enfermedades del sistema cardiocirculatorio así como de los riñones, enfermedades del sistema nervioso central, especialmente la esquizofrenia, los trastornos de afectividad, los trastornos neuróticos en forma de sobrecarga y somáticos, la psicosis, el Parkinson, los trastornos de atención (attention deficit disorders), la hiperactividad en el caso de menores, la epilepsia, los trastornos amnésicos y cognitivos, tales como el aprendizaje y las deficiencias de memoria (impaired cognitive function), los estados de medio, la demencia, el delirio, los trastornos de personalidad, los trastornos del sueño (por ejemplo síndrome de las piernas inquietas -Restless Legs Síndrome-), los trastornos de la vida sexual (impotencia del hombre), trastornos de la ingesta y enfermedades maniáticas. Además, se utilizan para el tratamiento de la apoplejía.

A las enfermedades maniáticas pertenecen los trastornos físicos provocados por el mal uso de las sustancias psicotrópicas, tales como los medicamentos o las drogas y los trastornos del comportamiento así como otras enfermedades maniáticas, tales como por ejemplo la ludopatía (impulse control disorders not elsewhere classified). Las sustancias que provocan manías son, por ejemplo: los opiáceos (por ejemplo la morfina, la heroína, la codeína); la cocaína; la nicotina; el alcohol; las sustancias que interaccionan con el complejo del canal de cloruro GABA, los sedantes, los hipnóticos o los tranquilizantes, por ejemplo las benzodiazepinas; el LSD; los derivados del cannabis; los estimulantes psicomotores, tal como la 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (éxtasis); la anfetamina y las sustancias de tipo anfetamina tal como el metilfenidato u otros estimulantes con inclusión de la cafeína. Como sustancias generadoras de manías entran en consideración especialmente los opiáceos, la cocaína, la anfetamina o las sustancias de tipo anfetamina, la nicotina y el alcohol.

Preferentemente, se emplearán los compuestos según la invención para el tratamiento de los trastornos de afectividad; los trastornos neuróticos en forma de sobrecarga y somáticos y las psicosis, por ejemplo la esquizofrenia.

En el ámbito de la presente invención las siguientes expresiones tienen los significados dados a continuación:

Alquilo (incluso en restos tales como alcoxi, alquiltio, alquilamino, etc.) significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 hasta 6 átomos de carbono y, especialmente, con 1 hasta 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes, que se eligen, independientemente entre sí, entre OH, O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógeno o fenilo. En el caso de un sustituyente halógeno, el grupo alquilo puede abarcar especialmente 1, 2, 3 o 4 átomos de halógeno, que pueden encontrarse sobre uno o varios átomos de carbono, preferentemente en la posición α o ω . Son especialmente preferentes CF_3 , CHF_2 , CF_2Cl o CH_2F .

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

Cicloalquilo significa, especialmente, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

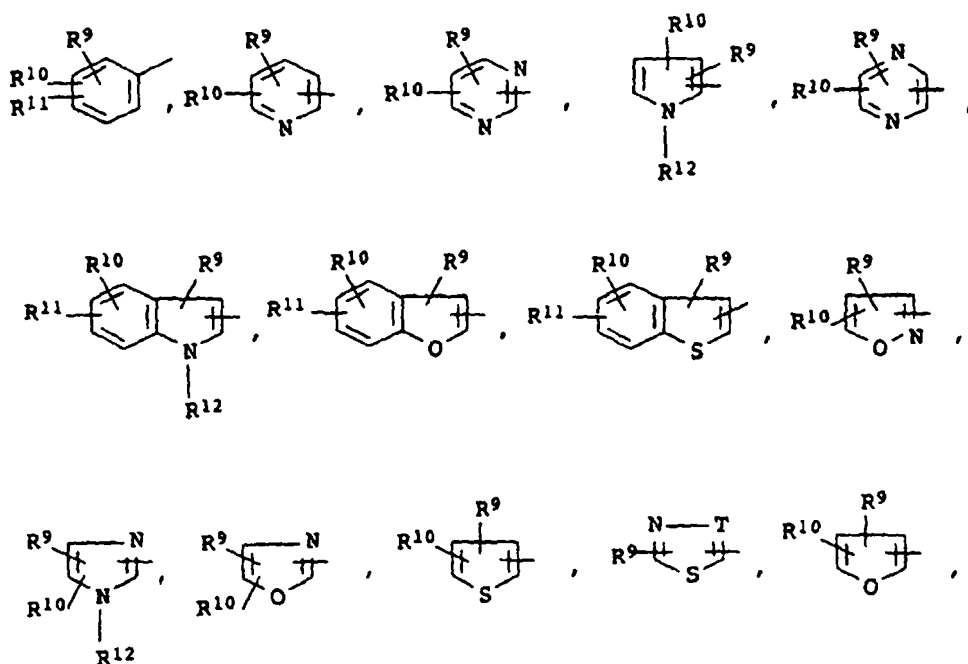
Alquilenos significa un resto de cadena lineal o de cadena ramificada. Cuando A no presente grupos Z, A abarcará entre 4 y 10 átomos de carbono, preferentemente entre 4 y 8 átomos de carbono. La cadena comprendida entre el núcleo del triazol y el grupo B presenta, entonces, al menos cuatro átomos de carbono. Cuando A presente, al menos, uno de los grupos Z citados, A abarcará entre 3 y 10 átomos de carbono, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono.

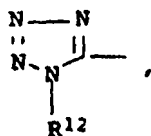
Cuando los grupos alquilenos abarquen, al menos, uno de los grupos Z, estos pueden estar dispuestos en la cadena alquilenos en cualquier lugar o en la posición 1 o 2 del grupo A (a partir del resto de triazol). Los restos CONR^2 y COO están dispuestos preferentemente de tal manera, que respectivamente el grupo carbonilo esté dirigido hacia el anillo de triazol. Son especialmente preferentes los compuestos de la fórmula I, en la que A significa -Z-alquilenos con 3 a 6 átomos de carbono, especialmente $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$, $-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ o significa un resto -Z-alquilenos con 7 a 10 átomos de carbono lineal, estando enlazado Z sobre el anillo de triazol. Preferentemente Z significa CH_2 , O y, especialmente, S. Además, A significa preferentemente $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

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

Preferentemente R^1 significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono.

Cuando R^2 signifique un resto aromático, éste estará constituido preferentemente por uno de los restos siguientes:





en los que

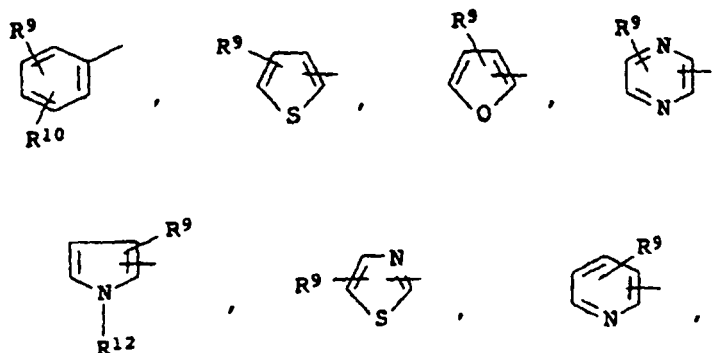
R^9 hasta R^{11} significan H o los sustituyentes anteriormente citados del resto aromático Ar^1 ,

R^{12} significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o fenilo y

T significa N o CH.

Cuando el resto fenilo esté substituido, los sustituyentes se encontrarán preferentemente en la posición m o en la posición p.

De manera especialmente preferente los restos aromáticos están constituidos por un grupo de la fórmula:



en los que R^9 , R^{10} y R^{12} tienen los significados anteriormente indicados. Los restos de fenilo, de piridilo, de tiazolilo y de pirrol indicados son especialmente preferentes.

Los restos R^9 hasta R^{11} significan, preferentemente, H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, OR^3 , CN, fenilo, que está substituido, en caso dado, por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono o por halógeno, significan CF_3 y halógeno y, especialmente, significan H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, OR^3 y halógeno. En este caso R^3 tiene los significados anteriormente indicados.

De manera especialmente preferente, R^2 significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, NR^3R^4 (R^3 y R^4 significa, independientemente entre sí, H o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono), fenilo o un resto heterocíclico, aromático, con 5 miembros, que presenta 1 o 2 heteroátomos, que se eligen independientemente entre sí, entre N, S y O. Preferentemente el resto heterocíclico está constituido por un resto de pirrol o por un resto de piridina.

Preferentemente X y/o Y significan CH_2 .

Preferentemente, A significa alquileno con 4 a 10 átomos de carbono o alquileno con 3 a 10 átomos de carbono, que abarque al menos un grupo Z, elegido entre O, S, COO, CO y un doble enlace.

Preferentemente, los restos R^6 y R^7 se eligen independientemente entre sí, entre H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ y $CONR^3R^4$. De forma especialmente preferente el grupo de fenilo anillado presenta uno o dos sustituyentes, es decir que uno o dos de los restos R^6 , R^7 y R^8 significan alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, OH, halógeno, CN, $SO_2NR^3R^4$, NO_2 o CF_3 .

Son especialmente preferentes los compuestos de la formula I, en la que

R^1 significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o fenilo,

R^2 significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo,

A significa -S-alquileno con 3 a 10 átomos de carbono, que puede comprender en caso dado un doble enlace, y

R^6 y R^7 se eligen entre H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, $SO_2NR^3R^4$, CN, NO_2 y CF_3 .

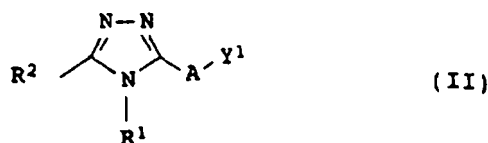
ES 2 288 839 T3

La invención abarca también las sales de adición con ácidos de los compuestos de la fórmula I, con ácidos fisiológicamente aceptables. Como ácidos orgánicos e inorgánicos, fisiológicamente aceptables, entran en consideración, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido adípico o el ácido benzoico. Otros ácidos, que pueden ser empleados, han sido descritos en la publicación Avances en la investigación farmacéutica (Fortschritte der Arzneimittelforschung, tomo 10, página 224 y siguientes, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o varios centros asimétricos. A la invención pertenecen, por lo tanto, no solamente los racematos sino también los correspondientes enantiómeros y diastereómeros. También pertenecen a la invención las respectivas formas tautómeras.

El procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I consiste en que

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)

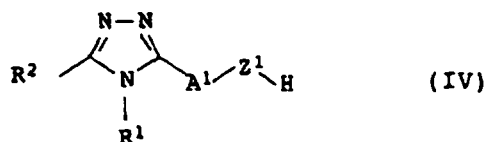


en la que Y^1 significa un grupo disociable usual tal como por ejemplo Hal, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, etc., con un compuesto de la fórmula general (III)



o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV)

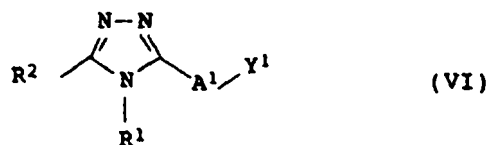


en la que Z^1 significa O o S y A^1 significa alquileo con 1 a 10 átomos de carbono o un enlace, con un compuesto de la fórmula general (V)



en la que Y^1 tiene el significado anteriormente indicado y A^2 significa alquileo con 2 a 10 átomos de carbono, presentando A^1 y A^2 , en conjunto, entre 3 y 10 átomos de carbono y A^1 y/o A^2 comprenden en caso dado, al menos, un grupo Z; o

c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI)

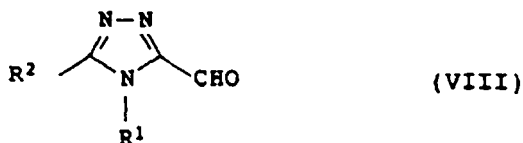


en la que Y^1 y A^1 tienen los significados anteriormente indicados, con un compuesto de la fórmula general (VII)



en la que Z^1 tiene los significados anteriormente indicados; o

d) se somete a un compuesto de la fórmula general (VIII)



a una transpolación con reactivos conocidos por la literatura, tales como por ejemplo el 1,3-propanoditiol, KCN/agua, TMSCN (cianuro de trimetilsililo) o KCN/morfolina, como se ha descrito, por ejemplo, en la las publicaciones

Albright *Tetrahedron*, 1983, 39, 3207 o

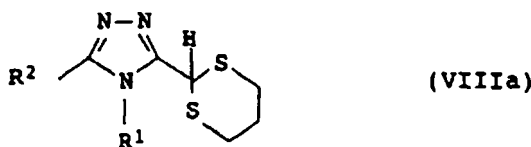
D. Seebach *Synthesis* 1969, 17 y 1979, 19 o

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

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

Martin *et al. Synthesis* 1979, 633,

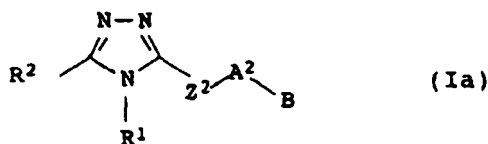
para dar los productos (VIIIa) (tomándose como ejemplo el 1,3-propanoditiol)



y a continuación se somete a una prolongación de las cadenas con compuestos de la formula general (IX)



en la que Y¹ tiene el significado anteriormente indicado y A³ significa alquileo con 3 a 9 átomos de carbono, que puede contener un grupo Z, obteniéndose, tras la desprotección o tras la reducción, los compuestos de la fórmula (Ia)



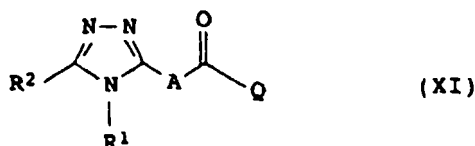
en la que Z² significa CO o un grupo metileno y Z² y A² presentan, de manera conjunta, entre 4 y 10 átomos de carbono, o

e) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (VIII) con un compuesto de la fórmula general (X)



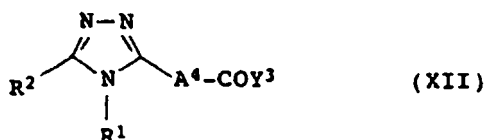
en la que Y² significa un fosforano o un resto de ácido fosfónico, de manera análoga a la de los métodos usuales, como los que se han descrito, por ejemplo, en la publicación Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie" 4^a edición, Thieme Verlag Stuttgart, tomo V/1b página 383 y siguientes o tomo V/1c página 575 y siguientes, o

f) se hace reaccionar un compuesto de la formula general (XI)



en la que Q significa H u OH, con un compuesto de la fórmula (III) bajo condiciones reductoras de manera análoga a la de los métodos conocidos por la literatura, como los que se han descrito por ejemplo en las publicaciones J. Org. Chem. 1986, 50, 1927; o WO 92/20655.

El procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en la que A abarque el grupo COO o el grupo CONR^3 , consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (XII)

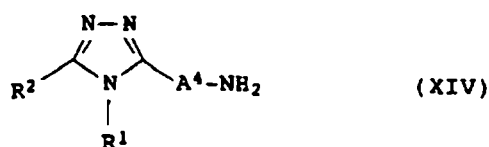


en la que Y^3 significa OH, O-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, Cl o junto con CO significa un grupo carboxilo activado, A^4 significa alquileo con 0 a 9 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula (XIII)

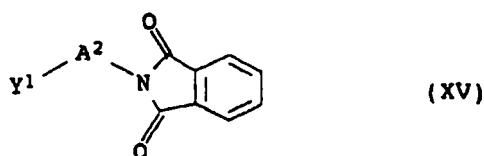


en la que Z^3 significa OH o NHR^3 .

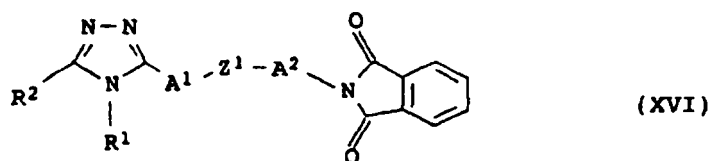
Los compuestos del tipo (XIV)



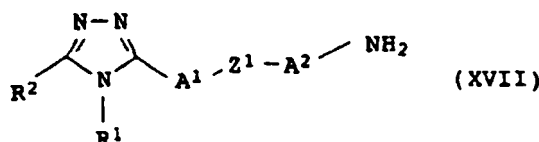
pueden sintetizarse mediante alquilación de los compuestos de la fórmula (IV) con compuestos de la fórmula general (XV),



para dar compuestos de la fórmula (XVI),



verificándose a continuación una hidrazinólisis para dar los compuestos del tipo (XVII)



Los compuestos de la fórmula general (XVII) pueden obtenerse también mediante la reacción de los compuestos de la fórmula (II) con azidas, tal como por ejemplo con azida de sodio y, a continuación, reducción, como se ha descrito, por ejemplo, en las publicaciones

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

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

Los compuestos de las fórmulas generales B-H pueden prepararse como se ha descrito, por ejemplo, en las publicaciones

S. Smith *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 2859;

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

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

Los compuestos del tipo de la fórmula (IV) son conocidos o bien pueden prepararse según los procedimientos conocidos, como los que se han descrito, por ejemplo, en las publicaciones A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, o "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY y en la literatura allí citada o en las publicaciones S. Kubota *et al.* Chem. Pharm. Bull 1975, 23, 955 o Vosilevskii *et al.* Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim 1975, 23, 955.

En las fórmulas precedentes, R¹, R², R⁶, R⁷, A, B, X e Y tienen los significados que han sido dados con relación a la fórmula I.

La obtención de los compuestos según la invención y de los materiales de partida y de los productos intermedios puede llevarse a cabo, también, de manera análoga a la de los métodos descritos en las publicaciones de patente citadas al principio.

Las reacciones anteriormente descritas se llevan a cabo, en general, en un disolvente, a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Los disolventes, que pueden ser empleados son, por ejemplo, los ésteres, tal como el acetato de etilo, los éteres, tales como el dietiléter o el tetrahidrofurano, la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, el dimetoxietano, el tolueno, el xileno, el acetonitrilo, las cetonas, tales como la acetona o la metiletilcetona o los alcoholes, tales como el etanol o el butanol.

En caso deseado se trabajará en presencia de un agente aceptor de ácido. Los agentes aceptores de ácido, adecuados, son las bases inorgánicas tales como el carbonato de sodio o el carbonato de potasio, el bicarbonato de sodio o el bicarbonato de potasio, el metilato de sodio, el etilato de sodio, el hidruro de sodio o los compuestos organometálicos tales como los compuestos constituidos por el butil-litio o por los alquil-magnesio, o las masas orgánicas, tales como la trietilamina o la piridina. Estas últimas pueden servir simultáneamente como disolventes.

El procedimiento (f) se lleva a cabo bajo condiciones reductoras, por ejemplo mediante el empleo de borohidruro de sodio, de cianoborohidruro de sodio o de triacetoxiborohidruro, en caso dado en medio ácido o en presencia de un ácido de Lewis, tal como por ejemplo el cloruro de cinc o mediante hidrogenación catalítica.

El aislamiento del producto en bruto se lleva a cabo de manera usual, por ejemplo mediante filtración, separación por destilación del disolvente o mediante extracción a partir de la mezcla de la reacción, etc. La purificación de los compuestos obtenidos puede llevarse a cabo de manera usual, por ejemplo mediante recristalización en un disolvente, cromatografía o transformación en un compuesto de adición con un ácido.

Las sales de adición con ácidos se preparan de manera usual mediante mezcla de la base libre con el ácido correspondiente, en caso dado en solución en un disolvente orgánico, por ejemplo en un alcohol inferior, tal como el metanol, el etanol o el propanol, en un éter, tal como el metil-t-butiléter, en una cetona, tal como la acetona o la metiletilcetona o en un éster, tal como el acetato de etilo.

Para el tratamiento de las enfermedades anteriormente citadas se administrarán los compuestos según la invención de manera usual por vía oral o parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal). La aplicación puede llevarse a cabo también con vapores o aerosoles a través de la cavidad rino-faríngea.

La dosificación depende de la edad, del estado y del peso del paciente así como del tipo de la aplicación. Por regla general la dosis diaria del producto activo está comprendida entre aproximadamente 10 y 1.000 mg por paciente y día en el caso de la administración oral y está comprendida aproximadamente entre 1 y 500 mg por paciente y día en el caso de la administración parenteral.

La invención se refiere, también, a agentes farmacéuticos que contengan los compuestos según la invención. Estos agentes se presentan en las formas de aplicación galénicas, usuales, en estado sólido o líquido, por ejemplo en forma de tabletas, de tabletas revestidas, de cápsulas, de polvos, de granulados, de grageas, de supositorios, de soluciones o de aerosoles. Los productos activos pueden elaborarse en este caso con los agentes auxiliares galénicos, usuales, tales como los agentes aglutinantes para las tabletas, las cargas, los agentes para la conservación, los agentes para la desintegración de las tabletas, los agentes para la regulación de la fluencia, los plastificantes, los agentes humectantes, los agentes dispersantes, los emulsionantes, los disolventes, los agentes retardantes, los antioxidantes y/o los gases propulsores (véase la publicación de H. Sucker *et al.*, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Las formas de aplicación, obtenidas de este modo, contienen el producto activo normalmente en una cantidad comprendida entre un 1 y un 99% en peso.

ES 2 288 839 T3

Los ejemplos siguientes sirven para explicar la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

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

Síntesis de los productos de partida

1A (8-Bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-acetato de metilo

Se combinó una solución de 13,5 g (60 mmoles) de 8-bromo-tetralona en 470 ml de THF a -30°C bajo atmósfera de gas protector, con 33 ml de diisopropilamina de litio 2M, se agitó ulteriormente y seguidamente se añadió, gota a gota, una solución de 11 g (72 mmoles) de bromoacetato de metilo en 100 ml de THF. Al cabo de 18 horas a temperatura ambiente se combinó, para la elaboración, a 0°C, con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación; el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno).

Rendimiento: 13,7 g (46 mmoles); 77% de la teoría.

C₁₃H₁₃BrO₃ (297,2) MS: 296/298 [M⁺]

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

Se combinó una solución de 0,9 g (3,6 mmoles) de la 3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propilamina y 0,7 g (2,4 mmoles) del compuesto precedente, en 10 ml de THF/metanol = 1/1, a 0°C, con 0,8 ml de ácido acético glacial (pH 4-5) y a continuación con 0,2 mg (2,4 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se agitó durante 72 horas a la temperatura ambiente. Para la elaboración se combinó con lejía de hidróxido de sodio al 20%, se concentró por evaporación en vacío y el residuo se recogió con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró por evaporación después de lo cual se llevó a cabo una purificación mediante cromatografía en columna del residuo (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno con un 3-5% de metanol).

Rendimiento: 0,6 g (1,1 mmoles); 47% de la teoría.

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

C₂₄H₂₅BrN₄OS (497,5)

Obtención del producto final

Se combinaron 1,9 ml de una solución 1M de borano-THF, mediante refrigeración con hielo y gas protector, con 560 mg (1,1 mmoles) del compuesto preparado en 1B y disuelto en 2 ml de THF y se calentaron a ebullición durante 1 hora. Una vez concluida la reacción se añadió 1 ml de ácido clorhídrico al 10%, se concentró por evaporación, se recogió el residuo en agua, se alcalinizó y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno con un 3-5% de metanol).

Rendimiento: 40 mg (0,1 mmol); 8% de la teoría.

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

C₂₄H₂₇BrN₄S (482,9)

ES 2 288 839 T3

De manera análoga se obtienen, en principio:

Ejemplo 2

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

$C_{28}H_{36}N_4$ MS: (460,7) MS: 461 [M⁺]

Ejemplo 3

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

Ejemplo 4

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

De manera análoga pueden obtenerse, en principio:

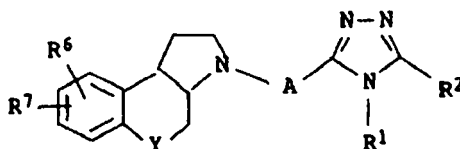


TABLA 1

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
5	Et	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	H
6	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
7	Propilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
8	Fenilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
9	Etilo	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	7-terc.-butilo	
10	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
11	Butilo	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
12	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
13	cycPropilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
14	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
15	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-flúor	
16	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
17	Me	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
18	Propilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
19	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
20	Propilo	4-Metiltiazol-5-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metilo	
21	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	8-bromo	
22	Me	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	O	9-metilo	
23	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
24	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-terc.-butilo	
25	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
26	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
27	isoPropilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluórmetoxi	
28	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	8-flúor	
29	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
30	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
31	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
32	Me	4-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
		Metiltiazol-5-il-				
33	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
34	isoPropilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluórmetoxi	
35	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	7-terc.-butilo	
36	Butilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
37	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
38	Hexilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
39	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₆ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
40	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	O	9-flúor	
41	Propilo	N-Metil-2-pirrolil-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-trifluórmetoxi	
42	cycPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
43	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
44	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	O	H	
45	Me	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
46	isoButilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-terc.-butilo	
47	Etilo	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	O	H	
48	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
49	Me	Fenilo	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	7-terc.-butilo	
50	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
51	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
52	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	

ES 2 288 839 T3

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
53	Butilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
54	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₈ -	O	6-metoxi	
55	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
56	Etilo	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	
57	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ - C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	O	7-terc.-butilo	
58	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
59	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
60	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
61	Me	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluormetoxi	
62	Butilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
63	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ - C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	O	7-sulfonamido	
64	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
65	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₈ -	CH ₂	8-trifluormetoxi	
66	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
67	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	O	8-yodo	
68	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₈ -	O	8-trifluormetoxi	
69	isoPropilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluormetoxi	
70	Butilo	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
71	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂	8-flúor	
72	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
73	Fenilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
74	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	O	H	
75	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₂	7-metilo	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
76	cycPropilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
77	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
78	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
79	Et	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
80	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
81	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
82	Etilo	2-Tienilo	CO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
83	cycPropilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
84	Propilo	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	CH ₂	7-metilo	
85	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
86	Et	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
87	Etilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -		H	
88	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
89	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metilo	
90	Propilo	2-Pirazinil-	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-trifluórmetoxi	
91	Propilo	Piridin-3-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metilo	
92	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
93	Butilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
94	Me	4-Metiltiazol-5-il-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-metil	
95	Me	4-Metiltiazol-5-il-	(CH ₂) ₄ -	O	9-metilo	
96	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
97	Me	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
98	isoPropilo	5-Metil imidazol-4- il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-trifluórmetoxi	
99	Me	N-Metil-2- pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
100	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
101	isoButilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
102	Me	Fenilo	CO-CH ₂ - C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	7-terc.-butilo	
103	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
104	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
105	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH- CH ₂ -	O	8-flúor	
106	Me	4- Metiltiazol- 5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
107	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₄ -	O	7-metilo	
108	Fenilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
109	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluórmetoxi	
110	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	8-trifluórmetoxi	
111	Hexilo	3- Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
112	cycPropilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
113	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
114	Me	Oxadiazol-2- ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
115	Etilo	4- Metiltiazol- 5-il-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)- CH ₂	O	7-sulfonamido	
116	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
117	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
118	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
119	Me	N-Metil-2- pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
120	Butilo	2- Aminotiazol- 4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8- metoxi

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

ES 2 288 839 T3

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
143	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
144	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
145	cycPropilo	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
146	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
147	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
148	Propilo	4-Metoxifenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
149	Me	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	O	H	
150	Me	2-Tienilo	O-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
151	Butilo	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
152	isoButilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
153	Hexilo	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
154	Fenilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
155	Me	Fenilo	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	7-terc.-butilo	
156	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
157	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
158	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
159	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
160	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₆ -	O	7-terc.-butilo	
161	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
162	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
163	isoPropilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluórmoxi	
164	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-terc.-butilo	
165	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
166	Butilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
167	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
168	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
169	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
170	Me	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-metilo	
171	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
172	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
173	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
174	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
175	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
176	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
177	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
178	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	O	H	
179	isoPropilo	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluórmetoxi	
180	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
181	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	8-bromo	
182	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
183	Propilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
184	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
185	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂	8-flúor	
186	Propilo	2-Tienilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	6-metoxi	
187	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
188	Propilo	3-Ciano-	CONH-(CH ₂) ₅ -	CH ₂	7-metilo	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
		fenilo				
189	Propilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
190	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
191	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-sulfonamido	
192	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-trifluórmotoksi	
193	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
194	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
195	Fenilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
196	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
197	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
198	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	7-sulfonamido	
199	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
200	cycPropilo	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
201	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoksi	
202	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
203	Propilo	3-Yodo-fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-trifluórmotoksi	
204	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
205	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
206	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	O	7-terc.-butilo	
207	cycPropilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
208	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
209	Fenilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
210	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-carboxamido	
211	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	7-terc.-butilo	
212	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
213	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
214	Hexilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
215	isoPropilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
216	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
217	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
218	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
219	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
220	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	O	9-metilo	
221	isoPropilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
222	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
223	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
224	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
225	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
226	Etilo	2-Tienilo	CO-(CH ₂) ₃ -	O	H	
227	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
228	isoPropilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-trifluormetoxi	
229	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
230	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	

ES 2 288 839 T3

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
231	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
232	isoPropilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-sulfonamido	
233	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
234	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
235	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
236	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
237	Et	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
238	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
239	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
240	cycPropilo	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
241	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
242	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
243	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
244	Me	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
245	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
246	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ - C(CH ₃)=CH-CH ₂ - O		7-terc.-butilo	
247	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
248	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
249	Fenilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
250	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-terc.-butilo	
251	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
252	Et	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-terc.-butilo	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
253	Fenilo	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
254	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
255	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-carboxamido	
256	isoPropilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-trifluórmetoxi	
257	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
258	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	O	7-metilo	
259	Me	Oxadiazol-2-il	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-metoxi	8-metoxi
260	Me	2-Aminotiazol-4-il	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
261	Fenilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
262	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₁₀ -	O	7-metilo	
263	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-flúor	
264	Me	Piridin-4-il	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
265	Etilo	4-Metiltiazol-5-il	S-(CH ₂) ₆ -	O	7-ciano	
266	Hexilo	Piridin-4-il	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
267	Me	5-Metilimidazol-4-il	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
268	Butilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
269	Me	4-Metiltiazol-5-il	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
270	Me	2-Pirazinil	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metilo	
271	Me	4-Metiltiazol-5-il	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
272	Me	Ciclohexil	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
273	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-metoxi	8-metoxi
274	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	8-trifluórmetoxi	
275	Fenilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	

ES 2 288 839 T3

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
276	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
277	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
278	Butilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
279	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	7-terc.-butilo	
280	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
281	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	8-flúor	
282	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
283	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
284	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	
285	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-ciano	
286	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-nitro	
287	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₈ -	CH ₂	6-metoxi	
288	isoPropilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
289	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	6-metoxi	
290	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-nitro	
291	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
292	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₆ -	CH ₂	7-ciano	
293	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	8-metoxi
294	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
295	Me	4-Metoxifenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
296	Me	3-Yodo-	S-(CH ₂) ₃ -	O	7-ciano	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
		fenilo				
297	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ - C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂	7-terc.-butilo	
* Cuando no se haya dado ningún significado para R ⁷ , entonces R ⁷ significa hidrógeno. En esta tabla, y en las siguientes, se han utilizado las siguientes abreviaturas: Me = Metilo Et = Etilo cycPropilo = Ciclopropilo						

De manera análoga pueden obtenerse, en principio:

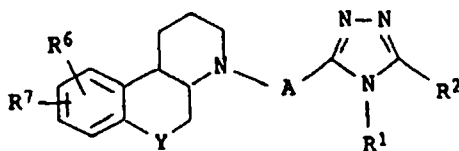


TABLA 2

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
298	Me	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	10-metilo	
299	Etilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
300	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
301	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
302	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
303	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
304	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
305	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₆ -	O	8-terc.-butilo	
306	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	8-terc.-butilo	
307	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
308	Me	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	
309	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
310	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
311	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
312	Propilo	4-Metoxifenilo	COO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
313	Propilo	N-Metil-2-pirrolil-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-trifluormetoxi	
314	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	9-trifluormetoxi	
315	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
316	Me	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluormetoxi	
317	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
318	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
319	Fenilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
320	Butilo	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
321	Fenilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
322	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
323	Propilo	3-Ciano-fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	CH ₂	8-metilo	
324	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
325	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
326	Me	4-Metiltiazol-5-il-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	10-metilo	
327	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
328	Butilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
329	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₆ -	O	8-ciano	
330	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
331	Butilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
332	Propilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
333	isoPropilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
334	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
335	Me	N-Metil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
		pirrolil-				
336	Et	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
337	Fenilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
338	Me	4-Metiltiazol-5-il-	(CH ₂) ₄ -	O	10-metilo	
339	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
340	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
341	Et	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
342	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
343	Me	3-Yodo-fenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
344	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
345	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
346	Propilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
347	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
348	isoPropilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluórmoxi	
349	Butilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
350	Etilo	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	O	H	
351	Propilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
352	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
353	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
354	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-metoxi	9-metoxi
355	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	O	8-metilo	
356	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
357	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
358	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
359	isoPropilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	

ES 2 288 839 T3

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
360	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	8-terc.-butilo	
361	Propilo	2-Pirazinil-	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-trifluormetoxi	
362	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
363	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
364	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
365	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	8-terc.-butilo	
366	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
367	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
368	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
369	isoPropilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
370	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
371	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	O	H	
372	Fenilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
373	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₆ -	CH ₂	8-ciano	
374	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
375	Hexilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
376	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluormetoxi	
377	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
378	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
379	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	O	8-terc.-butilo	
380	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
381	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
382	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₈ -	O	9-trifluormetoxi	
383	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
384	Me	2-Pirazinil-	(CH ₂) ₄ -	O	8-metilo	

ES 2 288 839 T3

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
385	Butilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
386	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
387	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
388	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
389	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
390	Me	Fenilo	CO-CH ₂ - C(=CH ₂)-CH ₂	O	8-terc.-butilo	
391	Me	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	O	10-metilo	
392	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
393	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
394	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
395	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
396	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
397	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
398	Etilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
399	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
400	Me	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	O	H	
401	Me	4-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
402	Butilo	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
403	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
404	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
405	isoButilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
406	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
407	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	O	9-trifluórmoxi	
408	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
409	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-terc.-butilo	
410	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)- CH ₂	CH ₂	9-flúor	

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

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

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
458	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
459	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	O	9-yodo	
460	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
461	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	O	9-flúor	
462	Propilo	4-Metiltiazol-5-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-metilo	
463	Fenilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
464	Hexilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
465	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₆ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
466	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
467	cycPropilo	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
468	Etilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	O	8-sulfonamido	
469	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
470	isoPropilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	9-trifluormetoxi	
471	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
472	Etilo	2-Tienilo	CO-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
473	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
474	Propilo	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	O	8-metilo	
475	isoPropilo	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	9-trifluormetoxi	
476	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
477	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
478	cycPropilo	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
479	Et	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
480	isoButilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-terc.-butilo	
481	Hexilo	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
482	Propilo	2-Tienilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	7-metoxi	
483	Fenilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
484	Me	2-Tienilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	9-flúor	
485	Me	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
486	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
487	Butilo	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
488	Etilo	2-Tienilo	CO-(CH ₂) ₃ -	O	H	
489	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
490	isoPropilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
491	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
492	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂	9-flúor	
493	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₇ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
494	Me	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	O	H	
495	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₂	8-metilo	
496	Butilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
497	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₆ -	O	8-ciano	
498	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
499	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
500	isoPropilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
501	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
502	Fenilo	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
503	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
504	Fenilo	Carboxamido	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
505	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
506	Me	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
507	Pentilo	Fenilo	CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	O	H	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
508	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
509	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
510	Me	4-Metoxifenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
511	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
512	Fenilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
513	Me	Fenilo	O-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
514	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	O	H	
515	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
516	cycPropilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
517	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
518	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
519	Me	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	9-bromo	
520	Me	Piridin-3-il-	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
521	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
522	Propilo	Fenilo	CONH-(CH ₂) ₅ -	CH ₂	8-metilo	
523	Me	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
524	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
525	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
526	Propilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
527	Me	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
528	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
529	Me	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	O	H	
530	isoPropilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-trifluormetoxi	
531	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	CH ₂	8-sulfonamido	
532	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
533	Me	4-Metiltiazol-5-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-

ES 2 288 839 T3

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
		il-				metoxi
534	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-metilo	
535	Propilo	3-Br-piridin-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-carboxamido	
536	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
537	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₈ -	O	7-metoxi	
538	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
539	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
540	Hexilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
541	Me	2-Tienilo	(CH ₂) ₄ -	CH ₂	H	
542	cycPropilo	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
543	cycPropilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
544	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-terc.-butilo	
545	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ - C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
546	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
547	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-carboxamido	
548	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
549	Propilo	Piridin-3-il-	CONH-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-metilo	
550	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-sulfonamido	
551	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
552	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-ciano	
553	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
554	cycPropilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
555	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
556	Hexilo	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
557	isoButilo	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
558	Et	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
559	cycPropilo	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
560	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
561	Me	2-Tienilo	O-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
562	Me	2-Aminotiazol-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
		4-il-				
563	Butilo	Ciano	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-metoxi	9-metoxi
564	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	9-metilo	
565	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
566	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
567	Fenilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
568	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
569	Et	Piridin-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
570	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
571	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
572	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-ciano	
573	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-sulfonamido	
574	Hexilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
575	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	O	8-nitro	
576	Et	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
577	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	
578	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
579	Me	4-Metoxifenilo	(CH ₂) ₄ -	O	10-flúor	
580	Etilo	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂	9-flúor	
581	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	(CH ₂) ₄ -	O	10-metilo	
582	Me	5-Metilimidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	
583	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	O	8-sulfonamido	
584	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-terc.-butilo	H
585	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
586	Me	N-Metil-2-	S-(CH ₂) ₃ -	O	H	

Ejp	R ¹	R ²	A	Y	R ⁶	R ^{7*}
		pirrolil-				
587	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	8-nitro	
588	cycPropilo	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	H	
589	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	CH ₂	7-metoxi	
590	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ - C(CH ₃)=CH-CH ₂ -		8-terc.-butilo	
591	Propilo	3-Yodo-fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	CH ₂	9-trifluórmoxi	
* Cuando no se haya dado ningún significado para R ⁷ , entonces R ⁷ significa hidrógeno.						

De manera análoga pueden obtenerse, en principio:

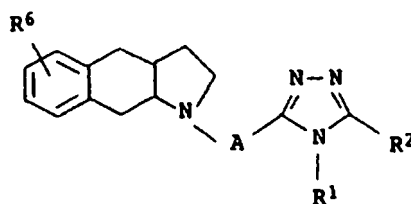


TABLA 3

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

Ejp	R ¹	R ²	A	R ⁶
604	Butilo	Oxadiazol-2-ilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
605	cycPropilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	6-metilo
606	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
607	Fenilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
608	Propilo	2-Tienilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	6-metoxi
609	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	6-metilo
610	Propilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	6-metilo
611	isoPropilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	6-metilo
612	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
613	Me	4-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-terc.-butilo
614	Me	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-terc.-butilo
615	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
616	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
617	Me	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
618	Etilo	Fenilo	(CH ₂) ₈ -	H
619	Me	Ciclohexil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
620	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃	H
621	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano
622	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-metilo
623	Me	Piridin-4-il-	O-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
624	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-ciano
625	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
626	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
627	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-ciano
628	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro
629	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano
630	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
631	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
632	isoPropilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
633	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-terc.-butilo
634	isoPropilo	3-Ciano-fenilo	O-(CH ₂) ₈ -	7-terc.-butilo
635	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro

Ejp	R ¹	R ²	A	R ⁶
636	Me	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
637	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano
638	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
639	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
640	Fenilo	2-Pirazinil-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-terc.-butilo
641	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	6-metilo
642	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	6-cloro
643	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-nitro
644	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
645	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	H
646	cycPropilo	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	6-metilo
647	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	6-cloro
648	isoPropilo	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
649	Butilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	6-metilo
650	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano
651	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	H
652	Me	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-terc.-butilo
653	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	6-metoxi
654	Butilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	6-metilo
655	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-terc.-butilo
656	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₉ -	7-nitro
657	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-ciano

De manera análoga pueden obtenerse, en principio:

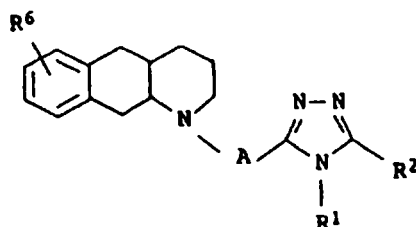


TABLA 4

Ejp	R ¹	R ²	A	R ⁶
658	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
659	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
660	Me	Amino	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-terc.-butilo
661	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₉ -	8-nitro
662	Me	4-Imidazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
663	Etilo	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	8-ciano
664	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro
665	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	H
666	Etilo	Fenilo	(CH ₂) ₈ -	H
667	Me	3-Yodo-fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	8-nitro
668	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metilo
669	Me	Piridin-4-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-terc.-butilo
670	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-metoxi
671	Me	Piridin-3-il-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	8-terc.-butilo
672	Propilo	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-nitro
673	Me	3-Pirrolilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
674	Propilo	2-Tienilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	7-metoxi
675	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-nitro
676	Butilo	Fenilo	CO-(CH ₂) ₃ -	7-metilo
677	Me	2-Aminotiazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
678	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	H
679	Etilo	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-ciano
680	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-ciano
681	isoPropilo	5-Metil imidazol-4-il-	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
682	Butilo	Oxadiazol-2-ilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-terc.-butilo
683	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	H
684	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-metilo
685	Me	3-Br-piridin-5-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-terc.-butilo
686	Propilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	7-metilo
687	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-nitro
688	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-nitro
689	Me	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-ciano

Ejp	R ¹	R ²	A	R ⁶
690	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₄ -	7-metoxi
691	Me	Tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
692	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	H
693	Me	2-Pirazinil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-ciano
694	Me	2,5-Di-metil-furanil-3-	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
695	Me	4-Metiltiazol-5-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
696	Fenilo	3-Benzotienil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
697	Propilo	Fenilo	COO-(CH ₂) ₄ -	H
698	isoPropilo	Fenilo	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	7-metilo
699	Etilo	3-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-ciano
700	Fenilo	2-Pirazinil-	O-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
701	Me	2-Me-4-oxazolil-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	8-terc.-butilo
702	isoPropilo	Ciclohexil-	O-(CH ₂) ₈ -	8-terc.-butilo
703	Fenilo	3-Ciano-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
704	Me	Piridin-3-il-	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
705	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
706	Me	N-Propilo-tetrazolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
707	Me	4-Metoxifenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro
708	Propilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-metoxi
709	Me	2-Tienilo	S-(CH ₂) ₇ -	H
710	cycPropilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-metilo
711	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-nitro
712	cycPropilo	Fenilo	O-(CH ₂) ₃ -	7-metilo
713	Me	4-Yodo-fenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	8-terc.-butilo
714	Etilo	4-Metiltiazol-5-il-	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	8-ciano
715	Me	4-Metoxifenilo	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	H
716	Me	Metilamino	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
717	isoPropilo	3-Tienilo	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
718	Me	3-Yodo-fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro
719	Butilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-metilo
720	Hexilo	Fenilo	(CH ₂) ₄ -	7-metilo
721	isoPropilo	2-Tienilo	CONH-(CH ₂) ₄ -	H

ES 2 288 839 T3

Ejp	R ¹	R ²	A	R ⁶
722	Me	N-Metil-2-pirrolil-	S-(CH ₂) ₃ -	8-terc.-butilo
723	Etilo	Fenilo	S-(CH ₂) ₃ -	7-cloro

10 Ejemplos para las formas de aplicación galénicas

A) Tabletas

En una prensa para tabletas se prensaron, de manera usual, tabletas con la siguiente composición:

40 mg	de sustancia del ejemplo 1
120 mg	de almidón de maíz
13,5 mg	de gelatina
45 mg	de lactosa
2,25 mg	de Aerosil® (ácido silícico químicamente puro en distribución submicroscópicamente fina)
6,75 mg	de almidón de patata (como engrudo al 6 %)

B) Grageas

20 mg	de sustancia del ejemplo 1
60 mg	de masa para núcleos
70 mg	de masa para el azucarado

La masa para núcleos estaba constituida por

9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de polímero mixto de vinilpirrolidona-acetato de vinilo 60:40. La masa para el azucarado estaba constituida por

5 partes de azúcar de caña, 2 partes de lactosa, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Las grageas, preparadas de este modo, se rotaron a continuación con un recubrimiento resistente a los jugos gástricos.

Ensayos biológicos - Estudios de enlace con el receptor

1) Ensayo de enlace D₃

Para los estudios de enlace se emplearon fibroblastos de ratón CCL 1,3 clonados, que expresan el receptor D₃ humano, que pueden adquirirse en la firma Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA.

Preparación de las células

Las células que expresan D₃ se multiplicaron en RPMI-1640 con suero de ternera fetal al 10% (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml de penicilina y 0,2% de estreptomicina (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA). Al cabo de 48 horas se lavaron las células con PBS y se incubaron durante 5 minutos con 0,05% de PBS que contiene tripsina. A continuación se neutralizó con medio y las células se recolectaron mediante centrifugación a 300 g. Para la lisis de las células se lavó previamente el pellet con tampón de lisis (5 mM de tris-HCl, pH 7,4 con 10% de glicerina) y a continuación se incubaron a una concentración de 10⁷ células/ml de tampón de lisis durante 30 minutos a 4°C. Las células se centrifugaron durante 10 minutos a 200 g y el pellet se guardó en nitrógeno líquido.

Ensayos de enlace

Para los ensayos de enlace del receptor D₃ se suspendieron las membranas en tampón de incubación (50 mM de tris-HCl, pH 7,4 con 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂, 10 µM de Quinolinol, 0,1% de ácido ascórbico y 0,1% de BSA) en una concentración de aproximadamente 10⁶ células/250 µl de carga de ensayo y se incubaron a 30°C con 0,1 nM de ¹²⁵Jodsulpirid en presencia y en ausencia de la sustancia de ensayo. El enlace no específico se determinó con 10⁻⁶ M de espiperona.

Al cabo de 60 minutos se separaron el radioligando libre y el radioligando enlazado mediante filtración a través de filtro de fibras de vidrio GF/B (Whatman, Inglaterra) en un acumulador de células Skatron (Skatron, Lier, Noruega) y el filtro se lavó con tampón tris-HCl refrigerado con hielo, pH 7,4. La radioactividad acumulada en los filtros se cuantificó con un dispositivo contador de las escintilaciones en líquidos Packard 2200 CA.

La determinación de los valores K_i se llevó a cabo por medio de un análisis de regresión, no lineal, con el programa LIGAND. El valor K_i para el compuesto del ejemplo 1, del enlace sobre el receptor D₃ es K_i = 50 nM.

*2) Ensayo de enlace D₂**Cultivo de las células*

Se cultivaron células HEK-293 con receptores humanos de la dopamina-D_{2A}, expresados de manera estable, en RPMI 1640 con Glutamax ITM y 25 mM de HE-PES con un 10% de albúmina de suero de ternera fetal. Todos los medios contenían 100 unidades por ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Las células se mantuvieron en atmósfera húmeda con un 5% de CO₂ a 37°C.

La preparación celular para los estudios de enlace se llevó a cabo mediante tratamiento con tripsina (solución de tripsina al 0,05%) durante 3 a 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación se centrifugaron las células a 250 g durante 10 minutos y se trataron durante 30 minutos, a 4°C con tampón de lisis (5 mM de tris-HCl, 10% de glicerol, pH 7,4). Tras la centrifugación a 250 g durante 10 minutos se conservó el residuo a -20°C hasta su utilización.

Ensayos de enlace con el receptor

Receptor de la dopamina-D₂ "low affinity state" con ¹²⁵I-espiperona (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

Las cargas (1 ml) estaban constituidas por 1 x 10⁵ células en tampón de incubación (50 mM de tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de MgCl₂ y 2 mM de CaCl₂, pH 7,4 con HCl) y 0,1 nM ¹²⁵I-espiperona (enlace total) o además con 1 µM de Haloperidol (enlace inespecífico) o con sustancia de ensayo.

Una vez verificada la incubación a 25°C durante 60 minutos se filtraron las cargas a través de filtros de fibra de vidrio GF/B (Whatman, Inglaterra) con un contador de células Skatron (firma Zinsser, Frankfurt) y los filtros se lavaron con tampón de 50 mM de tris-HCl, enfriado con hielo, pH 7,4. La radioactividad medida sobre los filtros se cuantificó con un contador de las escintilaciones en líquidos Packard 2200 CA.

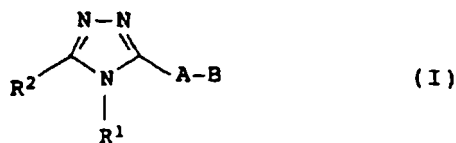
La evaluación se llevó a cabo como se ha indicado en a).

La determinación de los valores K_i se llevó a cabo por medio de un análisis de regresión no lineal con el programa LIGAND o por medio de la conversión de los valores IC₅₀ con ayuda de la formula de Cheng y Prusoff.

Los compuestos según la invención presentan en estos ensayos afinidades muy buenas para el receptor D₃ (< 1 µmolar, especialmente < 200 nmolar) y se enlazan selectivamente sobre el receptor D₃.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos del triazol de la fórmula general I



en la que

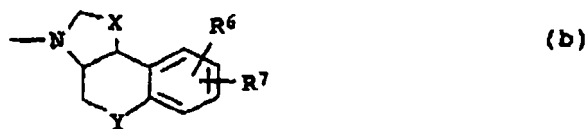
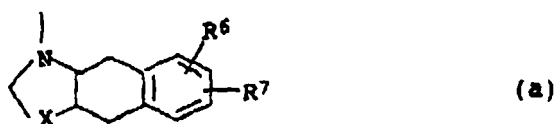
R^1 significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido, en caso dado, por OH, por O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógeno o por fenilo, significa cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono o fenilo;

R^2 significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido, en caso dado, por OH, por O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógeno o por fenilo, significa alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3R^4 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ o un resto aromático, elegido entre fenilo, naftilo y un resto heterocíclico con 5 o con 6 miembros, con 1, con 2, con 3 o con 4 heteroátomos, que pueden elegirse independientemente entre sí entre O, N y S, pudiendo presentar el resto aromático uno o dos substituyentes, que pueden elegirse, independientemente entre sí, entre alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido, en caso dado, por OH, por O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógeno o por fenilo, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, COR^3 , NR^3R^4 , NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ y fenilo, que está sustituido, en caso dado, por uno o dos restos, que pueden elegirse, independientemente entre sí, entre alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, NR^3R^4 , CN, CF_3 , CHF_2 o halógeno;

R^3 y R^4 significan, independientemente entre sí, H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido, en caso dado, por OH, por O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, por halógeno o por fenilo, o significan fenilo;

A significa alquilenos con 4 a 10 átomos de carbono o significa alquilenos con 3 a 10 átomos de carbono, que comprende, al menos, un grupo Z, que se elige entre O, S, $CONR^3$, COO, CO, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y un doble enlace o un enlace triple;

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



X significa CH_2 o CH_2CH_2 ;

Y significa CH_2 ;

R^6 y R^7 se eligen, independientemente entre sí, entre H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido, en caso dado, por halógeno, OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, NO_2 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, $CONR^3R^4$, $NHSO_2R^3$ y NR^3R^4 ;

así como sus sales con ácidos fisiológicamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, de la fórmula I, en la que X significa $-CH_2-$.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, de la fórmula I, en la que A significa alquilenos con 4 a 10 átomos de carbono o alquilenos con 3 a 10 átomos de carbono, que abarca, al menos, un grupo Z, que se elige entre O, S, COO, CO, un enlace doble o un enlace triple y cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono.

4. Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula I, en la que A significa alquileo con 4 a 10 átomos de carbono o alquileo con 3 a 10 átomos de carbono, que abarca, al menos, un grupo Z, que se elige entre O, S, un doble enlace y ciclohexilo.

5 5. Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula I, en la que R² significa un resto aromático, que no está sustituido o que presenta uno o dos substituyentes que se eligen, independientemente entre sí, entre alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, CN y halógeno.

10 6. Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula I, en la que R² significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo.

7. Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula I, en la que R¹ significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono.

15 8. Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, de la fórmula I, en la que R⁶ y R⁷ se eligen, independientemente entre sí, entre H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 6 átomos de carbono-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, y CONR³R⁴.

20 9. Compuestos según la reivindicación 1, de la fórmula 1, en la que

R¹ significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o fenilo,

25 R² significa H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo, pirrolilo, tiazolilo o pirazinilo,

A significa -S-alquileo con 3 a 10 átomos de carbono, que puede comprender en caso dado un doble enlace, y

30 R⁶ y R⁷ se eligen entre H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, SO₂NR³R⁴, CN, NO₂ y CF₃.

10. Agentes farmacéuticos, que contienen, al menos, un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, en caso dado junto con excipientes y/o productos auxiliares fisiológicamente aceptables.

35 11. Empleo de, al menos, un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, para la obtención de un agente farmacéutico para el tratamiento de enfermedades que reaccionen al influjo por parte de los antagonistas o bien de los agonistas del receptor de la dopamina-D₃.

40

45

50

55

60

65