


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

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 403/12, A61K 31/41, A61P 25/16, 25/18, 25/24, C07D 249/12, 413/12	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/42038 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Juli 2000 (20.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00175 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Januar 2000 (12.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 00 811.6 12. Januar 1999 (12.01.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESellschaft [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STARCK, Dorothea [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Str. 31, D-67059 Ludwigshafen (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstr. 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). NEUMANN-SCHULTZ, Barbara [DE/DE]; Rheingastr. 42, D-68526 Ladenburg (DE). BLUMBACH, Kai [DE/DE]; Katharinenberg 26, D-97337 Dettelbach (DE). SCHÖBEL, Dietmar [DE/DE]; Weissbuchenweg 9, D-68167 Mannheim (DE). (74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Ludwigsplatz 4, D-67059 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: TRIAZOLE COMPOUNDS WITH DOPAMINE-D ₃ -RECEPTOR AFFINITY (54) Bezeichnung: TRIAZOLVERBINDUNGEN MIT DOPAMIN-3-REZEPTORAFFINITÄT		
<div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right; margin-top: -40px;"> (I) </div>		
(57) Abstract The invention relates to triazole compounds of formula (I), in which R ¹ , R ² , A and B have the meanings given in the description. The compounds provided for in the invention have a high affinity for the dopamine-D ₃ -receptor and can therefore be used for the treatment of diseases which respond to the influence of dopamine-D ₃ -ligands. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen der Formel (I), worin R ¹ , R ² , A und B die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D ₃ -Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D ₃ -Liganden ansprechen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

TRIAZOLVERBINDUNGEN MIT DOPAMIN-3-REZEPTORAFFINITÄT

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Triazolverbindungen und die Verwendung dieser Verbindungen. Diese besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf die Beeinflussung durch Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden an-

10 sprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. So beschreiben die WO 94/25013; 96/02520; 97/43262; 97/47602; 98/06699; 98/49145; 98/50363;

15 98/50364 und 98/51671 Verbindungen, welche auf die Dopamin-Rezeptoren wirken. Weitere Verbindungen mit Aktivität als Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden sind aus der DE 44 25 144 A, WO 96/30333 und der WO 97/25324, WO 97/40015, WO 97/47602, WO 97/17326, EP 887 350, EP 779 284 A und aus Bioorg. & Med. Chem. Letters 9 (1999)

20 2059-2064 bekannt. Triazolverbindungen mit anti-allergischer oder anti-psychotischer Aktivität sind aus US 4,338,453; 4,408,049 und 4,577,020 bekannt. Die WO 93/08799 und WO 94/25013 beschreiben Verbindungen der hier in Rede stehenden Art, die Endothelin-Rezeptorantagonisten darstellen. In *Pharmazie* 46 (1991), 109-112,

25 sind weitere Triazolverbindungen beschrieben, welche die Blutplättchenaggregation hemmen und blutdrucksenkend wirken. Weitere Triazolverbindungen mit physiologischer Aktivität sind aus EP 691 342, EP 556 119, WO 97/10210, WO 98/24791, WO 96/31512 und WO 92/20655 bekannt.

30

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.

35

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Störungen im dopaminergen Transmittersystem resultieren in Erkrankungen, wie z.B. Schizophrenie, Depression und Parkinson'sche

40 Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakolo-

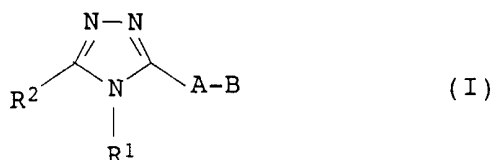
45 gisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren.

In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika und Anti-Parkinsonmittel zu vermitteln scheint (J.C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Anti-
 5 psychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, Seiten 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514).

Da D₃-Rezeptoren hauptsächlich im limbischen System exprimiert
 10 werden, 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);
 15 P. Sokoloff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte Triazol-
 20 verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und eine geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D₃-Liganden.

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



30

worin

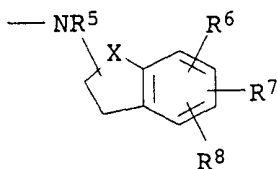
R¹ für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl,
 35 Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Phenyl steht;

R² für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl,
 Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halo-
 40 gen, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ oder einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O, N und S, wobei der aromatische Rest einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig
 45 voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert

- ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ und Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter
- 5 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂ oder Halogen; R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, oder Phenyl stehen;
- A für C₄-C₁₀-Alkylen oder C₃-C₁₀-Alkylen, das wenigstens eine
- 10 Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, CONR³, COO, CO, C₃-C₆-Cycloalkyl und einer Doppel- oder Dreifachbindung, steht;

B einen Rest der folgenden Formel bedeutet:

15



20

worin

- X für CH₂ oder CH₂CH₂ steht;
- R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls halogensubstituiertes (1 oder 2 Halogenatome)
- 25 C₂-C₆-Alkenyl oder für C₂-C₆-Alkynyl steht;
- R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen oder Phenyl substituiert ist, OH,
- 30 C₁-C₆-Alkoxy, SH, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Halogen, CN, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, CONR³R⁴, NHSO₂R³ und NR³R⁴;

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

35

- Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum D₂-Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind,
- 40 bei denen es sich um D₂-Rezeptorantagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen, d.h., sie sind zur Behandlung von solchen Erkrankungen wirksam, bei denen eine Beeinflussung (Modulation) der Dopamin-D₃-Rezeptoren zur Verbesserung des Krank-
- 45 heitsbildes oder zum Ausheilen der Krankheit führt. Derartige Erkrankungen sind z.B. Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sowie der Niere, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere

Schizophrenie, affektive Störungen, neurotische Belastungs- und somatoforme Störungen, Psychosen, Parkinson, Aufmerksamkeitsstörungen (attention deficit disorders), Hyperaktivität bei Kindern, Epilepsie, amnestische und kognitive Störungen, wie Lern und Gedächtnisschwäche (impaired cognitive function), Angstzustände, Demenz, Delirium, Persönlichkeitsstörungen, Schlafstörungen (z.B. Restless Legs Syndrome), Störungen des Sexuallebens (Impotenz des Mannes), Eßstörungen und Suchterkrankungen. Außerdem kommen sie zur Behandlung des Schlaganfalls in Betracht.

10

Zu Suchterkrankungen gehören die durch den Mißbrauch von psychotropen Substanzen, wie Arzneimittel oder Drogen, verursachten psychischen Störungen und Verhaltensstörungen sowie andere Suchterkrankungen, wie beispielsweise die Spielsucht (impulse control disorders not elsewhere classified). Suchterzeugende Substanzen sind beispielsweise: Opioide (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 amphetaminartige Substanzen wie Methylphenidat oder sonstige Stimulanzien einschließlich Koffein. Als suchterzeugende Substanzen kommen insbesondere Opioide, Kokain, Amphetamin oder amphetaminartige Substanzen, Nikotin und Alkohol in Betracht.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von affektiven Störungen; neurotischen, Belastungs- und somatoformen Störungen und Psychosen, z.B. Schizophrenie, eingesetzt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:



Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH, OC₁-C₆-Alkyl, 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. Besonders bevorzugt sind CF₃, CHF₂, CF₂Cl oder CH₂F.

45

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl, etc.

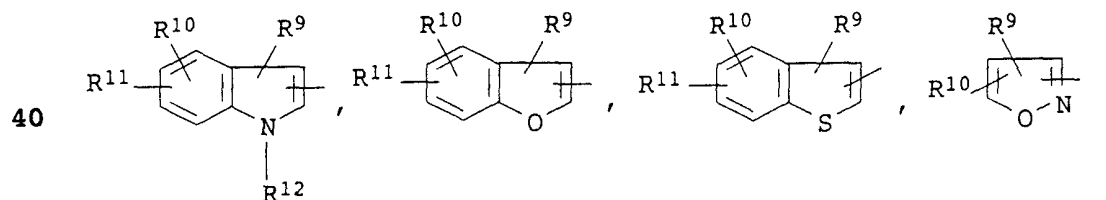
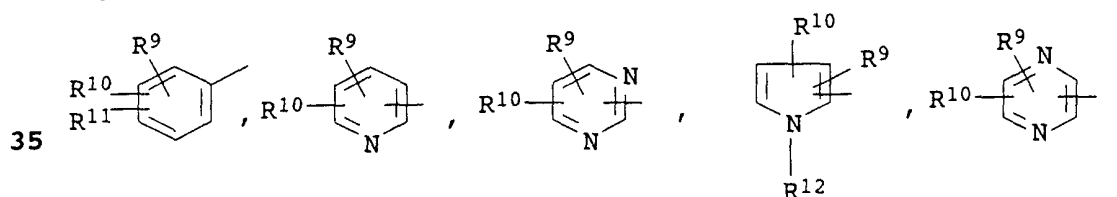
Cycloalkyl steht insbesondere für C₃-C₆-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

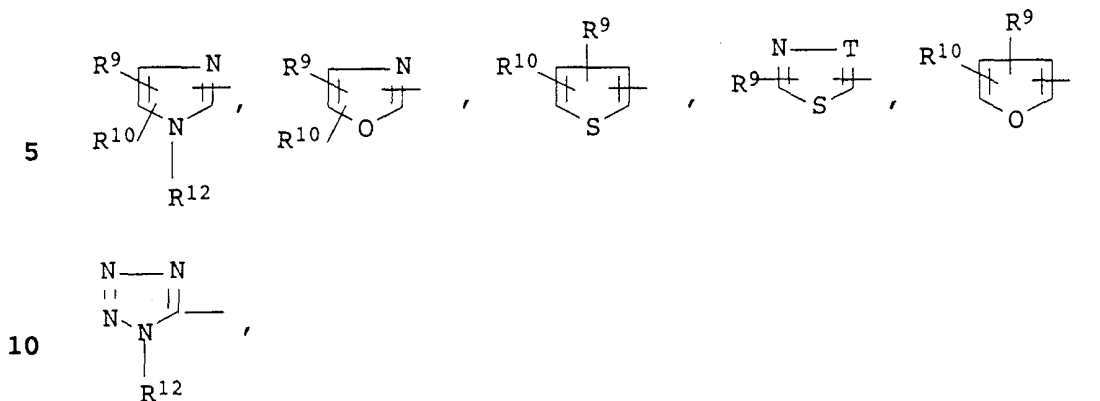
Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste. Wenn A
 5 keine Gruppe Z aufweist, umfasst A 4 bis 10 Kohlenstoffatome, bevorzugt 4 bis 8 Kohlenstoffatome. Die Kette zwischen Triazolkern und Gruppe B weist dann mindestens vier Kohlenstoffatome auf. Wenn A wenigstens eine der genannten Gruppen Z aufweist, umfasst A 3 bis 10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatome.
 10 tome.

Wenn die Alkylengruppen wenigstens eine der Gruppen Z umfassen, können diese in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder in Position 1 oder 2 der Gruppe A (vom Triazolrest her gesehen) angeordnet sein. Die Reste CONR² und COO sind vorzugsweise so angeordnet, dass jeweils die Carbonylgruppe dem Triazolring zugewandt ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin A für -Z-C₃-C₆-Alkylen, insbesondere -Z-CH₂CH₂CH₂-,
 15 -Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-,
 20 -Z-CH₂--CH₂-, -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- oder für einen linearen -Z-C₇-C₁₀-Alkylenrest steht, wobei Z an den Triazolring gebunden ist. Z steht vorzugsweise für CH₂, O und insbesondere S. Weiterhin bevorzugt steht A für -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂-,
 25 -CH₂--CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂- oder -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂-.
 Halogen bedeutet F, Cl, Br oder I, vorzugsweise F oder Cl.

R¹ steht vorzugsweise für H, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl.

30 Wenn R² für einen aromatischen Rest steht, handelt es sich vorzugsweise um einen der folgenden Reste:



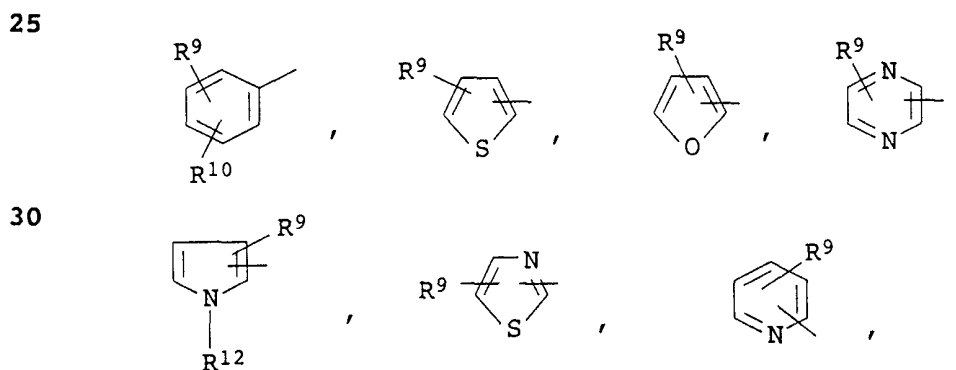


worin

- 15 R^9 bis R^{11} für H oder die oben genannten Substituenten des aromatischen Restes stehen,
 R^{12} für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht und
 T für N oder CH steht.

- 20 Wenn der Phenylrest substituiert ist, stehen die Substituenten vorzugsweise in m- oder p-Stellung.

Besonders bevorzugt handelt es sich bei dem aromatischen Rest um eine Gruppe der Formel:



worin R^9 , R^{10} und R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Die angegebenen Phenyl-, Pyridyl-, Thiazolyl- und Pyrrolreste sind insbesondere bevorzugt.

- 40 Die Reste R^9 bis R^{11} stehen vorzugsweise für H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^3 , CN, Phenyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder Halogen substituiert ist, CF_3 und Halogen und insbesondere für H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^3 und Halogen. R^3 besitzt dabei die oben an-
- 45 gegebenen Bedeutungen.

Besonders bevorzugt steht R^2 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, NR^3R^4 (R^3 und R^4 stehen unabhängig voneinander für H oder C_1 - C_6 -Alkyl), Phenyl oder einen 5-gliedrigen aromatischen heterocyclischen Rest, der 1 oder 2 Heteroatome aufweist, die unabhängig ausgewählt sind unter N, S und O. Vorzugsweise handelt es sich bei dem heterocyclischen Rest um einen Pyrrol- oder Pyridinrest.

Im Rest B steht X vorzugsweise für CH_2CH_2 .

10 Vorzugsweise steht mindestens einer der Reste R^6 , R^7 und R^8 für H.

Die Reste R^6 , R^7 und R^8 sind vorzugsweise und unabhängig voneinander ausgewählt unter H, C_1 - C_6 -Alkyl, halogensubstituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen, NO_2 , CN, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$ und $CONR^3R^4$. Besonders bevorzugt weist die anellierte Phenylgruppe einen oder zwei Substituenten auf, d.h. einer oder zwei der Reste R^6 , R^7 und R^8 stehen für C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, CN, $SO_2NR^3R^4$, NO_2 oder CF_3 .

20 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

R^1 für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht,

R^2 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Thienyl, Furanyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Pyrazinyl steht,

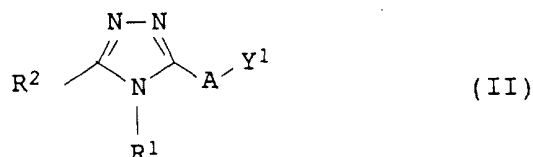
25 A für $-SC_3$ - C_{10} -Alkylen, das gegebenenfalls eine Doppelbindung oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl umfassen kann, steht, und R^6 , R^7 und R^8 ausgewählt sind unter H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, $SO_2NR^3R^4$, CN, NO_2 oder CF_3 .

30 Die Erfindung umfasst auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, 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.

40 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

45 Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I besteht darin, dass man

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



5

worin Y^1 für eine übliche Abgangsgruppe wie beispielsweise Hal, Alkylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy etc. steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

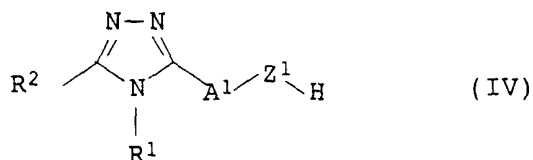
10



umsetzt; oder

15

- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



20

worin Z^1 für O oder S und A^1 für C_1 - C_{10} -Alkylen oder eine Bindung steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)

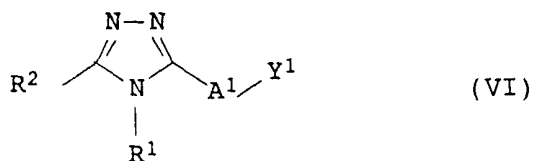
25



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, umsetzt; oder

30

- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



35

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

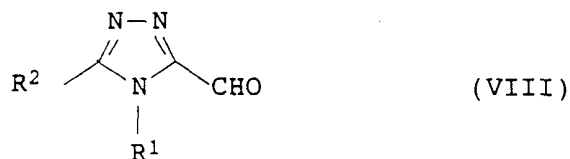
40



worin Z^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt; oder

45

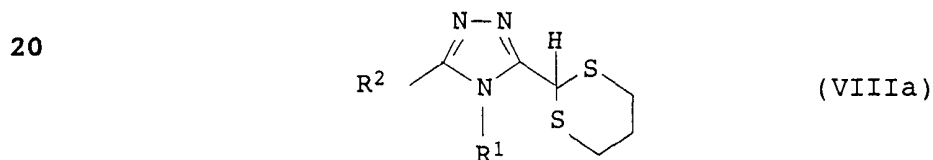
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



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

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

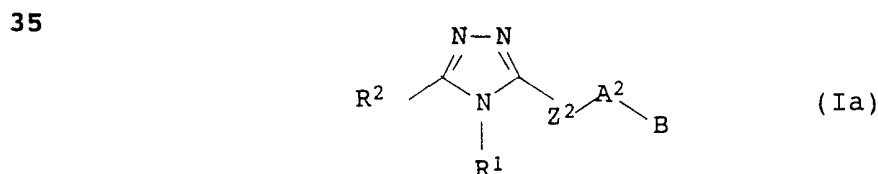


umpolt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und A^3 für C_3 - C_9 -Alkylen steht, das eine Gruppe Z enthalten kann, kettenverlängert, wobei man nach Entschützen oder Reduktion

Verbindungen der Formel (Ia)



worin Z^2 für CO oder eine Methylengruppe steht und Z^2 und A^2 zusammen 4 bis 10 C-Atome aufweisen, erhält, oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (X)

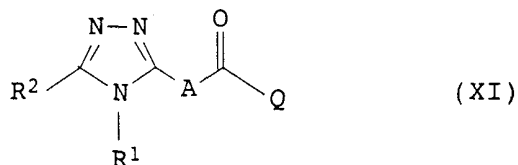
10

 $Y^2 - A - B$

(X)

- 5 worin Y^2 für ein Phosphoran oder einen Phosphonsäureester steht, 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, umgesetzt, oder

- 10 f) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)

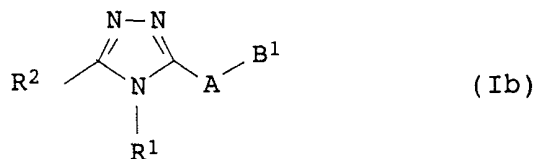


15

worin Q für H oder OH steht, mit einer Verbindung der Formel III unter reduktiven Bedingungen analog literaturbekannten Methoden, wie z.B. beschrieben in J. Org. Chem. 1986, 50, 1927; oder WO 92/20655 umgesetzt, oder

20

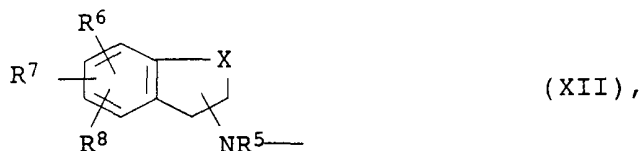
- g) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (Ib)



25

worin B^1 für einen Rest der Formel (XII) steht,

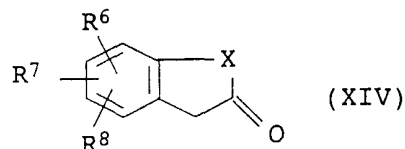
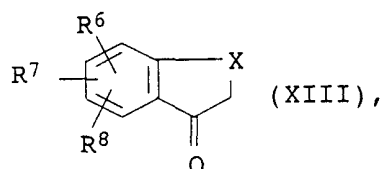
30



35

Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) bzw. (XIV),

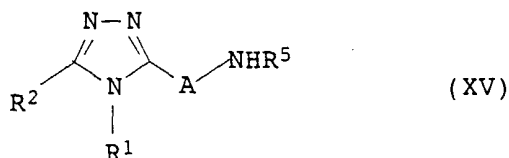
40



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)

45

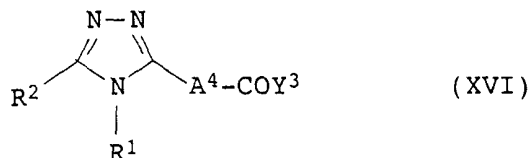
11



5

unter reduktiven Bedingungen umgesetzt.

Das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, wo-
 10 rin A die Gruppe COO oder CONR³ umfasst, besteht darin, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)



15

worin Y³ für OH, OC₁-C₄-Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine
 aktivierte Carboxylgruppe, und A⁴ für C₀-C₉-Alkylen steht, mit ei-
 20 ner Verbindung der Formel (XVII)

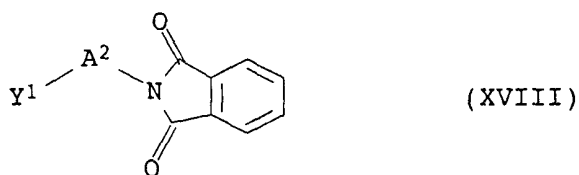


worin Z³ für OH oder NHR³ steht,

25

umsetzt.

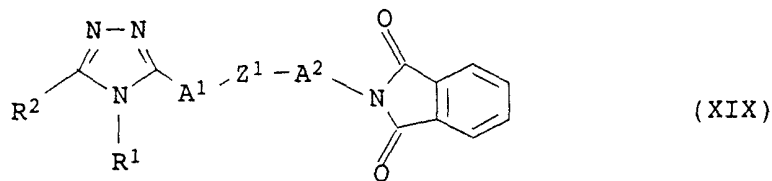
Verbindungen des Typs (XV) können synthetisiert werden durch Al-
 kylierung von Verbindungen der Formel (IV) mit Verbindungen der
 30 allgemeinen Formel (XVIII),



35

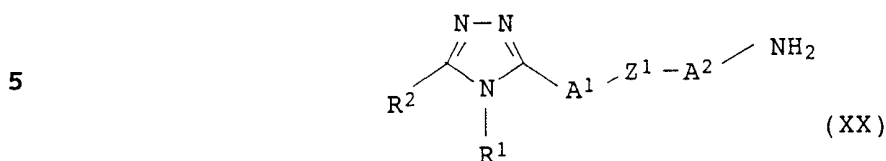
zu Verbindungen der Formel (XIX),

40



45

sich anschließender Hydrazinolyse zu Verbindungen des Typs (XX)



10 und nachfolgender Einführung des Restes R^5 durch z. B. eine reduktive Aminierung (wie z.B. beschrieben in *J. Org. Chem.* **1986**, 50, 1927) mit dem entsprechenden Aldehyd oder mittels Alkylierung in Gegenwart einer Base.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel XX können auch erhalten werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Aziden, wie z.B. Natriumazid, und anschließender Reduktion, wie z.B. beschrieben in

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

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

Verbindungen der Formel XIII und XIV sind literaturbekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden, wie z.B. beschrieben in

25

A. van Vliet et al. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4233

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

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

oder in WO 93/08799 oder WO 95/04713.

30

Die Verbindungen des Typs der Formel (IV) sind entweder bekannt 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 He-

35 terocyclic Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort zitierten Literatur oder in S. Kubota et al. *Chem. Pharm. Bull* **1975**, 23, 955 oder Vosilevskii et al. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim* **1975**, 23, 955.

40 In den obigen Formeln besitzen R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , A, B und X die im Zusammenhang mit Formel I angegebenen Bedeutungen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und der Ausgangsmaterialien und der Zwischenprodukte kann auch analog zu den

45 in den eingangs genannten Patentpublikationen beschriebenen Methoden erfolgen.

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, 5 wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol, Acetonitril, Ketone, wie Aceton oder Methylethylketon, oder Alkohole, wie Ethanol oder Butanol.

- 10 Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydrid oder metallorganische Verbindungen, wie Butyllithium- oder Alkylmagnesium-Verbindungen, oder organische Basen, wie Triethylamin oder 15 Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Die Verfahren (f) und (g) erfolgen unter reduzierenden Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Triacetoxyborhydrid, gegebenenfalls in saurem Medium 20 oder in Gegenwart einer Lewissäure, wie z.B. Zinkchlorid oder mittels katalytischer Hydrierung.

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. 25

30 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. 35

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral 40 (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

45 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei

oralen Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

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

Beispiele

Beispiel 1

25 3-[3-(N-(Indan-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Fumarat

1A Herstellung der Ausgangsverbindungen

1A1 2-N-Propyl-aminoindan

30 Eine Mischung aus 20 g (150 mmol) 2-Aminoindan, 40.9 g (300 mmol) Zinkdichlorid und 10.4 g (180 mmol) Propionaldehyd in 550 ml Methanol wurde mit 18.8 g (300 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und 3.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 460 ml 1M Natronlauge und extrahierte mehrmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung des Rohproduktes (Kieselgel, Methylenchlorid /Methanol = 9/1) ergab 7.8 g eines hellbraunen Öles.

40 Ausbeute: 7.8 g (30% d.Th.)

¹H-NMR (DMSO-D₆): 0.9 (t, 3H); 1.4 (m, 2H); 2.5-2.7 (m, 4H); 3.0-3.1 (m, 2H); 3.3 (sbr, NH); 3.5 (m, 1H).

1A2 2-(N-(3-Chlor-propyl)propylamino)indan

45 7.6 g (44 mmol) 2-N-Propyl-aminoindan wurden mit 17.1 g (109 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan, 9.0 g (138 mmol) Kaliumcarbonat und 3.3 g (150 mmol) Natriumiodid in 100 ml Acetonitril vier Stunden

unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde über Celite abgesaugt, die Lösung im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt weiter eingesetzt.

5 1B Herstellung des Endproduktes

- 6.1 g (26 mmol) 3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol (hergestellt nach Kubota et al., Chem. Pharm. Bull 1975, 23, 955) und 9.6 g (38 mmol) des unter 1A2 erhaltenen Rohproduktes wurden zusammen mit 2.8 g (19 mmol) Lithiumhydroxid in 100 ml DMF (Dimethylformamid) unter Rühren 2.5 Stunden auf 80°C erwärmt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mehrfach mit Methyl-tert.butylether und Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen verblieben 9.5 g eines
- 15 Öles, das säulenchromatographisch (Methylenchlorid mit 0-3% Methanol) aufgereinigt wurde.

$C_{24}H_{30}ON_4S$ (406)

MS (m/z): 407 [M+H]⁺

- 20 Es wurden 0.71 g Substanz als Fumarat nach Fällung in Isopropanol / Methyl-tert.butylether isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.9 (q, 2H); 2.6-3.2 (m, 10H); 3.5 (s, 3H); 3.6 (m, 1H); 6.6 (s, 2H); 7.2 (m, 4H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

25

Beispiel 2:

3-[3-(N-(6-Methoxyindan-1-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

- 30 Durch reduktive Aminierung von 6-Methoxyindanon-1 mit n-Propylamin in Gegenwart von Zinkdichlorid und Natriumcyanoborhydrid in Methanol wie unter 1A1 beschrieben wurde 6-Methoxy-1-propylaminoindan erhalten. Nach Umsetzung zur Chlorpropylverbindung wie in 1A2 beschrieben, wurde diese mit 3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol analog 1B umgesetzt, wobei die Verbindung
- 35 des Beispiels 2 erhalten wurde.

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

MS (m/z): 436 [M+H]⁺

- 40 ¹H-NMR (CDCl₃): 0.8 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.9 (m, 3H); 2.0 (m, 1H); 2.45-2.9 (m, 6H); 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 4.6 (t, 1H); 6.8 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.75 (m, 2H).

45 Beispiel 3

3-[3-(6-Methylmercaptomethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

3A Herstellung der Ausgangsverbindung

- 5 3-(3-Aminopropylmercapto)4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol
3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol (11.8 g, 50 mmol)
wurde zusammen mit 13.8 g (50 mmol) N-(3-Brompropyl)-phthalimid
und 1.2 g (50 mmol) Lithiumhydroxid in 150 ml DMF 3.5 Stunden auf
100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 1 l Wasser versetzt,
10 mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase ge-
trocknet und eingedampft. Man erhielt 14.5 g (75% d.Th.) an
3-[4-Methyl-5-phenyl-3-phthalimidopropylmercapto-]1,2,4(4H)-tria-
zol.

- 14.5 g (38 mmol) der vorbeschriebenen Verbindung wurden mit
15 2.3 ml (46 mmol) Hydrazinhydrat in Ethanol umgesetzt und 9.7 g
(39 mmol) 3-(3-Aminopropylmercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-
triazol isoliert.

Ausbeute: 9.7 g (quantitativ)

- ¹H-NMR (CDCl₃): 1.6 (sbr, 2H); 2.0 (q, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.4 (t,
20 2H); 3.6 (s, 3H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

3B Herstellung des Endproduktes

- 1.0 g (4 mmol) der unter 3A beschriebenen Verbindung wurden in
15 ml Methanol vorgelegt, das in 10 ml Methanol gelöste 6-Methyl-
25 mercapto-methyl-tetralon-2 (dargestellt nach EP 96/01238) (1.0 g,
4.7 mmol) zugefügt und 0.5 g Natriumcyanoborhydrid portionsweise
eingetragen. Man erhitzte 6 Stunden zum Sieden. Nach dem Abkühlen
wurden 25 ml 1M Natronlauge zugefügt und es wurde mehrfach mit
Essigsäureethylester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trock-
30 nen und Eindampfen wurde der Rückstand säulenchromatographisch an
Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9/1) gereinigt.
Ausbeute: 0.56 g (32% d.Th.)

C₂₄H₃₀N₄S₂ (438)

MS (m/z): 439 [M+H]⁺

35

Unter Verwendung der angegebenen cyclischen Ketone wurden in ana-
loger Weise hergestellt:

Beispiel 4

- 40 3-[3-(6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-ylamino)propylmer-
capto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol,
erhalten durch analoge Umsetzung von 6-Methyl-tetralon-2 mit
3-(3-Aminopropylmercapto)4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol.
¹H-NMR (CDCl₃): 1.5-1.6 (mbr, 3H); 2.0 (m, 3H); 2.3 (m, 1H);
45 2.7-3.0 (m, 7H); 3.4 (t, 3H); 3.6 (s, 3H); 6.8-7.0 (m, 3H); 7.5
(m, 3H); 7.7 (m, 2H).

$C_{23}H_{28}N_4S$ (392)

Fp.: 69-73°C

Beispiel 5

- 5 3-[3-(6-Brom-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-ylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol, erhalten durch analoge Umsetzung von 6-Brom-tetralon-2 mit 3-(3-Aminopropylmercapto)-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol.
 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.1 (m, 1H); 2.5-2.9 (m, 5H); 3.2 (m, 1H); 3.3-3.7 (m, 9H); 6.8 (m, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 7.6 (m, 2H).

$C_{22}H_{25}BrN_4S$ (457)

MS (m/z): 458 $[M+H]^+$

Beispiel 6

- 15 3-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-ylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

$C_{22}H_{26}N_4S$ (378.5)

MS (m/z): 379 $[M+H]^+$

- 20 Zur Fällung des Hydrochlorides wurde in Ether/ Isopropanol gelöst und unter Eiskühlung mit etherischer Salzsäure versetzt.

$C_{22}H_{26}N_4S \times HCl$

Fp.: 125°C (Zers.)

25

Beispiel 7

- 3-[3-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-ylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol, erhalten durch analoge Umsetzung von 7-Methoxy-tetralon-2 mit 3-(3-Aminopropylmercapto)-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol.
 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.5 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 2.5 (m, 1H); 2.8-3.0 (m, 7H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.6 (d, 1H); 6.7 (dd, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

35 $C_{23}H_{28}N_4OS$ (408)

MS (m/z) = 408 $[M]^+$

Beispiel 8

- 3-[3-(6-Methoxyindan-1-ylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol
40 erhalten analog Beispiel 1 ausgehend von 6-Methoxy-indanon-1.

$C_{22}H_{26}N_4OS$ (394)

MS (m/z): 395 $[M+H]^+$

- 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 2.1 (m, 3H); 2.4 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 3.0 (m, 3H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 4.7 (t, 1H); 6.5 (s, 2H); 6.9 (dd, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

Beispiel 9

3-[3-(5,6-Dimethoxy-indan-1-yl-amino)-propyl-mercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid, erhalten durch Umsetzung von 5,6-Dimethoxy-indanon-1 mit

- 5 3-(3-Aminopropylmercapto)-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol analog 3B und anschließender Salzfällung mit etherischer HCl.

$C_{23}H_{28}N_4O_2S \times HCl$ (461.1)

Fp: 201-202°C

- 10 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.2-2.5 (m, 4H); 2.8 (m, 1H); 3.2-3.3 (m, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.6 (m, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.0 (br, 2H); 7.4 (s, 1H); 7.6 (m, 5H).

Beispiel 10

- 15 5-Amino-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylamino)propylmercapto]-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

10A Herstellung des Ausgangsproduktes

N-(3-Chlorpropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-1-amin

- 20 5.0 g (34 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphth-1-yl-amin wurde zusammen mit 6.4 g (40 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan und 5.2 g (50 mmol) Triethylamin in 50 ml THF gelöst und 16 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet
25 und eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol = 97 / 3) und 3.4 g eines gelblichen Öles wurden isoliert.

Ausbeute: 3.4 g (44% d.Th.)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.1 (sbr, NH); 1.7-2.0 (m, 6H); 2.6-3.0 (m, 4H);

- 30 3.6-3.8 (m, 3H); 7.0-7.4 (m, 4H).

$C_{13}H_{18}ClN$ (223.8)

10B Herstellung des Endproduktes

- 35 670 mg (3 mmol) der vorstehend beschriebenen Chlorverbindung wurden zusammen mit 390 mg (3 mmol) 5-Amino-3-mercapto-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol und 72 mg (3 mmol) Lithiumhydroxid in 9 ml DMF gelöst und vier Stunden bei 100°C gerührt. Man versetzte mit Wasser und extrahierte dreimal mit Methyl-tert-butylether. Nach
40 Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der vereinigten organischen Phasen wurde das erhaltene Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid mit 3-5% Methanol).

Ausbeute: 460 mg (48% d.Th.)

45

$C_{16}H_{23}N_5S$ (317.5)

Fällung des Hydrochlorides in etherischer Salzsäure ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff.

$C_{16}H_{23}N_5S \times HCl$ (352.9)

Fp: 140°C (Zers.)

5

Beispiel 11

5-Amino-3-({2-[(1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylamino)-2-methyl]-prop-2-enyl}mercapto)4-methyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

10 11A Herstellung der Ausgangsverbindung

1-(3-Chlor-2-methylen-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-1-amin
5.0 g (34 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphth-1-yl-amin wurden zusammen mit 5.1 g (41 mmol) 1,3-Dichlor-2-methylen-propan und 5.2 g (51 mmol) Triethylamin in 50 ml THF gelöst und 24 h zum Sieden

15 erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol = 97 / 3) und 2.6 g eines gelblichen Öles isoliert.

20 Ausbeute: 2.6 g (33% d.Th.)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.3 (m, 1H); 1.7-2.0 (m, 4H); 2.6-2.9 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.7 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 5.2 (m, 2H); 7.2 (m, 3H); 7.4 (m, 1H).

25 11B Herstellung des Endproduktes

0.6 g (2.6 mmol) der vorstehend beschriebenen Chlorverbindung wurden zusammen mit 0.6 g (2.6 mmol) 5-Amino-3-mercapto-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol und 63 mg (2.6 mmol) Lithiumhydroxid in 8 ml DMF gelöst und zwei Stunden bei 100°C gerührt. Man versetzte

30 mit Wasser und extrahierte dreimal mit Methyl-tert-butylether. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der vereinigten organischen Phasen wurde das erhaltene Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid mit 3% Methanol).

35 Ausbeute: 0.55 g (53% d.Th). eines farblosen Öles

$C_{17}H_{23}N_5S$ (329.5)

MS (m/z) = 331 [M+H]⁺

Die Salzfällung erfolgte mit etherischer Salzsäure bei 0°C.

40 $C_{17}H_{23}N_5S \times HCl$

Fp: 125°C

Beispiel 12

3-({2-[(1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-ylamino)methyl]prop-2-enyl}mer-
45 capto)4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

Die Verbindung wurde durch Umsetzung der Vorstufe 11A aus Beispiel 11 mit 3-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol erhalten.

Ausbeute: 53% d.Th.

5

$C_{23}H_{26}N_4S$ x HCl
Fp: 100°C (Zers.)

Beispiel 13

- 10 3-[3-(6-Brom-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-methylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid
Durch Methylierung der Substanz des Beispiels 5 mit Methyljodid in an sich bekannter Weise erhielt man die obige Substanz.

- 15 $C_{23}H_{27}BrN_4S$ (471.5) MS (m/z): 470 [M-H]⁺
 $C_{23}H_{27}BrN_4S$ x HCl
Fp: 88°C (Zers.)

Beispiel 14

- 20 3-[3-(6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-methylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol
Durch Methylierung von 3-[3-(6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol (Beispiel 4) mit Methyljodid in an sich bekannter Weise erhielt man die obige Substanz.
25 ¹H-NMR (CDCl₃): 1.9 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.5 (mbr, 3H); 2.9 (m, 4H); 3.2 (m, 1H); 3.3-3.5 (m, 4H); 3.6-3.8 (m, 5H); 6.8-7.0 (m, 3H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

- 30 $C_{24}H_{30}N_4S$ (406.6)

Beispiel 15

3-[3-(N-(6-Fluorindan-1-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-(2-pyrrolyl)-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

35

15A Herstellung der Ausgangsverbindungen

15A1 6-Fluor-1-propylaminoindan

- 3.27 g (55 mmol) n-Propylamin wurden in 100 ml Methanol vorgelegt und 15 g (110 mmol) Zinkdichlorid zugegeben. Anschließend tropfte
40 man 10 g (66 mmol) 6-Fluor-1-indanon, gelöst in 100 ml Methanol zu. Sodann wurden portionsweise 6.94 g (110 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und der Reaktionsansatz 3 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 200 ml 1M NaOH, filtrierte die ausgefallenen Salze ab und extrahierte das
45 Filtrat mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen

Phasen ergaben nach Trocknen und Eindampfen 10.4 g eines Öles, das säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid mit 2-5% Methanol) gereinigt wurde.

Ausbeute: 4.0 g (31% d.Th.)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.9 (t, 3H); 1.3 (sbr, NH); 1.5 (m, 2H); 1.8 (m, 1H); 2.6 (t, 2H); 2.8 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 4.2 (t, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.3 (m, 1H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}$ (193.3)

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

10

15A2 6-Fluor-1(3-chlorpropyl)-1-propyl-aminoindan

Das oben beschriebene Produkt wurde anschließend wie unter 1A beschrieben umgesetzt.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.8-2.1 (m, 4H); 2.3 (t, 2H); 2.5 (m, 2H); 2.7-2.9 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 4.4 (t, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.3 (m, 1H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClFN}$ (269.8)

15A3 3-Mercapto-4-methyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4(4H)-triazol

- 20 Das Triazol wurde durch Umsetzung von Pyrrol-2-carbonsäurechlorid mit N-Methylthiosemicarbazid in Pyridin und anschließender Zyklisierung in wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (analog S. Kubota et al, Chem Pharm Bull. 1975,23,955) hergestellt.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 3.7 (s, 3H); 6.2 (m, 1H); 6.8 (m, 1H); 7.0 (m, 1H); 11.8 (s, 1H); 14.0 (s, 1H).

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

Fp: 200-201°C

15B Herstellung des Endproduktes

- 30 Durch Umsetzung von 3-Mercapto-4-methyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4(4H)-triazol mit der unter 15A2 hergestellten Chlorbase analog Beispiel 1B wurde die Substanz 15 erhalten.
Ausbeute: 73% d.Th.

- 35 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{S}$ (413.6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.8-2.0 (m, 3H); 2.1 (m, 1H); 2.3 (t, 2H); 2.5 (m, 2H); 2.7-2.9 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.7 (s, 3H); 4.4 (t, 1H); 6.3 (s, 1H); 6.5 (s, 1H); 6.8 (m, 2H); 7.1 (s, 1H); 7.2 (m, 1H); 12.0 (s, 1H).

- 40 Fällung mit isopropanolischer Salzsäure ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{S} \times \text{HCl}$ (450.1)

Fp: 120°C (Zers.)

45

Beispiel 16

3-[3-(N-(6-Fluorindan-1-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-(4-methylthiazol-5-yl)-1,2,4(4H)-triazol Hydrochlorid

5 16A Herstellung der Ausgangsverbindungen

4-Methyl-3-mercapto-5-(4-methyl-thiazol-5-yl) 1,2,4(4H)-triazol

Das Triazol wurde durch Umsetzung von 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäurechlorid mit N-Methylthiosemicarbazid in Pyridin und anschließender Zyklisierung in wässriger Natriumhydrogencarbonat -

10 Lösung hergestellt.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.4 (s, 3H); 3.4 (s, 3H); 9.2 (s, 1H); 14.1 (s, 1H).

16B Herstellung des Endproduktes

15 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 15 durch Umsetzung von Substanz 15 A mit 3-Mercapto-4-methyl-5-(4-methylthiazol-5-yl)-1,2,4 (4H) triazol.

Ausbeute: (70% d.Th.)

20 C₂₂H₂₈FN₅S₂ (445.6)

MS (m/z): 447 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 2.0 (m, 3H); 2.15 (m, 1H); 2.4 (t, 2H); 2.6 (m, 5H); 2.8 (m, 1H); 2.9 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.4-3.5 (m, 4H); 4.5 (t, 1H); 6.8 (m, 2H); 7.2 (t, 1H); 9.1 (s, 1H).

C₂₂H₂₈FN₅S₂ x HCl (482.1)

Fp: 123°C

30 Analog hergestellt wurden die Verbindungen der Beispiele 17 bis 19:

Beispiel 17

5-Amino-3-[3-(N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydronapht-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol

Beispiel 18

3-[3-(N-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

40

C₂₆H₃₄N₄OS x HCl (487.1)

Fp: 92-95°C

Beispiel 19

45 3-[3-(Indan-2-yl-amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

23

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.0 (m, 2H); 2.2 (sbr, NH), 2.7-2.85 (m, 4H); 3.1 (dd, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.7 (t, 1H); 7.1-7.2 (m, 4H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

5 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}$ (364.5)

MS (m/z): 365 $[\text{M}]^+$

Beispiel 20

3-[3-(N-(5-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

10 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$ (409) MS (m/z): 409 $[\text{M}]^+$

Beispiel 21

3-[3-(N-(5-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)-propyl-amino)propylmercapto]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.6 (m, 1H); 1.9 (q, 2H); 2.0 (m, 1H); 2.5 (m, 3H); 2.6 (t, 2H); 2.7-3.0 (m, 4H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H), 6.6 (d, 1H); 6.7 (d, 1H); 7.0 (t, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

20 $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{OS}$ (450.7)

Beispiel 22

3-[3-(N-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)propyl-amino)propylmercapto]-5-tert-butyl-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol

25 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{OS}$ (430)

MS (m/z): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 23

3-[3-(N-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)-propyl-amino)propylmercapto]-5-methylamino-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol

30 $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{OS}$ (403.6) MS (m/z): 404.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 24

3-({2-[(1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-ylamino)-2-methyl]prop-2-enyl}mercapto)4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

35 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{S}$ (391.5)

Beispiel 25

5-{{3-(Indan-2-ylamino)propyl}mercapto}-4-methyl-1,2,4(4H)-triazol-3-carbonsäureethylester

40 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (360)

Durch Behandlung mit etherischer Salzsäure erhielt man das Hydrochlorid.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \times \text{HCl}$ (396.9)

45 Smp: 135-139°C

Beispiel 26

3-[3-(N-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)-propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-1,2,4(4H)-triazol

5

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.6 (m, 1H); 2.0 (m, 3H); 2.5 (t, 2H); 2.6 (s, 3H); 2.7-3.0 (m, 7H); 3.4 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.8 (s, 3H), 6.6 (s, 1H); 6.7 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 8.9 (s, 1H).

10 C₂₄H₃₃N₅OS₂ (472)

Beispiel 27

3-[3-(N-(5-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)-propylamino)butyl]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

15

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 3H); 2.0 (m, 2H); 2.2 (m, 1H); 2.5 (m, 3H); 2.7 (t, 2H); 2.9 (m, 4H); 3.0 (m, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 3H), 6.6 (d, 1H); 6.7 (d, 1H); 7.0 (t, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

20 C₂₇H₃₆N₄O (432.6)

Beispiel 28

3-[3-(N-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)-propylamino)butyl]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.7 (m, 1H); 1.9 (q, 2H); 2.1 (m, 1H); 2.5 (t, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.65-2.8 (m, 8H); 3.1 (s, 1H); 3.5 (s, 3H); 3.8 (s, 3H), 6.5 (s, 1H); 6.6 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

30 C₂₇H₃₆N₄O (432.6)

In prinzipiell analoger Weise können hergestellt werden:

Beispiel 29

35 3-[3-(N-(Indan-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-(pyridin-3-yl)-1,2,4(4H)-triazol

Beispiel 30

40 3-[3-(N-(5-Mercaptomethyl-indan-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-methyl-5-thien-3-yl-1,2,4(4H)-triazol

Beispiel 31

45 4-Cyclopropyl-3-[3-N-(7-methoxy-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)propylamino)propylmercapto]-5-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-1,2,4(4H)-triazol

Beispiel 32

3-[3-(N-(7-Cyano-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)methylamino)propylmercapto]-4-isopropyl-5-(1,3-thiazol-4-yl)-1,2,4(4H)-triazol
Hydrochlorid

5

Beispiel 33

3-[3-(N-(7-Brom-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)propylamino)propylmercapto]-4-ethyl-5-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1,2,4(4H)-triazol

10 Beispiel 34

N-{4-[(5-Methoxy-7-methyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl](but-2-enyl)amino}propylmercapto}-4-methyl-5-(3-cyanophenyl)-1,2,4(4H)-triazol

15 Beispiel 35

3-[7-(N-(5-Fluorindan-2-yl)methylamino)heptylmercapto]-4-propyl-5-(1,3-thiazol-4-yl)-1,2,4(4H)-triazol

Beispiel 36

20 3-[3-(N-(Indan-2-yl)propylamino)butyl]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

Beispiel 37

3-[3-(N-(5-Methoxyindan-2-yl)propylamino)propoxy]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol

25

Beispiel 38

N-{4-[(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)(propyl)amino]butyl}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4(4H)-triazol-3-carboxamid

30

35

40

45

In prinzipiell analoger Weise können hergestellt werden:

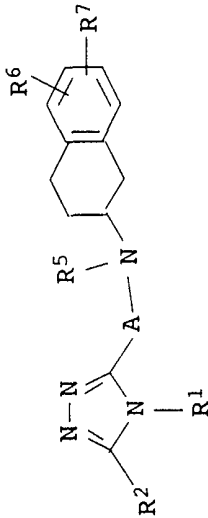


Tabelle 1:

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
39	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
40	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
41	Ethyl	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	7-methoxy	
42	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	6-iod	
43	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₇ -	n-propyl	6-methyl	7-cyano
44	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
45	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
46	Me	4-Methylthiazol-5-yl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-trifluormethoxy	
47	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
48	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
49	Me	4-Methoxyphenyl	(CH ₂) ₄ -	n-propyl	5-cyano	
50	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
51	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
52	Me	Phenyl	CONH-(CH ₂) ₅ -	methyl	6-fluor	
53	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
54	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
55	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methansulfonyloxy	
56	Me	3-Cyano-phenyl	CONH-(CH ₂) ₅ -	n-propyl	5-fluor	
57	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
58	Me	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
59	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
60	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
61	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
62	Me	3-Jod-phenyl	S-CH ₂ -cycProp-CH ₂ -	but-2-en-yl	5-cyano	
63	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
64	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	7-chlor
65	Ethyl	Phenyl	CO-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	5-cyano	
66	Me	2-Aminothiazol-4yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
67	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
68	Me	2-Pyrazinyl-	S-CH ₂ -cycProp-CH ₂ -	methyl	5-nitro	
69	Ethyl	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
70	Me	4-Methoxyphenyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
71	Me	3-Cyano-phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-fluor	
72	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
73	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
74	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
75	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
76	Propyl	Phenyl	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	methyl	6-fluor	
77	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
78	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	5-cyano	
79	cycProp	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
80	Butyl	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-thiomethyl	
81	Me	Carboxyethyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
82	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
83	Butyl	3-Cyano-phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-fluor	
84	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
85	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
86	Me	4-Methylthiazol-5-yl	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	7-trifluormethoxy	
87	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
88	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
89	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
90	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
91	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-thiomethyl	
92	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	methyl	6-fluor	
93	Me	Phenyl	S-CH ₂ -cycHex-CH ₂ -CH ₂ -	methyl	6-fluor	
94	Me	Phenyl	(CH ₂) ₄ -	n-propyl	6-methoxy	
95	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₇ -	methyl	6-fluor	
96	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
97	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	7-cyano
98	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
99	Propyl	Pyridin-3-yl-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propyl	6-brom	7-brom
100	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
101	Me	2-Aminothiazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
102	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
103	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
104	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
105	Me	3-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
106	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
107	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
108	iProp	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
109	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
110	Ethyl	Phenyl	SCH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	but-2-en-yl	5-cyano	
111	Me	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
112	Me	tert. Butyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
113	Me	4-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
114	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
115	Me	4-Methoxyphenyl	S-CH ₂ -cycProp-(CH ₂) ₂ -	prop-2en-yl	6-thiomethyl	
116	Me	Phenyl	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
117	Me	2-Aminothiazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
118	cycProp	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	7-methansulfonyloxy	
119	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	7-methansulfonyloxy	
120	nHexyl	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
121	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
122	Me	Phenyl	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
123	Me	cycPropyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
124	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methansulfonyloxy	
125	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
126	Butyl	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
127	iProp	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
128	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
129	Propyl	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
130	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
131	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
132	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
133	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
134	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
135	Ethyl	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
136	Me	2-Pyrazinyl-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propyl	6-methyl	
137	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
138	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
139	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
140	Me	2-Pyrazinyl-	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
141	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
142	Ethyl	Phenyl	CO-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-chlor	7-chlor
143	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methansulfonyloxy	
144	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
145	Me	3-Jod-phenyl	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propyl	5-cyano	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
146	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methansulfonyloxy	
147	Phenyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
148	Me	2-Aminothiazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
149	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
150	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
151	Me	4-Methoxyphenyl	COO-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
152	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
153	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
154	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
155	Me	Trifluormethyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
156	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
157	Me	Pyridin-3-yl-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	6-brom	
158	Me	Pyridin-3-yl-	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
159	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
160	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
161	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
162	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
163	Me	Phenyl	S-CH ₂ -cycHex-CH ₂ -	n-propyl	7-trifluormethoxy	
164	Phenyl	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-ethyl	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
165	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
166	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
167	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
168	Me	4-Methoxyphenyl	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	5-cyano	
169	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-ethyl	6-methoxy	7-me- thoxy
170	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
171	Me	2-Thienyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
172	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
173	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
174	cycProp	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-carboxamid	
175	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
176	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfony- loxy	
177	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
178	Me	2-Thienyl	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	6-chlor	
179	Me	Phenyl	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	6-methoxy	
180	Butyl	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
181	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
182	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
183	Me	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
184	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
185	iProp	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	7-chlor
186	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
187	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₇ -	n-propyl	6-chlor	7-chlor
188	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
189	Me	3-Jod-phenyl	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	5-cyano	
190	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
191	Me	2-Pyrazinyl-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propyl	6-methyl	
192	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
193	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
194	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
195	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
196	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
197	Ethyl	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	H	6-chlor	7-chlor
198	Me	3-Jod-phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
199	Butyl	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	methyl	6-fluor	
200	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
201	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
202	Me	Phenyl	S-CH ₂ -cycHex-CH ₂ -CH ₂ -	n-propyl	5-fluor	
203	Me	3-Jod-phenyl	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	5-cyano	
204	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
205	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
206	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
207	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
208	Me	2-Thienyl	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	6-chlor	
209	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
210	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
211	Me	Phenyl	S-CH ₂ -cycProp-CH ₂ -	H	6-brom	
212	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methansulfonyloxy	
213	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
214	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
215	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
216	Me	Methyl	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	7-methansulfonyloxy	
217	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
218	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
219	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
220	Me	2-Thienyl	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	6-chlor	
221	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	7-methoxy	
222	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
223	Butyl	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
224	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
225	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
226	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
227	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
228	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2-en-yl	7-methansulfonyloxy	
229	Ethyl	Phenyl	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	prop-2-en-yl	6-chlor	7-chlor
230	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
231	Me	Dimethylamino	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
232	Me	2-Aminothiazol-4yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
233	Me	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
234	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
235	Me	4-Methoxyphenyl	S-CH ₂ -cycProp-(CH ₂) ₂ -	but-2-en-yl	5-methoxy	
236	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
237	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
238	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methansulfonyloxy	
239	nHexyl	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2-en-yl	7-methansulfonyloxy	
240	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
241	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
242	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
243	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
244	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
245	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-thiomethyl	
246	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
247	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₆ -	n-propyl	6-methoxy	
248	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
249	cycProp	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	7-methansulfonyloxy	
250	Me	Benzyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
251	Propyl	4-Methylthiazol-5-yl	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propyl	7-trifluormethoxy	
252	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	5-cyano	
253	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
254	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
255	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-chlor	
256	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
257	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
258	Me	Cyano	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
259	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
260	Ethyl	Phenyl	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	prop-2en-yl	6-thiomethyl	

BSP	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
261	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₆ -	but-2-en-yl	5-cyano	
262	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	5-methansulfonyloxy	
263	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
264	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
265	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
266	cycProp	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	7-methansulfonyloxy	
267	Ethyl	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
268	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
269	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	5-cyano	
270	Me	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	H
271	cycProp	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
272	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
273	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
274	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methansulfonyloxy	
275	Me	2-Aminothiazol-4yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
276	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
277	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
278	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
279	nHexyl	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-chlor	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
280	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
281	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfony- loxy	
282	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
283	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	H	7-methansulfony- loxy	
284	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-trifluormethoxy	
285	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
286	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₇ -	but-2-en-yl	7-iod	8-chlor
287	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
288	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₇ -	prop-2en-yl	6-thiomethyl	
289	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methoxy	
290	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	7-methoxy	
291	Ethyl	Phenyl	(CH ₂) ₄ -	but-2-en-yl	5-cyano	
292	Me	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
293	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	
294	Ethyl	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
295	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	
296	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	7-methyl
297	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
298	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
299	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
300	Me	Phenyl	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
301	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
302	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
303	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
304	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
305	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
306	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
307	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	7-methansulfonyloxy	
308	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
309	Me	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
310	Propyl	3-Cyano-phenyl	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	n-propyl	5-fluor	
311	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methyl	
312	Ethyl	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₈ -	n-propyl	5-fluor	
313	Me	2-Pyrazinyl-	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	6-methyl	
314	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-cyano	
315	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
316	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
317	iProp	2-Aminothiazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-chlor	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
318	nHexyl	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	7-methansulfonyloxy	
319	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-brom	
320	cycProp	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	7-methansulfonyloxy	
321	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
322	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-cyano	

R⁷ steht, sofern keine andere Bedeutung angegeben ist, für Wasserstoff.

Hier und in den folgenden Tabellen bedeuten:

cycProp = cyclo-Propyl

iProp = Isopropyl

Me = Methyl

In prinzipiell analoger Weise können hergestellt werden:

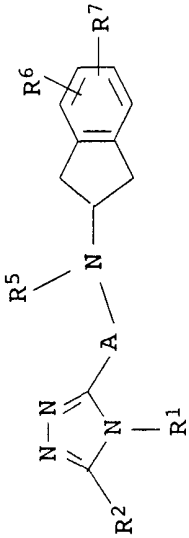


Tabelle 2:

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
323	Ethyl	2,5-Di-methyl-fura-nyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-brom	
324	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₇ -	n-propyl	5-methyl	7-chlor
325	Ethyl	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-Propenyl	5-brom	
326	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
327	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	6-methoxy	
328	cycProp	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₆ -	prop-2en-yl	6-methansulfonyloxy	
329	Ethyl	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-brom	
330	Ethyl	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-brom	
331	Ethyl	2,5-Di-methyl-fura-nyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	4-cyano	
332	Me	Phenyl	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
333	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
334	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
335	Me	2,5-Di-methyl-fura-nyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
336	Me	2-Pyrazinyl-	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propyl	5-methyl	
337	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
338	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	4-cyano	
339	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	6-methoxy	
340	Me	3-Jod-phenyl	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	4-cyano	
341	Propyl	3-Cyano-phenyl	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	n-propyl	4-fluor	
342	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
343	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
344	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	
345	Ethyl	Phenyl	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	prop-2-en-yl	5-thiomethyl	
346	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
347	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
348	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	
349	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₇ -	but-2-en-yl	6-iod	
350	Me	2-Pyrazinyl-	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	5-methyl	
351	Me	5-Methyl imida-zol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
352	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
353	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
354	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
355	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	4-cyano	
356	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2-en-yl	5-chlor	
357	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
358	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
359	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-Propenyl	5-methyl	
360	Me	3-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
361	Me	Phenyl	S-CH ₂ -cycHex-CH ₂ -	n-propyl	6-trifluormethoxy	
362	Ethyl	Phenyl	CO-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	4-cyano	
363	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
364	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
365	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
366	Me	4-Methoxyphenyl	(CH ₂) ₄ -	n-propyl	4-cyano	
367	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
368	Ethyl	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	6-chlor
369	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2-en-yl	H	
370	Butyl	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
371	Me	Pyridin-3-yl-	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-brom	
372	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	4-cyano	
373	Me	2-Pyrazinyl-	S-CH ₂ -cycProp-CH ₂ -	methyl	4-nitro	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
374	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	6-methyl
375	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
376	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
377	Butyl	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
378	Ethyl	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-brom	
379	Me	4-Methoxyphenyl	S-CH ₂ -cycProp-(CH ₂) ₂ -	but-2-en-yl	4-methoxy	
380	iProp	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
381	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
382	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
383	Me	2-Thienyl	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	5-chlor	
384	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-ethyl	5-methoxy	
385	Ethyl	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-brom	
386	cycProp	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₆ -	prop-2-en-yl	6-methansulfonyloxy	
387	Propyl	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	4-cyano	
388	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
389	Ethyl	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
390	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
391	Ethyl	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-brom	
392	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	4-cyano	
393	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
394	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	H	4-cyano	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
395	nHexyl	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
396	Me	Phenyl	CONH-(CH ₂) ₅ -	methyl	5-fluor	
397	Ethyl	Phenyl	(CH ₂) ₄ -	but-2-en-yl	4-cyano	
398	Me	Amino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
399	cycProp	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₆ -	prop-2en-yl	6-methansulfonyloxy	6-chlor
400	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₇ -	methyl	5-fluor	
401	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	
402	Me	4-Methoxyphenyl	S-CH ₂ -cycProp-(CH ₂) ₂ -	prop-2en-yl	5-thiomethyl	
403	Ethyl	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	H	5-chlor	6-chlor
404	Ethyl	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	CO-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	6-methoxy	
405	Me	4-Methoxyphenyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
406	Ethyl	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-Propenyl	5-brom	
407	Me	3-Jod-phenyl	(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	n-propyl	4-cyano	
408	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	5-thiomethyl	
409	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
410	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
411	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	6-methoxy	
412	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-Propenyl	5-methyl	
413	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
414	Me	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
415	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₆ -	n-propyl	5-methoxy	6-chlor

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
416	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₆ -	but-2-en-yl	4-cyano	
417	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₇ -	n-propyl	5-chlor	6-chlor
418	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2-en-yl	5-thiomethyl	
419	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
420	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	
421	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	4-cyano	
422	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
423	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
424	Me	Methylamino	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
425	Me	2-Pyrazinyl-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propyl	5-methyl	
426	cycProp	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
427	Ethyl	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₈ -	n-propyl	4-fluor	6-chlor
428	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-brom	
429	Butyl	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-fluor	
430	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	6-methoxy	
431	Ethyl	Phenyl	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	but-2-en-yl	4-cyano	
432	Me	Phenyl	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
433	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	4-cyano	
434	Me	2,5-Di-methyl-fura-nyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
435	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
436	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
437	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
438	Me	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-Propenyl	5-methyl	
439	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
440	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	
441	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-methansulfonyloxy	
442	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	
443	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	6-methoxy	
444	Me	3-Jod-phenyl	S-CH ₂ -cycProp-CH ₂ -	but-2-en-yl	4-cyano	
445	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
446	Me	Phenyl	S-CH ₂ -cycProp-CH ₂ -	H	5-brom	
447	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	methyl	5-fluor	
448	cycProp	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	5-iod	
449	Me	3-Cyano-phenyl	CONH-(CH ₂) ₅ -	n-propyl	4-fluor	
450	nHexyl	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-methansulfonyloxy	
451	Me	Phenyl	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
452	iProp	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
453	Me	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	but-2-en-yl	4-cyano	
454	Me	2-Thienyl	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	5-chlor	
455	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
456	Et	Phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methoxy	6-me- thoxy
457	Propyl	Pyridin-3-yl-	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propyl	5-brom	
458	Butyl	Tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	4-cyano	
459	Me	3-Br-Pyridin-5-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
460	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	
461	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
462	Me	3-Benzthienyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
463	Me	Phenyl	S-CH ₂ -cycHex-CH ₂ -CH ₂ -	n-propyl	4-fluor	
464	Butyl	3-Cyano-phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-fluor	
465	Me	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-fluor	
466	Ethyl	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-Propenyl	5-brom	
467	Ethyl	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-Propenyl	5-brom	
468	Me	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
469	Propyl	Phenyl	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	methyl	5-fluor	
470	Me	3-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
471	Butyl	Phenyl	O-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	5-thiomethyl	
472	nHexyl	3-Cyano-phenyl	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	prop-2en-yl	5-chlor	
473	Me	5-Methyl imida- zol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
474	Me	2-Me-4-Oxazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
475	Me	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
476	nHexyl	4-Methoxyphenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
477	Me	2-Pyrazinyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
478	Me	3-Jod-phenyl	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	4-cyano	
479	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	H	4-cyano	
480	Ethyl	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
481	Me	Phenyl	COO-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	5-methoxy	
482	Me	4-Methylthiazol-5-yl	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	6-trifluormethoxy	
483	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
484	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
485	Me	2-Thienyl	O-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
486	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
487	Ethyl	Phenyl	S-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	prop-2en-yl	5-chlor	
488	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
489	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-fluor	
490	Me	N-Propyl-tetrazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	6-methoxy	
491	Ethyl	Phenyl	S-(CH ₂) ₇ -	prop-2en-yl	5-thiomethyl	
492	cycProp	Oxadiazol-2-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
493	Me	4-Imidazolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
494	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
495	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	5-methyl	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
496	Me	Phenyl	S-CH ₂ -cycHex-CH ₂ -CH ₂ -	methyl	5-fluor	
497	Me	Pyridin-3-yl-	CONH-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	5-brom	
498	iProp	2-Aminothiazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₄ -	n-propyl	5-chlor	6-brom
499	Me	4-Methylthiazol-5-yl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
500	Me	2-Aminothiazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
501	Me	4-Methoxyphenyl	COO-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	4-cyano	
502	Me	N-Methyl-2-Pyrrolyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
503	iProp	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methansulfonyloxy	
504	Me	Cyclohexyl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
505	Me	3-Pyrrolyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-chlor	
506	Ethyl	6-Chlor-biphenyl-2-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	5-brom	
507	Me	2-Thienyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	H	
508	Ethyl	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	5-brom	
509	cycProp	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-methansulfonyloxy	
510	Me	Pyridin-3-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	methyl	4-cyano	
511	Propyl	4-Methylthiazol-5-yl	S-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	n-propyl	6-trifluormethoxy	
512	Ethyl	Phenyl	CO-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	5-chlor	
513	Me	2,5-Di-methyl-furanyl-3-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	H
514	Me	2-Thienyl	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	5-chlor	

Bsp	R ¹	R ²	A	R ⁵	R ⁶	R ⁷
515	Me	5-Methyl imidazol-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	prop-2en-yl	6-cyano	/-methyl
516	Me	Phenyl	(CH ₂) ₄ -	n-propyl	5-methoxy	
517	Me	4-Methoxyphenyl	S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂	n-propyl	4-cyano	
518	Me	Pyridin-4-yl-	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	
519	Me	4-Jod-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	6-methoxy	
520	Me	3-Cyano-phenyl	S-(CH ₂) ₃ -	n-propyl	5-methyl	

R⁷ steht, sofern keine andere Bedeutung angegeben ist, für Wasserstoff.

Beispiele für galenische Applikationsformen

A) Tabletten

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

40 mg Substanz des Beispiels 1
120 mg Maisstärke
10 13,5mg Gelatine
45 mg Milchzucker
2,25mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)
6,75mg Kartoffelstärke (als 6%-iger Kleister)

15

B) Dragees

20 mg Substanz des Beispiels 4
60 mg Kernmasse
20 70 mg Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus

25

5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

30 Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien

1) D₃-Bindungstest

35 Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

Zellpräparation

40

Die D₃ exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und
45 mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pel-

5 let mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Bindungstests

10 Für den D_3 -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$, 10 μ M Quinolinol, 0,1% Ascorbinsäure und 0,1% BSA) in einer Konzentration von ca. 10^6 Zellen/250 μ l Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM 125 Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz
15 inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-6} M Spiperon bestimmt.

20 Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

25 Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

2) D_2 -Bindungstest

30

Zellkultur

35 HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin- D_2A -Rezeptoren wurden in RPMI 1640 mit Glutamax ITM und 25 mM HEPES mit 10% fötalem Kälberserumalbumin kultiviert. Alle Medien enthielten 100 Einheiten pro ml Penicillin und 100 μ g/ml Streptomycin. Die Zellen wurden in feuchter Atmosphäre mit 5% CO_2 bei 37°C gehalten.

40 Die Zellpräparation für Bindungsstudien erfolgte durch Trypsinisierung (0,05% Trypsinlösung) für 3-5 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurden die Zellen bei 250 g 10 Minuten zentrifugiert und 30 Minuten bei 4°C mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, 10% Glycerol, pH 7,4) behandelt. Nach Zentrifugation
45 bei 250 g für 10 Minuten wurde der Rückstand bei -20°C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

Rezeptorbindungstests

Dopamin-D₂-Rezeptor "low affinity state" mit ¹²⁵I-Spiperon (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

5

Die Ansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus 1×10^5 Zellen in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ und 2 mM CaCl₂, pH 7,4 mit HCl) und 0,1 nM ¹²⁵I-Spiperon (totale Bindung) oder zusätzlich 1 µM Haloperidol (unspezifische Bindung)

10 oder Prüfsubstanz.

Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Auswertung erfolgte wie unter a).

20

Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC₅₀-Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D₃-Rezeptor (< 1 µmolar, insbesondere < 200 nmolar) und binden selektiv an den D₃-Rezeptor.

In Tabelle 3 sind für die Verbindungen der Beispiele 1, 14 und 26 die pK_i-D₃-Werte und die Selektivitätswerte (K_i(D₂) / K_i(D₃)) angegeben.

Tabelle 3:

35 Beispiel	pK _i (D ₃)*	Selektivität
1	9,05	71
14	7,82	46
26	8,06	157

* negativer dekadischer Logarithmus von K_i(D₃) [M]

40

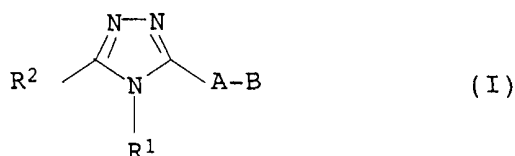
259/iT/ew

45

Patentansprüche

1. Triazolverbindungen der allgemeinen Formel I

5



10

worin

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

15

R² für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COOR³, CONR³R⁴, NR³R⁴, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ oder einen aromatischen Rest steht, der ausgewählt ist unter Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1, 2, 3 oder 4 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, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COR³, NR³R⁴, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴ und Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, NR³R⁴, CN, CF₃, CHF₂ oder Halogen;

30

35

R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, oder Phenyl, stehen;

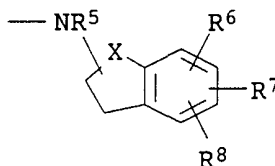
40

A für C₄-C₁₀-Alkylen oder C₃-C₁₀-Alkylen, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, CONR³, COO, CO, C₃-C₆-Cycloalkyl und einer Doppel- oder Dreifachbindung, steht;

45

B einen Rest der folgenden Formel bedeutet:

5



worin

X für CH₂ oder CH₂CH₂ steht;

10

R⁵ für H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₃-C₆-Cycloalkyl, gegebenenfalls halogensubstituiertes C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl steht;

15

R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylthio, Halogen oder Phenyl substituiert ist, OH, C₁-C₆-Alkoxy, SH, C₁-C₆-Alkylthio, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Halogen, CN, NO₂, SO₂R³, SO₂NR³R⁴, NHSO₂R³ und NR³R⁴;

20

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

25 2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin X für CH₂CH₂ steht.

30 3. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin A für C₄-C₁₀-Alkylen oder C₃-C₁₀-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, einer Doppel- und Dreifachbindung und C₃-C₆-Cycloalkyl.

35 4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R² für einen aromatischen Rest steht, der 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.

40 5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R² für H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Thienyl, Furanyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Pyrazinyl steht.

45 6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R¹ für H, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht.

7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C_1 - C_6 -Alkyl, halogensubstituiertem C_1 - C_6 -Alkyl, OH, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen, CN, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, $CONR^3R^4$ und NO_2 .
8. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin
- R^1 für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht,
- R^2 für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Thienyl, Furanyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Pyrazinyl steht,
- A für $-SC_3$ - C_{10} -Alkylen, das gegebenenfalls eine Doppelbindung oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl umfassen kann, steht, und R^6 , R^7 und R^8 ausgewählt sind unter H, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen und C_1 - C_6 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl.
9. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.
10. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf die Beeinflussung durch Dopamin- D_3 -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/00175

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/12 A61K31/41 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/24
C07D249/12 C07D413/12

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 25324 A (BASF AG) 17 July 1997 (1997-07-17) cited in the application claims 1-16	1-10
A	WO 97 17326 A (NOVO NORDISK A/S) 15 May 1997 (1997-05-15) claims 1-19	1-10
Y	US 4 338 453 A (M. GALL) 6 July 1982 (1982-07-06) cited in the application claims 1-16	1-10
Y	US 4 577 020 A (M. GALL) 18 March 1986 (1986-03-18) cited in the application claims 1-5	1-10
	--- -/-	

☒ 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

26 April 2000

Date of mailing of the international search report

04/05/2000

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

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int .tional Application No

PCT/EP 00/00175

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 887 350 A (ADIR ET COMPAGNIE) 30 December 1998 (1998-12-30) cited in the application claims 1-21 ---	1-10
A	WO 96 31512 A (NOVO NORDISK S/A) 10 October 1996 (1996-10-10) claims 1-15 ---	1-10
Y	DE 44 25 144 A (BASF AG) 18 January 1998 (1998-01-18) cited in the application claims 1-9 ---	1-10
Y	WO 96 02520 A (BASF AG) 1 February 1996 (1996-02-01) cited in the application claims 1-13 ---	1-10
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 12, 31 October 1998 (1998-10-31) & JP 10 195056 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 28 July 1998 (1998-07-28) abstract ---	1-10
A	EP 0 861 837 A (ADIR ET COMPAGNIE) 2 September 1998 (1998-09-02) claims 1-9 ---	1-10
P,Y	WO 99 02503 A (BASF AG) 21 January 1999 (1999-01-21) claims 1-15 ---	1-10
Y	A. CZARNOCKA-JANOWICZ ET AL.: "Synthesis and pharmacological activity of 5-substituted-s-triazole-3-thiols" PHARMAZIE, vol. 46, no. 2, 1991, pages 109-112, XP002082580 cited in the application tables 1-4 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00175

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9725324 A	17-07-1997	DE 19600934 A	17-07-1997
		AU 1440797 A	01-08-1997
		BG 102616 A	30-04-1999
		CA 2241787 A	17-07-1997
		CN 1212692 A	31-03-1999
		CZ 9802159 A	12-05-1999
		EP 0877744 A	18-11-1998
		HR 970021 A	30-04-1998
		HU 9901590 A	30-08-1999
		NO 983187 A	09-09-1998
		NZ 326332 A	29-04-1999
		PL 327692 A	21-12-1998
		SK 94198 A	10-03-1999
		ZA 9700209 A	10-07-1998
WO 9717326 A	15-05-1997	AU 7490496 A	29-05-1997
		EP 0861234 A	02-09-1998
		JP 11515030 T	21-12-1999
US 4338453 A	06-07-1982	US 4408049 A	04-10-1983
		US 4404387 A	13-09-1983
		US 4404382 A	13-09-1983
US 4577020 A	18-03-1986	NONE	
EP 887350 A	30-12-1998	FR 2764890 A	24-12-1998
		AU 7314098 A	07-01-1999
		BR 9802212 A	25-05-1999
		CA 2242015 A	24-12-1998
		CN 1203235 A	30-12-1998
		HU 9801423 A	29-03-1999
		JP 11071376 A	16-03-1999
		NO 982921 A	28-12-1998
		NZ 330787 A	29-04-1999
		PL 327002 A	04-01-1999
WO 9631512 A	10-10-1996	AU 5272296 A	23-10-1996
DE 4425144 A	18-01-1996	AT 179703 T	15-05-1999
		AU 703889 B	01-04-1999
		AU 3111395 A	16-02-1996
		BG 101113 A	30-04-1998
		BR 9508294 A	30-12-1997
		CA 2195243 A	01-02-1996
		CN 1152919 A	25-06-1997
		CZ 9700097 A	13-08-1997
		DE 59505853 D	10-06-1999
		WO 9602520 A	01-02-1996
		EP 0772604 A	14-05-1997
		ES 2131842 T	01-08-1999
		FI 970147 A	14-01-1997
		GR 3030371 T	30-09-1999
		HU 77128 A	02-03-1998
		JP 10502914 T	17-03-1998
		NO 970161 A	14-03-1997
		NZ 290387 A	25-02-1999
		SI 9520083 A	31-10-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00175

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9602520 A	01-02-1996	DE 4425144 A AT 179703 T AU 703889 B AU 3111395 A BG 101113 A BR 9508294 A CA 2195243 A CN 1152919 A CZ 9700097 A DE 59505853 D EP 0772604 A ES 2131842 T FI 970147 A GR 3030371 T HU 77128 A JP 10502914 T NO 970161 A NZ 290387 A SI 9520083 A	18-01-1996 15-05-1999 01-04-1999 16-02-1996 30-04-1998 30-12-1997 01-02-1996 25-06-1997 13-08-1997 10-06-1999 14-05-1997 01-08-1999 14-01-1997 30-09-1999 02-03-1998 17-03-1998 14-03-1997 25-02-1999 31-10-1997
JP 10195056 A	28-07-1998	NONE	
EP 861837 A	02-09-1998	FR 2760014 A AU 5635998 A BR 9800763 A CA 2231025 A CN 1194983 A JP 10237071 A NO 980803 A NZ 329853 A PL 324982 A US 5968954 A ZA 9801680 A	28-08-1998 03-09-1998 07-12-1999 27-08-1998 07-10-1998 08-09-1998 28-08-1998 28-01-1999 31-08-1998 19-10-1999 04-09-1998
WO 9902503 A	21-01-1999	DE 19728996 A AU 8731698 A EP 0994865 A	14-01-1999 08-02-1999 26-04-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00175

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D403/12 A61K31/41 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/24
C07D249/12 C07D413/12

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 25324 A (BASF AG) 17. Juli 1997 (1997-07-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-16 ---	1-10
A	WO 97 17326 A (NOVO NORDISK A/S) 15. Mai 1997 (1997-05-15) Ansprüche 1-19 ---	1-10
Y	US 4 338 453 A (M. GALL) 6. Juli 1982 (1982-07-06) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-16 ---	1-10
Y	US 4 577 020 A (M. GALL) 18. März 1986 (1986-03-18) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-5 ---	1-10
	--- -/--	



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

26. April 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/05/2000

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

Herz, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00175

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 887 350 A (ADIR ET COMPAGNIE) 30. Dezember 1998 (1998-12-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-21 ---	1-10
A	WO 96 31512 A (NOVO NORDISK S/A) 10. Oktober 1996 (1996-10-10) Ansprüche 1-15 ---	1-10
Y	DE 44 25 144 A (BASF AG) 18. Januar 1998 (1998-01-18) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9 ---	1-10
Y	WO 96 02520 A (BASF AG) 1. Februar 1996 (1996-02-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-13 ---	1-10
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 12, 31. Oktober 1998 (1998-10-31) & JP 10 195056 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 28. Juli 1998 (1998-07-28) Zusammenfassung ---	1-10
A	EP 0 861 837 A (ADIR ET COMPAGNIE) 2. September 1998 (1998-09-02) Ansprüche 1-9 ---	1-10
P,Y	WO 99 02503 A (BASF AG) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Ansprüche 1-15 ---	1-10
Y	A. CZARNOCKA-JANOWICZ ET AL.: "Synthesis and pharmacological activity of 5-substituted-s-triazole-3-thiols" PHARMAZIE, Bd. 46, Nr. 2, 1991, Seiten 109-112, XP002082580 in der Anmeldung erwähnt Tabellen 1-4 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00175

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9725324 A	17-07-1997	DE 19600934 A	17-07-1997
		AU 1440797 A	01-08-1997
		BG 102616 A	30-04-1999
		CA 2241787 A	17-07-1997
		CN 1212692 A	31-03-1999
		CZ 9802159 A	12-05-1999
		EP 0877744 A	18-11-1998
		HR 970021 A	30-04-1998
		HU 9901590 A	30-08-1999
		NO 983187 A	09-09-1998
		NZ 326332 A	29-04-1999
		PL 327692 A	21-12-1998
		SK 94198 A	10-03-1999
		ZA 9700209 A	10-07-1998
WO 9717326 A	15-05-1997	AU 7490496 A	29-05-1997
		EP 0861234 A	02-09-1998
		JP 11515030 T	21-12-1999
US 4338453 A	06-07-1982	US 4408049 A	04-10-1983
		US 4404387 A	13-09-1983
		US 4404382 A	13-09-1983
US 4577020 A	18-03-1986	KEINE	
EP 887350 A	30-12-1998	FR 2764890 A	24-12-1998
		AU 7314098 A	07-01-1999
		BR 9802212 A	25-05-1999
		CA 2242015 A	24-12-1998
		CN 1203235 A	30-12-1998
		HU 9801423 A	29-03-1999
		JP 11071376 A	16-03-1999
		NO 982921 A	28-12-1998
		NZ 330787 A	29-04-1999
		PL 327002 A	04-01-1999
WO 9631512 A	10-10-1996	AU 5272296 A	23-10-1996
DE 4425144 A	18-01-1996	AT 179703 T	15-05-1999
		AU 703889 B	01-04-1999
		AU 3111395 A	16-02-1996
		BG 101113 A	30-04-1998
		BR 9508294 A	30-12-1997
		CA 2195243 A	01-02-1996
		CN 1152919 A	25-06-1997
		CZ 9700097 A	13-08-1997
		DE 59505853 D	10-06-1999
		WO 9602520 A	01-02-1996
		EP 0772604 A	14-05-1997
		ES 2131842 T	01-08-1999
		FI 970147 A	14-01-1997
		GR 3030371 T	30-09-1999
		HU 77128 A	02-03-1998
		JP 10502914 T	17-03-1998
		NO 970161 A	14-03-1997
		NZ 290387 A	25-02-1999
		SI 9520083 A	31-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00175

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9602520 A	01-02-1996	DE 4425144 A	18-01-1996
		AT 179703 T	15-05-1999
		AU 703889 B	01-04-1999
		AU 3111395 A	16-02-1996
		BG 101113 A	30-04-1998
		BR 9508294 A	30-12-1997
		CA 2195243 A	01-02-1996
		CN 1152919 A	25-06-1997
		CZ 9700097 A	13-08-1997
		DE 59505853 D	10-06-1999
		EP 0772604 A	14-05-1997
		ES 2131842 T	01-08-1999
		FI 970147 A	14-01-1997
		GR 3030371 T	30-09-1999
		HU 77128 A	02-03-1998
		JP 10502914 T	17-03-1998
		NO 970161 A	14-03-1997
		NZ 290387 A	25-02-1999
		SI 9520083 A	31-10-1997
JP 10195056 A	28-07-1998	KEINE	
EP 861837 A	02-09-1998	FR 2760014 A	28-08-1998
		AU 5635998 A	03-09-1998
		BR 9800763 A	07-12-1999
		CA 2231025 A	27-08-1998
		CN 1194983 A	07-10-1998
		JP 10237071 A	08-09-1998
		NO 980803 A	28-08-1998
		NZ 329853 A	28-01-1999
		PL 324982 A	31-08-1998
		US 5968954 A	19-10-1999
		ZA 9801680 A	04-09-1998
WO 9902503 A	21-01-1999	DE 19728996 A	14-01-1999
		AU 8731698 A	08-02-1999
		EP 0994865 A	26-04-2000