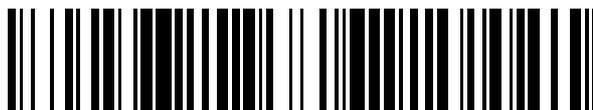


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 748**

51 Int. Cl.:
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08737283 .5**
96 Fecha de presentación: **10.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2132185**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **PIRIMIDIL-PIPERAZINAS ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR D3/D2 DE LA DOPAMINA.**

30 Prioridad:
11.04.2007 HU 0700269

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.12.2011

73 Titular/es:
RICHTER GEDEON NYRT.
GYÓMRÓI ÚT 19-21
1103 BUDAPEST, HU

72 Inventor/es:
BARTÁNE SZALAI, Gizella;
ÁGAINÉ CSONGOR, Éva;
DOMÁNY, György;
GYERTYÁN, István;
KISS, Béla;
LASZY, Judit;
SÁGHY, Katalin;
SCHMIDT, Éva;
FARKAS, Sándor y
KOMLÓDI, Zsolt

74 Agente: **Aznárez Urbietta, Pablo**

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

ES 2 370 748 T3

DESCRIPCIÓN

Pirimidinil-piperazinas útiles como ligandos del receptor D₃/D₂ de la dopamina

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos ligandos preferentes del subtipo del receptor D₃ y D₂ de la dopamina de fórmula (I) y/o a isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos. La invención también se refiere a procesos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su utilización en el tratamiento y/o la prevención de condiciones que requieren la modulación de los receptores de la dopamina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 En la Publicación de Patente Internacional WO 99/67206 se describen derivados de ciclohexano que son útiles como terapéuticos para el tratamiento de dolor.

15 En la Patente Europea EP 431580 y la Patente US 4.957.921 se describen compuestos que contienen un anillo ciclohexano, pirimidina y piperazina. Estos compuestos actúan como agentes del sistema nervioso central y agentes dopaminérgicos respectivamente. Sin embargo, dichos compuestos no contienen un grupo alquilamino en la posición 2 del anillo pirimidina. En la Publicación de Solicitud de Patente US 2004/259882 se describen compuestos moduladores del receptor D₃ de la dopamina que contienen un anillo pirimidina y piperazina. Estos compuestos, sin embargo, no contienen un anillo ciclohexano.

En la WO 2005/012266 A y en J. Med. Chem., Vol. 41, No. 5, 1998, páginas 760-771 también se describen receptores ligandos D₂/D₃ de la dopamina con un esqueleto ciclohexil-piperazinilo.

20 La US-A-4.051.244 describe compuestos antipsicóticos que tienen un grupo 2-amino-5,6-di-halopirimidin-4-ilo. Por ejemplo en J. Med. Chem., 25, 1459, (1982), se describen 2-amino-6-cloro-4-(N-metilpiperazin)pirimidinas como inhibidores de la unión de espiroperidol.

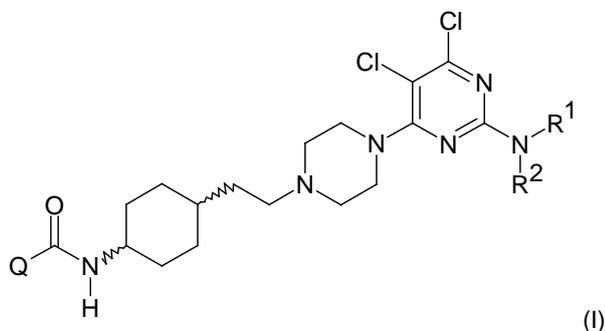
SUMARIO DE LA INVENCION

25 Sorprendentemente se ha encontrado que, en contraste con los compuestos descritos anteriormente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen una alta o muy alta afinidad por los receptores D₃ de la dopamina y una moderada a alta afinidad por los receptores D₂ de la dopamina, siempre en forma de una combinación tal que la afinidad por D₃ es 5 a 50 veces mayor que la afinidad por D₂. Además, los compuestos de la presente invención muestran incluso una mayor selectividad por otros receptores. Por ejemplo, estos compuestos no presentan afinidad para los alfa-1 adrenoceptores, esto es sus constantes de inhibición (K_i) son superiores o muy superiores a 30 1.000 nM.

El antagonismo funcional del receptor dual (es decir D₃ y D₂) acoplado en la proporción particular anteriormente mencionada es especialmente importante, ya que permite la manifestación simultánea de la beneficiosa modulación de ambos receptores D₃ y D₂ aunque sin la aparición de las desventajas conocidas de cada acción del receptor individual.

Los compuestos de fórmula (I) se referirán en esta solicitud como "ligandos D₃/D₂".

35 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazina de fórmula (I):



donde

Q representa un grupo alquilo(C₁₋₄), -NR³R⁴, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-R⁵-piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo;

40 R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

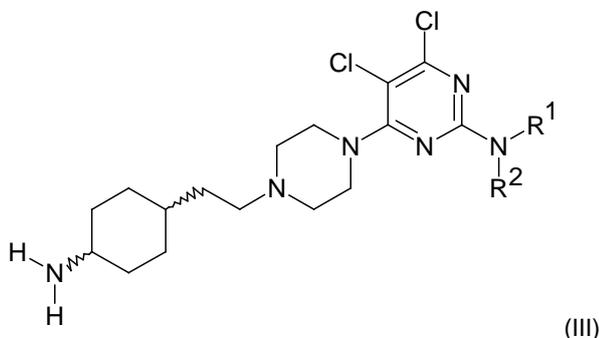
R³ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido

R⁵ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄)

5 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacológicas que los contienen y a su utilización en el tratamiento y/o la prevención de afecciones patológicas que requieren la modulación de los receptores de la dopamina, por ejemplo, pero sin limitarse a, psicosis (por ejemplo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), abuso de fármacos (por ejemplo alcohol, cocaína, nicotina, opioides), deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos
10 leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencias, trastornos de la alimentación (por ejemplo bulimia nerviosa, etc.), trastornos del déficit de atención, trastornos de hiperactividad, depresión psicótica, manías, trastorno bipolar, trastornos paranoicos y de delirio, trastornos discinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurólépticos, discinesia tardía), depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunciones sexuales (por ejemplo disfunciones eréctiles), trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo y dolor.

15 La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (III):



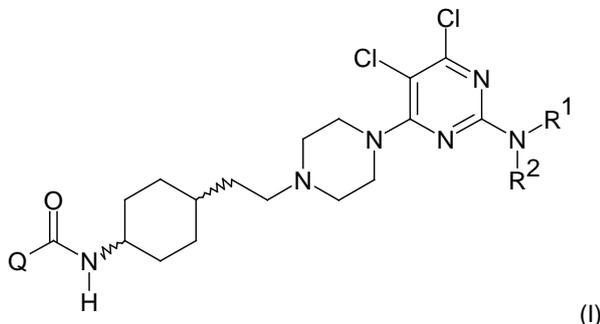
donde

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄) y

20 R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I):



25 donde

Q representa un grupo alquilo(C₁₋₄), -NR³R⁴, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-R⁵-piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo;

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R³ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido

R⁵ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄)

5 y/o a isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

El término "fenilo opcionalmente sustituido" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo fenilo que puede estar sustituido en cualquier posición con uno o más grupos halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y/o ciano, o combinaciones de los mismos.

La presente invención también se refiere a sales de los compuestos de fórmula (I) formadas con ácidos.

10 Para la formación de sales de adición de ácido se pueden utilizar ácidos orgánicos e inorgánicos. Ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Representantes de ácidos orgánicos monovalentes incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y diferentes ácidos butíricos, ácidos valéricos y ácidos cápricos. Representantes de ácidos orgánicos bivalentes incluyen, pero no se limitan a, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido succínico.

15 También se pueden utilizar otros ácidos orgánicos, tales como hidroxiacidos, por ejemplo ácido cítrico, ácido tartárico, o ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo ácido benzoico o ácido salicílico, así como también ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido *p*-toluensulfónico. Un grupo preferente de sales de adición de ácido son aquellas en las que el componente ácido en sí mismo es fisiológicamente aceptable y no tiene efectos terapéuticos a las dosis aplicadas y/o tiene una influencia favorable sobre el efecto del

20 ingrediente activo. Estas sales de adición de ácido son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido que no son sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable pueden ser ventajosas en cuanto a la purificación y el aislamiento de los compuestos deseados de fórmula (I) y, por tanto, se incluyen también dentro del alcance de la presente invención.

25 Los solvatos y/o hidratos de los compuestos de fórmula (I), así como también los solvatos y/o hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) también pertenecen al alcance de la presente invención.

El experto medio en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas isoméricas geométricas y tautoméricas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) existen en forma de isómeros *cis* y *trans* con respecto a la configuración del anillo ciclohexano. Preferentemente, los compuestos de la presente invención tienen la configuración *trans*. Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros y

30 diastereómeros. Todos estos compuestos, que incluyen isómeros *cis*, isómeros *trans*, mezclas diastereoméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, enantiómeros puros y sustancialmente puros, están dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros no contienen más del 5% en peso del enantiómero opuesto correspondiente, preferentemente no más del 2% y en especial no más del 1%.

Se pueden obtener los isómeros ópticos mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con

35 procesos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o una base farmacéuticamente activos o por la formación de diastereómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Se pueden separar las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias químicas y/o físicas mediante métodos conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o

40 ácidos ópticamente activos luego se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Otro proceso para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo columnas de HPLC quiral), con o sin derivación convencional, ópticamente escogida para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo Chiracel OD y Chiracel OJ, entre otras, todas seleccionables rutinariamente. Son también útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivación. Los compuestos ópticamente

45 activos de fórmula (I) también se pueden obtener utilizando materiales de partida ópticamente activos en procesos de síntesis quiral bajo condiciones de reacción que no originan racemización.

Tal como se utiliza en la presente especificación y reivindicaciones un "compuesto de fórmula (I)" se considerará que incluye la base libre y sales, por ejemplo sales farmacéuticamente aceptables, de las mismas.

50 En determinadas realizaciones, los compuestos preferentes de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) donde

Q representa un grupo alquilo(C₁₋₄), NR³R⁴ o 4-morfolinilo,

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R³ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

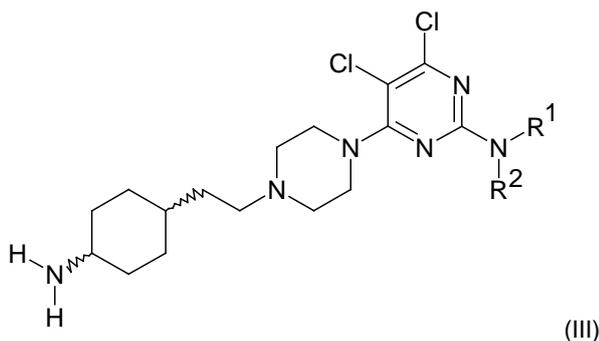
R⁴ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre:

- 5 trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)acetamida,
 trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-urea,
 (4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)amida de ácido trans-morfolin-4-carboxílico,
 trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-urea,
 trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-dimetilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)acetamida,
 10 trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-acetamida,
 (4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)amida de ácido trans-morfolin-4-carboxílico,
 trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea,
 trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-1,1-dimetil-urea,
 trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)-3-etilurea,
 15 trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)-propionamida,
 trans-N-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dicloro-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-acetamida,
 trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)-3-metilurea,
 trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)benzamida,
 trans-3-bromo-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)benzamida,
 20 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

En otra realización, la presente invención incluye los compuestos de fórmula (III):



donde

25 R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄); y

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄).

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (III) se selecciona de entre:

- trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il]-5,6-dicloropirimidin-2-il)metil-amina,
 trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il]-5,6-dicloropirimidin-2-il)dimetilamina,
 30 trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il]-5,6-dicloropirimidin-2-il)etil-amina,

trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il}-5,6-dicloropirimidin-2-il)amina.

Procesos Sintéticos

La presente invención también proporciona procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

5 En una realización, la presente invención se dirige a un proceso (Método A) para preparar los compuestos de fórmula (I) donde

Q representa un grupo alquilo(C₁₋₄), -NR³R⁴, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-R⁵-piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo;

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

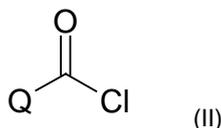
R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

10 R³ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido

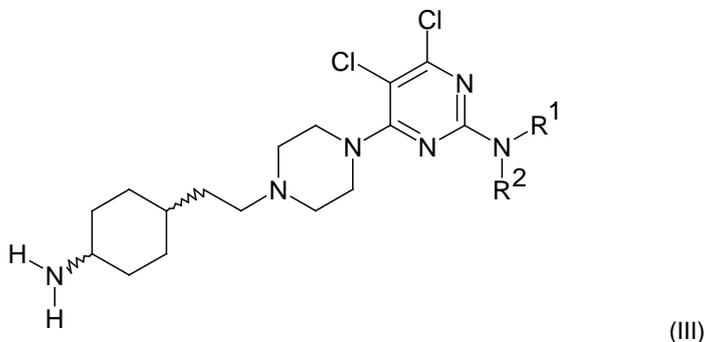
R⁵ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄)

donde dicho proceso implica la reacción de un ácido- o un carbamoil cloruro de fórmula (II):



15 donde Q es como se describió anteriormente;

con una amina de fórmula (III):



donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄) y R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄).

20 El proceso del Método A se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos por el especialista en la materia, por ejemplo suspendiendo o disolviendo la amina apropiada de fórmula (III), o una sal de la misma, en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida, hidrocarburos clorados o hidrocarburos) y agregando el ácido- o el carbamoil cloruro de fórmula (II) apropiado a esta suspensión o solución, en presencia de una base (por ejemplo trietilamina). Ventajosamente se puede llevar a cabo la reacción entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 60°C. Se puede monitorear el progreso de reacción mediante cromatografía de capa fina. El tiempo de reacción es típicamente aproximadamente 6-60 h. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Se pueden purificar los productos, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía en columna.

En otra realización, la presente invención se dirige a un proceso (Método B) para preparar los compuestos de fórmula (I) donde

30 Q representa NR³R⁴;

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

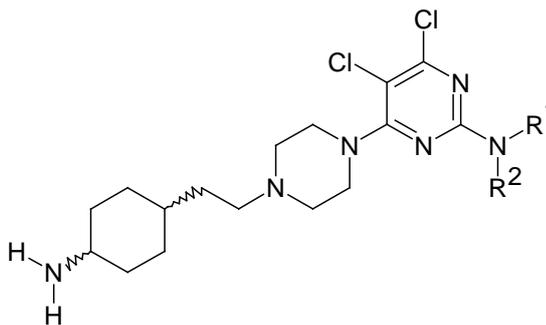
R^3 representa hidrógeno, un grupo alquilo(C_{1-4}), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido; y

R^4 representa hidrógeno, un grupo alquilo(C_{1-4}), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido,

donde dicho proceso implica la reacción de un isocianato de fórmula (IV):



- 5 donde R^6 representa un grupo alquilo(C_{1-4}), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido, con una amina de fórmula (III):



(III)

donde R^1 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-4}) y R^2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-4}).

- 10 El proceso del Método B se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo, suspendiendo o disolviendo la amina apropiada de fórmula (III), o una sal de la misma, en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, hidrocarburos clorados o hidrocarburos) y agregando el isocianato apropiado de fórmula (IV) a esta suspensión o solución, si es necesario en presencia de una base (por ejemplo trietilamina). Ventajosamente se puede llevar a cabo la reacción a entre aproximadamente $5^{\circ}C$ y
- 15 aproximadamente $50^{\circ}C$. Se puede monitorear el progreso de reacción mediante cromatografía de capa fina. El tiempo de reacción es típicamente aproximadamente 6-10 h. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Se pueden purificar los productos, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía en columna.

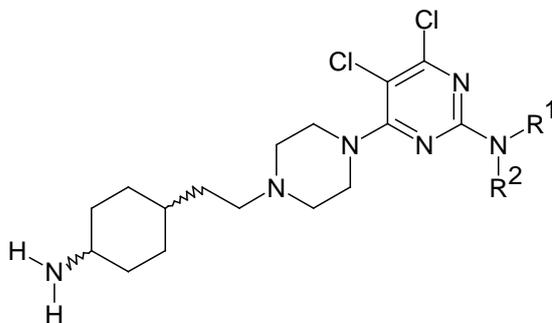
- 20 En todavía otra realización, la presente invención se dirige a un proceso (Método C) para preparar los compuestos de fórmula (I) donde

Q representa amino

R^1 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-4}),

R^2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-4}),

- 25 donde dicho proceso implica la reacción de un cianato, por ejemplo cianato de potasio o cianato de sodio, con una amina de fórmula (III)



(III)

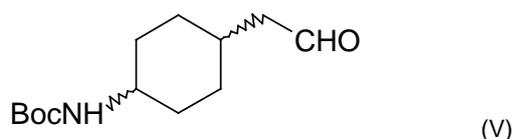
donde R^1 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-4}) y R^2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-4}).

El proceso de reacción del Método C se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos por el especialista en

la técnica; por ejemplo, la transformación de un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo en un disolvente alcohólico (por ejemplo metanol o etanol) en presencia de una base (por ejemplo trietilamina) y cianato de potasio o de sodio, ventajosamente a temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es típicamente aproximadamente 2-24 horas. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Se pueden purificar los productos, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía en columna.

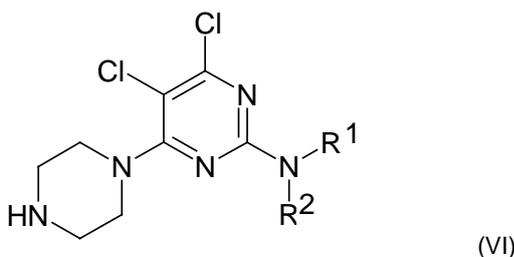
El ácido- o carbamoil cloruro de fórmula (II) y los isocianatos de fórmula (IV) están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar mediante diferentes métodos conocidos por el experto en la materia. Las sales cianato de potasio y sodio sales están disponibles comercialmente.

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (III) mediante métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar el aldehído de fórmula (V):



donde Boc es un grupo terc-butoxicarbonilo,

con una piperazina de fórmula (VI):

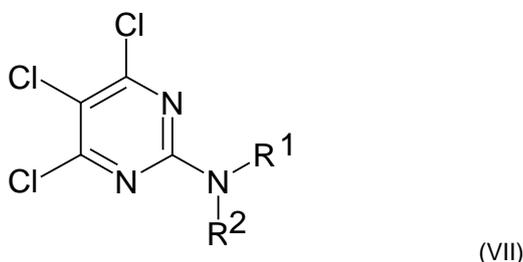


donde el significado de R¹ y R² es el indicado anteriormente para la fórmula (III),

bajo condiciones de aminación reductora, seguida de eliminación del grupo protector Boc. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte (por ejemplo en hidrocarburos clorados, alcoholes o éteres) en presencia de un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. La temperatura de reacción está entre aproximadamente 0°C y aproximadamente temperatura ambiente. El tiempo de reacción es típicamente aproximadamente 2-24 h. Se puede llevar a cabo la desprotección utilizando, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado.

La síntesis de los aldehídos de fórmula (V) se describe en, por ejemplo, J. Med. Chem. 43, 1878, (2000).

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden sintetizar mediante métodos conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar 1-Boc-piperazina con una pirimidina de fórmula (VII).



donde el significado de R¹ y R² es el indicado anteriormente para la fórmula (III),

bajo condiciones de alquilación seguida de eliminación del grupo protector Boc. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte (por ejemplo en hidrocarburos clorados, hidrocarburos, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y cetonas) en presencia de una base orgánica o inorgánica (por ejemplo trietilamina, carbonato de sodio o de potasio), ventajosamente entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción es aproximadamente típicamente 2-24 horas. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Se pueden purificar los productos, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía en columna.

Se puede llevar a cabo la desprotección utilizando, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (VII) se describen en, por ejemplo, J. Med. Chem., 25, 1459, (1982). La 1-Boc-piperazina está disponible comercialmente.

Formulaciones

5 Para su uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se administran habitualmente como una composición farmacéutica estándar. Por tanto, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos
10 junto con vehículos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo administración oral, parental, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas ser adaptadas correspondientemente.

15 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, que son activos cuando se administran vía oral, se pueden formular como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas.

20 Una formulación líquida de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos generalmente consiste en una suspensión o solución del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un vehículo líquido adecuado, por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerol, o en un disolvente no acuoso tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener uno o más agentes de suspensión, conservantes, saborizantes o
25 agentes colorantes o combinaciones de los mismos.

Una composición en la forma sólida de un comprimido se puede preparar utilizando cualquier vehículo farmacéutico adecuado de los habitualmente empleados para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa o celulosa.

30 Una composición en la forma sólida de una cápsula se puede preparar utilizando procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, los pellets que contienen el ingrediente activo se pueden preparar utilizando vehículos estándar y luego cargarse en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión utilizando cualquier vehículo farmacéutico adecuado, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión luego se carga en una cápsula de gelatina blanda.

35 Las composiciones parenterales son típicamente soluciones o suspensiones del compuesto de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un vehículo acuoso estéril o en un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de araxis o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y luego reconstituir con un disolvente adecuado antes de su administración.

40 Las composiciones de la presente invención para la administración nasal que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol de la presente invención típicamente comprenden una solución o suspensión fina del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente
45 aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y se presentan usualmente en unas cantidades de dosis única o multidosis, en forma estéril en un contenedor sellado que puede tomar la forma de un cartucho o cargado para uso con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el contenedor sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitario, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol ajustado con una válvula de medición desechable una vez se han agotado los contenidos.
50 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, este contendrá un propelente, que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido, o un propelente orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. La forma de dosificación en aerosol también puede tomar la forma de un atomizador de bomba. Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos adecuados para la administración bucal o
55 sublingual incluyen comprimidos, pastillas y tabletas, formulándose el ingrediente activo con un vehículo tal como un

azúcar y acacia, tragacanto o gelatina y glicerol, etc.

5 Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos para la administración rectal se formulan convenientemente en forma de supositorios que contienen una base para supositorios convencional, tal como manteca de cacao.

Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos para la administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

10 Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos están preferiblemente en una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido, una cápsula o una ampolla.

Los siguientes son ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas de la presente invención.

a) Inyección intravenosa

	Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
15	Tampón	a pH aprox. 7
	Disolvente/agente complejante	a 100 ml

b) Inyección de bolo

	Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
	Tampón	a pH aprox. 7
20	Codisolvente	a 5 ml

Tampón: tampones adecuados incluyen citrato, fosfato, hidróxido de sodio/ácido clorhídrico.

Disolventes: típicamente agua, pero también puede incluir ciclodextrinas (1-100 mg) y codisolventes tales como propilenglicol, polietilenglicol y alcohol.

c) Comprimido

25	Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
	Diluyente/Filtro (también puede incluir ciclodextrinas)	50-250 mg
	Aglutinante	5-25 mg
	Desintegrante (también puede incluir ciclodextrinas)	5-50 mg
	Lubricante	1-5 mg
30	Ciclodextrina	1-100 mg

Diluyentes: por ejemplo celulosa microcristalina, almidón de lactosa.

Aglutinantes: por ejemplo polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa.

Desintegrantes: por ejemplo glicolato de almidón-sodio, crospovidona.

Lubricantes: por ejemplo estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio.

35 d) Suspensión oral

	Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
	Agente de suspensión	0,1-10 mg
	Diluyente	20-60 mg
	Conservante	0,01-1,0 mg
40	Tampón	pH aprox.5-8

Codisolvente	0-40 mg
Sabor	0,01-1,0 mg
Colorante	0,001-0,1 mg

Agentes de suspensión: por ejemplo goma xantano, celulosa microcristalina.

5 Diluyentes: por ejemplo sorbitol solución, típicamente agua.

Conservantes: por ejemplo benzoato de sodio.

Tampón: por ejemplo citrato.

Codisolventes: por ejemplo alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, ciclodextrina.

Métodos de Tratamiento

10 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, en contraste con los antipsicóticos conocidos, han demostrado exhibir una muy alta afinidad por los receptores D₃ de la dopamina, una afinidad alta a moderada por los receptores D₂ de la dopamina y ninguna afinidad por los receptores alfa-1 adrenérgicos. Se espera que los compuestos sean útiles en el tratamiento y/o la prevención de estados de enfermedad en los que los receptores D₃ y/o D₂ están involucrados en la patología de la enfermedad, siendo necesaria su modulación o teniendo la modulación de los
15 receptores D₃ y/o D₂ efectos beneficiosos en el estado y/o proceso de la enfermedad.

La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico está implicada en la patología de diversos trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos tales como esquizofrenia, manías, trastornos bipolares, abuso de fármacos, demencias, disfunciones cognitivas y la enfermedad de Parkinson. Los efectos de la dopamina neurotransmisora son mediados vía al menos cinco receptores de la dopamina distintos pertenecientes a la familia D₁- (es decir D₁ y D₅) o D₂-
20 (es decir D₂, D₃ y D₄). Los receptores D₃ han demostrado tener una distribución característica en el cerebro del mamífero. A saber, se encuentran en altas densidades en ciertas estructuras límbicas tales como el nucleus accumbens, el tubérculo olfatorio y las islas de Calleja. Por tanto, la diana preferente de los receptores D₃ puede un método prometedor para una modulación más selectiva de ciertas funciones dopaminérgicas y, consecuentemente, ofrece una intervención terapéutica exitosa en distintos trastornos tales como la esquizofrenia, disfunciones emocionales o
25 cognitivas (ver por ejemplo Sokoloff, P. y col.: Nature 1990, 347:146; Schwartz, J.C. y col.: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16:295; Schwartz, J.C. y col.: Brain Res. Rev. 2000, 31:277; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49:231; Laszy, J. y col.: Psychopharmacol. 2005, 179:567), abuso de fármacos (ver por ejemplo Pilla, C. y col.: Nature 199, 400:371; Heidbreder, C.A. y col.: Brain Res. Rev. 2005, 49:77), la enfermedad de Parkinson (ver por ejemplo Levant, B. y col.: CNS Drugs 1999, 12:391; Joyce, J.N.: Pharmacol. Therap. 2001, 90:231; Bézard, E. y col.: Nature Medicine 2003, 9:762) y el dolor
30 (ver por ejemplo Levant, B. y col.: Neurosci. Lett. 2001, 303:9)

Los receptores de la dopamina D₂ se distribuyen ampliamente en el cerebro y son conocidos por su implicación en numerosas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas D₂, por ejemplo, son ampliamente utilizados como antipsicóticos. Sin embargo, es también bien conocido que el antagonismo masivo de los receptores D₂ conlleva efectos colaterales no deseados, tales como síntomas motores extrapiramidales, sedación psicomotriz,
35 "blunting" cognitivo y alteraciones endocrinas. Estos efectos colaterales restringen seriamente la utilización terapéutica de los compuestos antagonistas D₂ (ver por ejemplo Wong, A.H.C. y col.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27:269; Stahl, S.M. 2002, Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, 2nd Ed., Cambridge University Press).

Los efectos secundarios cardiovasculares (tales como hipotensión ortostática asociada al mareo, taquicardia y
40 algunas veces síncope) de la primera generación de antipsicóticos (por ejemplo clorpromazina, tioridazina, clorprotixeno) de la y segunda generación de antipsicóticos (por ejemplo olanzapina, risperidona) están bien documentados (ver por ejemplo Pacher, P. and Kecskeméti, V.: Curr. Pharm. Des. 2004, 10:2463; Brunton, L., Lazo, J. and Parker, K. (eds) Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edición, Mc Graw Hill, 2005, p.462.; Stahl, S.M. 2002, Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 2nd Ed.,
45 p. 409, Cambridge University Press, 2000; http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Sep_Pls/RisperdalConsta_PI.pdf; http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Aug_Pls/Zyprexa_PI.pdf). Los efectos secundarios de este tipo obstaculizan o limitan seriamente la terapia antipsicótica, especialmente en el periodo inicial. Todos los antipsicóticos mencionados anteriormente de primera y segunda generación muestran afinidades considerables (es decir nanomolar) por los
50 receptores alfa-1 adrenérgicos y habitualmente se observa que la mayoría de estos efectos secundarios cardiovasculares se relacionan principalmente con sus acciones alfa-1 antagonistas. Así, la carencia de la actividad alfa-1-adrenérgica es una característica altamente deseable para un potencial compuesto antipsicótico.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos que tienen una alta afinidad por los receptores D₃ de la dopamina (valores K_i inferiores a 3 nM) y, de forma simultánea, tienen una alta a moderada
55 afinidad por los receptores D₂ de la dopamina (valores K_i de 10 a 50 nM), siempre en una combinación tal que la

afinidad por D₃ es 5 a 50 veces mayor que la afinidad por D₂. Además, los compuestos de fórmula (I) no tienen afinidad por los receptores alfa-1 adrenérgicos.

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos para el tratamiento de condiciones que requieren en particular la modulación de los receptores de la dopamina D₃ y/o D₂, tal como, pero no sin limitarse a, psicosis (por ejemplo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencias, estados psicóticos asociados a la demencia, depresión psicótica, manías, trastorno bipolar, trastornos paranoicos y de delirio, trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesia tardía, trastornos de la alimentación (por ejemplo bulimia nerviosa), trastornos del déficit de atención, trastornos de hiperactividad, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunciones sexuales (por ejemplo disfunciones eréctiles), trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo, abuso de fármacos (por ejemplo alcohol, cocaína, nicotina, opioides) y dolor.

15 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones que requieren la modulación de los receptores de la dopamina, especialmente de los receptores de la dopamina D₃ y/o D₂.

20 Un uso preferente para los ligandos D₃/D₂ de acuerdo con la presente invención es el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencias, estados psicóticos asociados a la demencia, depresión psicótica, manías, trastorno bipolar, trastornos paranoicos y de delirio, trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad y abuso de fármacos (por ejemplo abuso de cocaína).

25 La combinación particular de las acciones de los dos receptores descrita anteriormente permite la manifestación simultánea de las acciones beneficiosas del antagonismo funcional D₃ (por ejemplo un efecto de mejora cognitiva, inhibición de síntomas motores extrapiramidales, acción inhibitoria sobre el abuso de fármacos) y aquel del antagonismo funcional D₂ (por ejemplo efecto antipsicótico). Adicionalmente, la misma combinación sorprendentemente da como resultado la no aparición de las características desventajosas del antagonismo D₂ (por ejemplo síntomas extrapiramidales, sedación psicomotriz, alteraciones cognitivas).

Ejemplos

30 La presente invención se describe a continuación además mediante los siguientes ejemplos

La estructura de todos los intermedios y productos finales se caracterizó mediante IR, RMN y espectroscopía MS.

Ejemplo 1:

4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 1a)

35 Se colocaron a reflujo metil-(4,5,6-tricloropirimidin-2-il)-amina (2,8 g, 12,2 mmol), 1-Boc-piperazina (2,27 g, 12,2 mmol), carbonato de potasio (0,84 g, 6,1 mmol) en agua (2,5 ml) y metil etil cetona (50 ml) durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró el precipitado y se lavó con agua, dando el compuesto del título (2,6 g, 59%), punto de fusión: 205-206°C.

Aplicando el procedimiento anterior se prepararon los siguientes compuestos:

40 4-(5,6-dicloro-2-dimetilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo, punto de fusión: 129-131°C (compuesto intermedio 1b);

4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo, punto de fusión: 164-167°C (compuesto intermedio 1c);

45 4-(2-amino-5,6-dicloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo, punto de fusión: 170-175°C (compuesto intermedio 1d).

Ejemplo 2:

Diclorhidrato de (4,5-dicloro-6-piperazin-1-ilpirimidin-2-il)metilamina (compuesto intermedio 2a)

50 Se desprotegen 2,6 g (7,2 mmol) de 4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo a 10°C utilizando 100 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gas. Después de 4 horas, el precipitado se filtra, dando el compuesto del título (2,4 g, 100%), fusión a 204-209°C.

Aplicando el procedimiento anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Diclorhidrato de (4,5-dicloro-6-piperazin-1-ilpirimidin-2-il)dimetilamina, punto de fusión: 178-184°C (compuesto intermedio 2b);

Diclorhidrato de (4,5-dicloro-6-piperazin-1-ilpirimidin-2-il)etilamina, punto de fusión: 200-202°C (compuesto intermedio 2c);

5 Diclorhidrato de (4,5-dicloro-6-piperazin-1-ilpirimidin-2-il)amina, punto de fusión: 183-185°C (compuesto intermedio 2d).

Ejemplo 3:

Trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio 3a)

10 Se disolvieron 5,36 g (16 mmol) de diclorhidrato de (4,5-dicloro-6-piperazin-1-ilpirimidin-2-il)metilamina y 3,86 g (16 mmol) de trans-4-(2-oxoetil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo en diclorometano (320 ml). Se agregaron 6,7 ml (48 mmol) de trietilamina, luego 5,1 g (24 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio poco a poco y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Entonces se agregó una solución al 20% de carbonato de potasio en agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó hasta secado al vacío. Se trituró el residuo con dietil éter para dar el compuesto del título (6,9 g, 88,5 %), punto de fusión: 199-202°C.

15 Aplicando el procedimiento anterior se prepararon los siguientes compuestos:

Trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-dimetilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)carbamato de tert-butilo; punto de fusión: 169-171°C (compuesto intermedio 3b);

Trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-carbamato de tert-butilo; punto de fusión: 164-168°C (compuesto intermedio 3c);

20 Trans-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dicloropirimidin-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-carbamato de tert-butilo; punto de fusión: 197-199°C (compuesto intermedio 3d).

Ejemplo 4:

Triclorhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il}-5,6-dicloropirimidin-2-il)metilamina (compuesto intermedio 4a)

25 Se desprotegeron 4,88 g (10 mmol) de trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexil)carbamato de tert-butilo a 10°C utilizando 100 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gas. Después de 4 horas, se filtró el precipitado, dando el compuesto del título (4,9 g, 99%), fusión a 325-326°C.

Aplicando el procedimiento anterior se prepararon los siguientes compuestos:

30 Triclorhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il}-5,6-dicloro-pirimidin-2-il)dimetilamina, punto de fusión: 329-330°C (compuesto intermedio 4b)

Triclorhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il}-5,6-dicloro-pirimidin-2-il)etilamina, punto de fusión: 318-319°C (compuesto intermedio 4c)

Triclorhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il}-5,6-dicloro-pirimidin-2-il)amina, punto de fusión: 324-326°C (compuesto intermedio 4d)

35 Método A

Trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)acetamida (Compuesto 1)

40 Se suspendieron 2,28 g (4,6 mmol) de triclorhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il}-5,6-dicloropirimidin-2-il)metilamina en diclorometano (50 ml). Se agregó trietilamina (3,5 ml, 25,3 mmol), seguida de la adición de cloruro de acetilo (0,49 ml, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se purificó utilizando cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,39 g, 70%), MS (EI): 430,2 (MH⁺); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc. DCI, δ (ppm)): 0,89-0,96 m (2H); 1,06-1,35 m (3H); 1,55-1,82 m (6H); 1,79 s (3H); 2,76 s (3H); 2,98-3,18 m (4H); 3,37-3,58 m (5H); 4,16-4,29 m (2H); 7,90 ancho (NH residual); 11,35 ancho (NH residual).

Método B**Trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)-ciclohexil)-3-etilurea (Compuesto 10)**

Se disolvieron 0,25 g (0,5 mmol) de triclóhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il}-5,6-dicloropirimidin-2-il)metilamina en diclorometano seco (10 ml). Se agregó trietilamina (0,28 ml, 2 mmol), seguida de adición de isocianato de etilo (0,06 ml, 0,753 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente al vacío. Se trituró el residuo con agua y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título (0,17 g, 72%). MS (EI): 459,2 (MH⁺). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆(TMS) + 1 gota de cc. DCl, δ (ppm)): 0,96 t (3H); 0,88-1,13 m (4H); 1,13-1,31 m (1H); 1,54-1,85 m (6H); 2,74 s (3H); 2,98 q (2H); 2,89-3,16 m (4H); 3,19-3,33 m (1H); 3,34-3,58 m (4H); 4,12-4,30 m (2H).

Método C**Trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)-ciclohexil)urea (Compuesto 2)**

Se suspendieron 0,6 g (1,3 mmol) de triclóhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-aminociclohexil)etil]piperazin-1-il}-5,6-dicloropirimidin-2-il)metilamina en metanol. Se agregó trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), seguida de adición de cianato de potasio (0,26 g, 3,12 mmol). La mezcla se reflujo durante 10 horas. Se eliminó el disolvente al vacío. Se trituró el residuo con agua y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título (0,42 g 75%). MS (EI): 431,2 (MH⁺). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc, DCl, δ (ppm)): 0,91-1,12 m (2H); 1,15-1,36 m (3H); 1,56-1,92 m (6H); 2,76 s (3H); 3,00-3,21 m (4H); 3,30-3,61 m (5H); 4,15-4,31 m (2H).

Aplicando uno de los métodos anteriores y utilizando los reactivos apropiados se preparan los siguientes compuestos:

20 (4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)ciclohexil)amida de ácido trans-morfolin-4-carboxílico (Compuesto 3): MS (EI): 515,2 (MH⁺); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 0,84-1,03 m (2H); 1,08 t (3H); 1,12-1,27 m (3H); 1,27-1,40 m (2H); 1,66-1,83 m (4H); 2,24-2,51 m (6H); 3,16-3,27 m (6H); 3,35-3,42 m (1H); 3,43-3,59 m (8H); 6,14 d (1H); 7,40 ancho, (1H);

25 Trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)ciclohexil)-urea (Compuesto 4): MS (EI): 445,2 (MH⁺); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc, TFA, δ (ppm)): 0,86-1,18 m (4H); 1,10 s (3H); 1,15-1,32 m (1H); 1,49-1,61 m (2H); 1,65-1,89 m (4H); 3,03-3,37 m (9H); 3,49-3,62 m (2H); 4,18-4,36 m (2H);

30 Trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-dimetilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)-ciclohexil)acetamida (Compuesto 5): MS (EI): 444,3 (MH⁺); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆ + 1 gota de cc, TFA (TMS), δ (ppm)): 0,91-1,34 m (5H); 1,45-1,62 m (2H); 1,66-1,85 m (4H); 1,77 s (3H); 3,07 s (6H); 3,07-3,20 m (4H); 3,20-3,36 m (2H); 3,37-3,62 m (3H); 4,22-4,36 m (2H); 7,71 d (1H); 9,77 ancho (debido a protonación);

Trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)-ciclohexil)acetamida (Compuesto 6): MS (EI): 444,2 (MH⁺); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 1,04-1,14 m (4H); 1,19 t (3H); 1,23-1,30 m (1H); 1,37-1,48 m (2H); 1,77-1,82 m (2H); 1,95 s (3H); 1,94-2,04 m (2H); 2,34-2,43 m (2H); 2,48-2,55 m (4H); 3,30-3,43 m (2H); 3,58-3,77 m (5H); 4,83 t (1H); 5,23 d (1H);

35 (4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)ciclohexil)amida de ácido trans-morfolin-4-carboxílico (Compuesto 7): MS (EI): 501,2 (MH⁺); ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆+DCl (TMS), δ (ppm)): 0,91-1,04 m (2H); 1,12-1,30 m (3H); 1,55-1,66 m (2H); 1,67-1,84 m (4H); 2,76 s (3H); 3,01-3,15 m (4H); 3,19-3,28 m (4H); 3,34-3,43 m (1H); 3,42-3,63 m (8H); 4,03-4,37 m (2H); 7,45 ancho (NH residual); 11,22 ancho (NH residual);

40 Trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)-ciclohexil)-1,1-dimetilurea (Compuesto 8): MS (EI): 459,2 (MH⁺); ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc, TFA, δ (ppm)): 0,91-1,06 m (2H); 1,14-1,31 m (3H); 1,49-1,64 m (2H); 1,67-1,84 m (4H); 2,77 s (9H); 3,03-3,21 m (4H); 3,21-3,43 m (3H); 3,51-3,62 m (2H); 4,14-4,44 m (2H); 5,49 ancho, (debido a protonación); 7,50 ancho (1H); 9,83 ancho (1H);

45 Trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)ciclohexil)-1,1-dimetilurea (Compuesto 9): MS (EI): 473,2 (MH⁺); ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc, TFA, δ (ppm)): 0,91-1,03 m (2H); 1,09 t (3H); 1,13-1,28 m (3H); 1,50-1,60 m (2H); 1,66-1,84 m (4H); 2,75 s (6H); 3,00-3,19 m (4H); 3,19-3,39 m (5H); 3,48-3,62 m (2H); 4,07-4,36 m (2H); 5,86 ancho (debido a protonación); 7,53 ancho (1H); 9,91 ancho (1H);

50 Trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)-ciclohexil)-propionamida (Compuesto 11): MS(EI): 444,2 (MH⁺) ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS) 1 gota de cc, TFA, δ (ppm)): 0,97 t (3H); 0,95-1,05 m (2H); 1,06-1,18 m (2H); 1,18-1,29 m (1H); 1,51-1,59 m (2H); 1,68-1,81 m (4H); 2,03 q (2H); 2,76 s (3H); 3,03-3,34 m (6H); 3,40-3,51 m (1H); 3,51-3,60 m (2H); 4,13-4,39 m (2H); 7,42, 7,52 ancho (debido a protonación); 7,60 d (1H); 9,72 ancho (1H);

Trans-N-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dicloropirimidin-4-il)]piperazin-1-il}etil)ciclohexil)-acetamida (Compuesto 12): MS (EI): 416,2 (MH⁺); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 0,83-1,28 m (5H); 1,28-1,40 m (2H); 1,65-1,82 m (4H); 1,76 s (3H);

2,26-2,35 m (2H); 2,37-2,48 m (4H); 3,35-3,54 m (5H); 7,65 d (1H); 6,83 s (2H);

5 Trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)-3-metilurea (Compuesto 13): MS (EI): 445,3 (MH⁺); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc, DCl, δ (ppm)): 0,90-1,17 m (4H); 1,19-1,31 m (1H); 1,58-1,84 m (6H); 2,54 s (3H); 2,76 s (3H); 3,02-3,16 m (4H); 3,22-3,33 m (1H); 3,42-3,57 m (4H); 4,10-4,30 m (2H); 7,44 ancho (NH residual); 11,33 ancho (NH residual);

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)benzamida (Compuesto 14): MS(EI): 492,4 (MH⁺); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆ (TMS)+ 1 gota de cc, DCl, δ (ppm)): 0,98-1,11 m (2H); 1,21-1,44 m (3H); 1,61-1,70 m (2H); 1,73-1,90 m (4H); 2,76 s (3H); 2,97-3,19 m (4H); 3,42-3,56 m (4H); 3,66-3,83 m (1H); 4,09-4,32 m (2H); 7,41-7,54 m (3H); 7,82-7,87 m (2H); 8,26 ancho (NH residual); 11,33 ancho (NH residual);

10 Trans-3-bromo-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)benzamida (Compuesto 15): MS(EI): 571,3 (MH⁺); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃ + MeOD-d₄ (TMS), δ (ppm)): 1,06-1,42 m (5H); 1,48-1,65 m (2H); 1,79-1,88 m (2H); 2,04-2,13 m (2H); 2,43-2,85 m (6H); 2,91 s (3H); 3,62-3,99 m (5H); 7,29-7,32 m (1H); 7,59-7,64 m (1H); 7,66-7,71 m (1H); 7,87-7,90 m (1H).

Métodos de Ensayo Biológicos

15 1. Unión al receptor D₃

Se llevaron a cabo ensayos de unión a los receptores D₃ recombinantes de rata (Perkin-Elmer, Cat. No. 6110139) expresados en células Sf9 utilizando [³H]-espiperona (0,44-1,49 nM) como ligando y haloperidol (10 μM) para la determinación de unión no específica. Se desarrolló el ensayo de acuerdo con el protocolo de ensayo del proveedor (Cat.No.: 3110139).

20 2. Unión al Receptor D₂

Se determinó la unión al receptor D₂ como se describe en Creese y col. (Eur. J. Pharmacol., 60:55-66, 1979) en una preparación de membrana estriada de cerebro de rata utilizando [³H]-espiperona (0,4-1,3 nM) como ligando. Se determinó la unión no específica en presencia de (+)-butaclamol 1 μM.

3. Unión al Receptor alfa-1

25 Se desarrollaron estudios de unión del receptor alfa-1 de acuerdo con los métodos descritos por Greengrass y Bremner (Eur. J. Pharmacol., 55:323-326, 1979) en una preparación de membrana cortical de rata utilizando [³H]-prazosina (0,22-0,37 nM) como ligando. Se determinó la unión no específica en presencia de fentolamina 10 μM.

4. Hipermovilidad Inducida Por Anfetamina

30 Una hora después de la administración oral de dosis del compuesto o del vehículo de ensayo, se trataron subcutáneamente ratas Wistar macho con d-anfetamina (0,5 mg/kg, sc.) y se colocaron individualmente en jaulas de actividad durante una hora. Se midió la actividad locomotriz en un monitor de actividad de cuatro canales equipado con fothaces de infrarrojo. Se determinó el movimiento horizontal como el número de interrupciones del haz. Se calculó la media ± DE de los datos de la actividad horizontal de cada grupo. Se calculó el porcentaje de inhibición del incremento inducido por anfetamina en la locomoción para cada dosis del compuesto de prueba. Se determinó el valor ED-50
35 mediante regresión lineal ajustada a la gráfica dosis-respuesta.

5. Prueba de Catalepsia

40 Treinta minutos después del tratamiento oral con los compuestos de prueba se colocaron ratas Wistar macho de 200-220 g de peso (n=10/grupo) en una posición extraordinaria: colocando las dos patas delanteras de la rata sobre un podio de 10 cm de alto. Se considera que los animales son catalépticos si no corrigen su postura corporal en 30 s. Se determinó la frecuencia de los animales catalépticos una, dos, tres, cuatro y cinco horas después del tratamiento. Se define la dosis efectiva mínima (cataléptica) como aquella que origina catalepsia por lo menos en dos lecturas (es decir cualquiera en los dos puntos de tiempo en el mismo animal o en dos animales diferentes en cualquiera de los puntos de tiempo).

6. Alteración del Aprendizaje Inducido por Escopolamina en Laberinto de Agua

45 Se evaluaron los procesos de aprendizaje de las ratas en un sistema de laberinto de agua de 3 puntos escogidos. Se registró el número de errores de vueltas direccionales en tres ensayos diarios para tres días de experimentos. Se trataron oralmente ratas Wistar macho de 180-200 g de peso (n=10 por grupo) con un vehículo o con los compuestos de prueba 1 hora antes de cada sesión diaria. Se inyectó la escopolamina (3 mg/kg ip.) como amnésico 30 minutos antes del primer ensayo diario. Se calculó la media ± DE de los errores cometidos en todos los ensayos en
50 cada grupo. Se calculó el porcentaje de inhibición del incremento inducido por escopolamina en el número de errores para cada dosis del compuesto de prueba.

Los datos de la dopamina D₃ y D₂ y de unión al receptor alfa-1 adrenérgico de los compuestos seleccionados de la presente invención se listan en la Tabla 1. Se dan los datos Ki (nM).

Tabla 1

Compuesto	D ₃	D ₂		α-1	
	Ki (nM)	Ki (nM)	Sel.	Ki (nM)	Sel.
1	< 1	15-50	22	>>1000	n.a.
2	1-3	15-50	27	>>1000	n.a.
6	1-3	15-50	23	>>1000	n.a.
7	1-3	5-15	7	>>1000	n.a.
8	1-3	15-50	7	>>1000	n.a.
10	<1	5-15	17	>>1000	n.a.
11	<1	5-15	43	>>1000	n.a.
Olanzapina	76	96	1,3	25,1	0,33
Risperidona	13	13	1,0	0,88	0,07

n.a.: no aplicable, debido a carencia de unión alfa-1

Sel. = selectividad D₂/D₃, es decir, Ki para receptor D₂ dividido entre Ki para receptor D₃

- 5 Los efectos secundarios más prominentes de los compuestos antipsicóticos de primera generación (por ejemplo clorpromazina y haloperidol) y en dosis más altas aún de aquellos antipsicóticos de segunda generación (atípicos) (por ejemplo risperidona) son los síntomas extrapiramidales, tales como pseudo-parkinsonismo y discinesia tardía así como hipotensión ortostática. Los dos primeros son el resultado del bloqueo masivo de los receptores D₂ en los ganglios basales, mientras que el último es consecuencia de antagonismo de los receptores alfa-1.
- 10 Como se observa en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención son ligandos muy altamente potentes de los receptores D₃ (los valores Ki son inferiores a 3 nM) y ligandos moderadamente potentes de los receptores D₂ de la dopamina (valores Ki entre 5 y 50 nM), mostrando 5 a 50 veces más selectividad por los receptores D₃ en comparación con D₂. El acoplamiento de la muy alta afinidad D₃ a la afinidad D₂ moderada en esta proporción particular permite las acciones beneficiosas (por ejemplo antipsicóticas) de un antagonista D₂ a ser preservada, mientras que al mismo tiempo impide (por los efectos de D₃) la aparición de las consecuencias desventajosas del bloqueo masivo del receptor D₂, por ejemplo síntomas extrapiramidales o alteraciones cognitivas. Por tanto, se anticipa que no disminuyen o disminuyen mucho los efectos adversos relacionados con los receptores D₂ que se producirán en el curso de la aplicación terapéutica de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, así como la modulación favorable de las funciones mediadas por el receptor D₂ de la dopamina, la acción de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención sobre los receptores D₃ de la dopamina también resultará en efectos terapéuticamente beneficiosos adicionales, por ejemplo mejora cognitiva, disminución de síntomas negativos y depresivos. Además, los compuestos no tienen afinidad por los receptores alfa-1 adrenérgicos (valores Ki superiores a 1000 nM para cada compuesto), teniendo así una selectividad D₃/alfa-1 extremadamente alta. A partir de la carencia de afinidad de los compuestos por los receptores alfa-1 adrenérgicos, se anticipa la no existencia de efectos secundarios cardiovasculares (por ejemplo hipotensión ortostática y síntomas asociados tales como mareos, taquicardia).

25 Se demuestran los efectos benéficos de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que llevan la combinación particular anteriormente descrita de afinidades de unión a los receptores D₃ y D₂ *in vivo* en los métodos utilizados para medir el efecto antipsicótico (hipermovilidad por anfetamina), actividad de mejora cognitiva (alteración de aprendizaje inducido por escopolamina) y efectos colaterales extrapiramidales (prueba de catalepsia). Se muestran los resultados en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2 Efectos de los compuestos de fórmula (I) sobre la hipermovilidad inducida por amfetamina y en la prueba de catalepsia

Compuesto	Inhibición de hipermovilidad inducida por amfetamina (ED50, mg/kg)	Catalepsia (MED, mg/kg)	IT ^a
1	0,14	100	714
8	0,14	>25	>179
Olanzapina	1,80	40	22
Risperidona	0,15	6.0	40
a: índice terapéutico - catalepsia MED dividida entre hipermovilidad por amfetamina ED50			

5 Como se puede observar en la Tabla 2, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen una actividad antipsicótica altamente potente (inhibición de la hipermovilidad inducida por amfetamina) como se puede predecir a partir de sus afinidades por el receptor D₂ de la dopamina de altas a moderadas. Con respecto al potencial cataleptogénico (es decir que induce efectos secundarios extrapiramidales), los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son altamente superiores a los fármacos de referencia olanzapina y risperidona en términos
10 absolutos (MED) y relativos (TI). Aunque la olanzapina y risperidona muestran igual afinidad de unión a los receptores de la dopamina D₃ y D₂ (ver Tabla 1) mientras que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención preferiblemente se unen al receptor D₃ (su afinidad D₃ es 5 a 50 veces mayor que la afinidad D₂) en tal forma que tienen alta o muy alta afinidad por los receptores D₃ de la dopamina y moderada a alta afinidad por los receptores D₂ de la dopamina, los resultados de la Tabla 2 también demuestran que tal combinación particular de afinidades D₃ y D₂ efectivamente resulta en la preservación de la acción antipsicótica beneficiosa con supresión de los efectos
15 secundarios extrapiramidales desventajosos (catalepsia).

Tabla 3 Efectos de los compuestos de fórmula (I) sobre la alteración del aprendizaje inducida por escopolamina

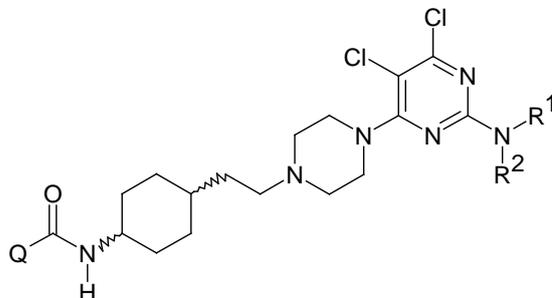
Compuesto	Dosis (mg/kg)	% de inhibición ^a
1	0,1	36
	0,2	58
	0,4	61
	0,8	44
8	0,025	38
	0,05	65
	1	31
Olanzapina	1	-12
	3	-49
Risperidona	0,5	-15
a: valores negativos significan deterioro adicional en el desarrollo del aprendizaje		

20 Los datos de la Tabla 3 muestran que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención ejercen un efecto cognitivo mejorado (como se evidencia por la inhibición considerable del efecto de interrupción del aprendizaje por escopolamina) en contraste con olanzapina y risperidona, que adicionalmente daña más que mejora el desarrollo del aprendizaje de animales tratados con escopolamina. Estos hallazgos demuestran el efecto beneficioso de la muy alta a alta afinidad por el receptor D₃ característica para los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y también destaca la importancia de la relación de selectividad D₃/D₂ particular 5 a 50 veces mayor poseída por estos compuestos. En el caso de la risperidona y olanzapina, compuestos que muestran igual afinidad por los receptores D₃ y D₂, el efecto

perjudicial del antagonismo D_2 en el aprendizaje supera la acción cognitiva beneficiosa del antagonismo D_3 , mientras que en el caso de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención la afinidad por el receptor D_3 5 a 50 veces mayor cancela el efecto desventajoso (alteración cognitiva en este caso) del antagonismo D_2 .

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5 donde

Q representa un grupo alquilo(C₁₋₄), -NR³R⁴, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-R⁵-piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo,

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

10 R³ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁵ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

15 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, donde el término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un fenilo que puede estar sustituido en cualquier posición con uno o más de halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y/o un grupo ciano o combinaciones de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

Q representa un grupo alquilo(C₁₋₄), -NR³R⁴ o 4-morfolinilo,

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

20 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄); y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄).

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que se selecciona entre:

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)acetamida,

25 trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)urea,

(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-amida de ácido trans-morfolin-4-carboxílico,

trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)urea,

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-dimetilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)acetamida,

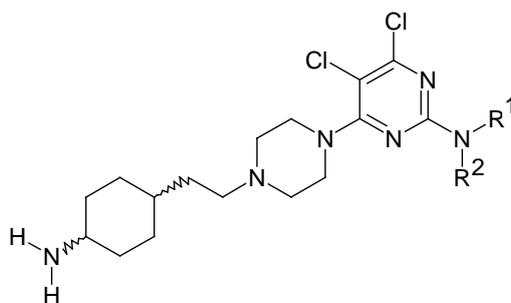
30 trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)acetamida,

(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)amida de ácido trans-morfolin-4-carboxílico,

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil)-ciclohexil)-1,1-dimetilurea,
 trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil)-ciclohexil)-1,1-dimetilurea,
 trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil)-ciclohexil)-3-etilurea,
 trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil)-ciclohexil-propionamida,
 5 trans-N-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dicloro-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil)-ciclohexil)acetamida,
 trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil)-ciclohexil)-3-metilurea,
 trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil)-ciclohexil)benzamida,
 trans-3-bromo-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)]piperazin-1-il]etil)ciclohexil)benzamida,

10 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

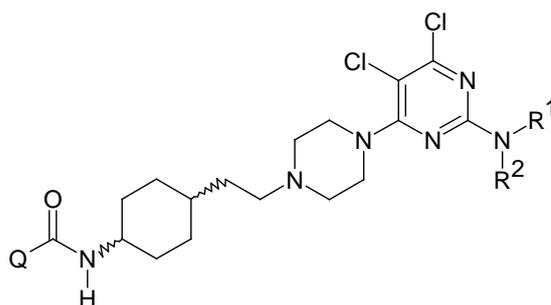
4. Compuesto de fórmula (III):



(III)

15 donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄) y R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄).

5. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

20 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, donde

Q representa un grupo alquilo(C₁₋₄), -NR³R⁴, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-R⁵-piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo,

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

25 R³ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁵ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

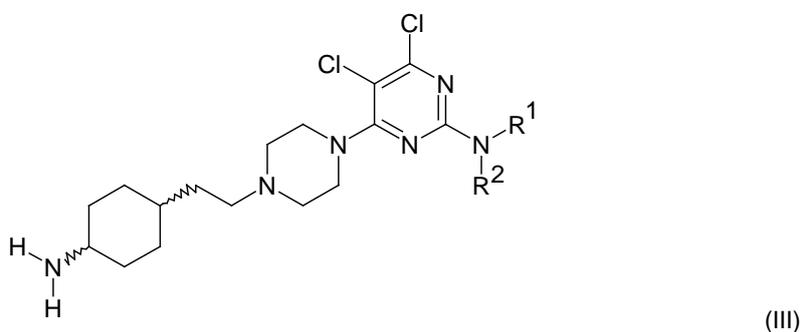
donde el término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un fenilo que puede estar sustituido en cualquier posición con uno o más de halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y/o un grupo ciano o combinaciones de los mismos

5 que comprende hacer reaccionar un ácido o un cloruro de carbamoilo de fórmula (II):



donde Q es como se describió anteriormente;

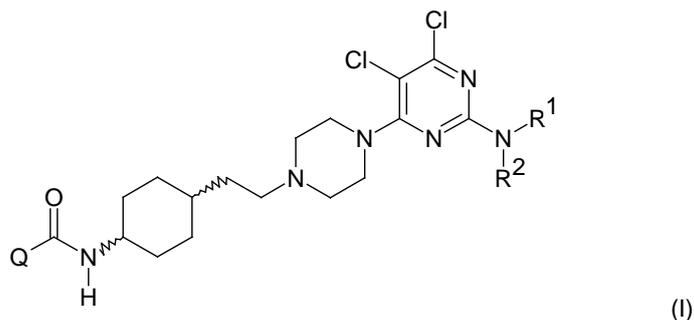
con una amina de fórmula (III):



10 donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄), R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄),

y, cuando es apropiado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o cis- y/o trans-isómeros de los compuestos de fórmula (I), o sus intermedios, mediante métodos convencionales, y opcionalmente formar después sales y/o hidratos y/o solvatos del compuesto de fórmula (I).

15 **6.** Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos,

donde

20 Q representa -NR³R⁴,

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

R³ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

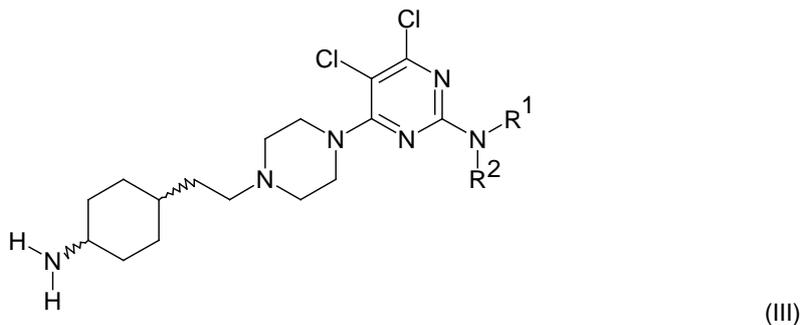
25 donde el término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un fenilo que puede estar sustituido en cualquier

posición con uno o más de halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), trifluorometilo y/o un grupo ciano o combinaciones de los mismos

que comprende hacer reaccionar un isocianato de fórmula (IV):



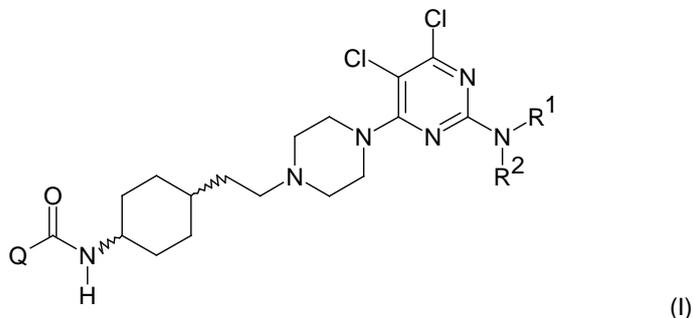
- 5 donde R⁶ representa un grupo alquilo(C₁₋₄), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con una amina de fórmula (III):



donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄) y R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄),

- 10 y, cuando es apropiado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o cis- y/o trans-isómeros de los compuestos de fórmula (I), o intermedios de los mismos, mediante métodos convencionales, y opcionalmente formar después sales y/o hidratos y/o solvatos del compuesto de fórmula (I).

7. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



- 15 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos,

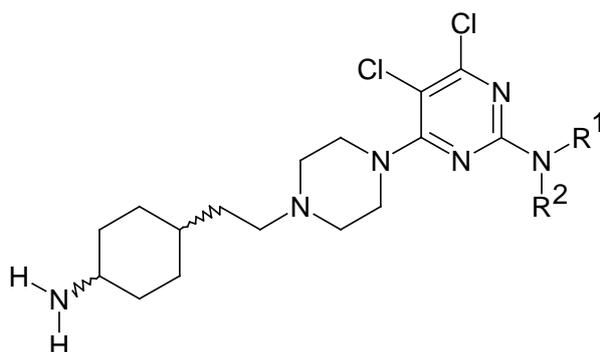
donde

Q representa amino,

R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

- 20 R² representa hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₄);

que comprende hacer reaccionar cianato de potasio o cianato de sodio con una amina de fórmula (III)



(III)

donde R^1 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-4}) y R^2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-4}),

y, cuando es apropiado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o cis- y/o trans- isómeros de los compuestos de fórmula (I), o intermedios de los mismos, mediante métodos convencionales,

5 y opcionalmente formar después sales y/o hidratos y/o solvatos del compuesto de fórmula (I).

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de psicosis, abuso de drogas, deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencias, estados psicóticos asociados a la demencia, trastornos de la alimentación, trastornos del déficit de atención, trastornos de hiperactividad, depresión psicótica, manías, trastornos bipolares, trastornos paranoides o delirios, trastornos discinéticos, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunciones sexuales, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo o dolor.
- 10 10. Utilización según la reivindicación 9, caracterizada porque la psicosis es esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo; el abuso de drogas es del alcohol, cocaína, nicotina u opioides; el trastorno de la alimentación es bulimia nerviosa; el trastornos discinético es la Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos o discinesia tardía; las disfunciones sexuales son disfunciones eréctiles.
11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de psicosis, abuso de drogas, deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencias, estados psicóticos asociados a la demencia, trastornos de la alimentación, trastornos del déficit de atención, trastornos de hiperactividad, depresión psicótica, manías, trastornos bipolares, trastornos paranoides o delirios, trastornos discinéticos, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunciones sexuales, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo o dolor.
- 20 11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de psicosis, abuso de drogas, deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencias, estados psicóticos asociados a la demencia, trastornos de la alimentación, trastornos del déficit de atención, trastornos de hiperactividad, depresión psicótica, manías, trastornos bipolares, trastornos paranoides o delirios, trastornos discinéticos, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunciones sexuales, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo o dolor.
- 25 12. Compuesto según la reivindicación 11, caracterizado porque la psicosis es esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo; el abuso de drogas es del alcohol, cocaína, nicotina u opioides; el trastorno de la alimentación es bulimia nerviosa; el trastornos discinético es la Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos o discinesia tardía; las disfunciones sexuales son disfunciones eréctiles.