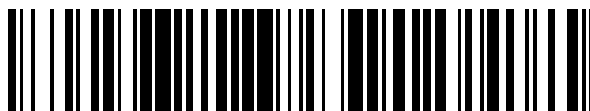


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 691**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08844723 .0**
96 Fecha de presentación: **31.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2217593**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **Compuestos de 1,2,4,-triazin-3,5-diona para el tratamiento de trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D3**

30 Prioridad:
02.11.2007 EP 07119927

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.08.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT GMBH & CO. KG
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE**

72 Inventor/es:
**BRAJE, Wilfried;
TURNER, Sean Colm;
HAUPT, Andreas;
LANGE, Udo;
GENESTE, Hervé;
DRESCHER, Karla;
UNGER, Liliane;
JONGEN-RELO, Ana Lucia y
BESPALOV, Anton**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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

ES 2 386 691 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 1,2,4,-triazin-3,5-diona para el tratamiento de trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D₃

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona novedosos, en particular a los compuestos de fórmula I tal como se describe en el presente documento. Los compuestos tienen propiedades terapéuticas valiosas y son adecuados, en particular, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor de dopamina D₃.

10 Las neuronas obtienen su información a través de receptores acoplados a la proteína G, entre otros Un gran número de sustancias ejercen su efecto por medio de estos receptores. Una de ellas es la dopamina. Existen hallazgos confirmados respecto a la presencia de dopamina y su función fisiológica como neurotransmisor. Los trastornos en el sistema de transmisión dopaminérgica dan como resultado enfermedades del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, la esquizofrenia, la depresión y la enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, y otras, se tratan con fármacos que interaccionan con los receptores de dopamina.

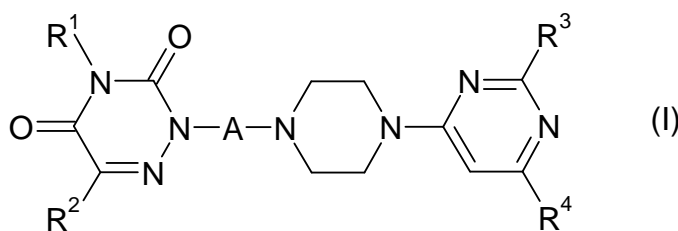
15 Hasta 1990, se habían definido claramente de manera farmacológica dos subtipos de receptores de dopamina, denominados receptores D₁ y D₂. Más recientemente, se encontró un tercer subtipo, concretamente, el receptor D₃, que parece mediar algunos efectos de los fármacos antipsicóticos y antiparkinsonianos (J.C. Schwartz *et al.*, "The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics" en Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, Nueva York 1992, págs 135-144; M. Dooley *et al.*, Drugs and Aging 1998, 12:495-514; J.N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90:231-59, "The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs"). Desde entonces, los receptores de dopamina se han dividido en dos familias. Por un lado está el grupo D₂, que consiste en los receptores D₂, D₃ y D₄, y por otro lado está el grupo D₁, que consiste en los receptores D₁ y D₅.

25 Mientras que los receptores D₁ y D₂ están ampliamente distribuidos, los receptores D₃ parecen presentar una expresión regioselectiva. Por tanto, estos receptores se encuentran preferiblemente en el sistema límbico y las regiones de proyección del sistema mesolímbico de la dopamina, especialmente en el nucleus accumbens, pero también en otras regiones, tales como las amígdalas. Debido a esta expresión comparativamente regioselectiva, los receptores D₃ se consideran una diana que tiene pocos efectos secundarios, y se asume que, si bien un ligando selectivo para D₃ tendría las propiedades de los antipsicóticos conocidos, no tendría sus efectos secundarios mediados por el receptor de dopamina D₂ (P. Sokoloff *et al.*, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1):224 (1992), "Localization and Function of the D3 Dopamine Receptor"; P. Sokoloff *et al.*, *Nature*, 347:146 (1990), "Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics"). En diversas ocasiones se han descrito anteriormente compuestos heterocíclicos que tienen afinidad por el receptor de dopamina D₃, por ejemplo en los documentos WO 96/02246, WO 96/02519, WO 96/02520, WO 99/02503, WO 2004/080981, WO2004/108706, WO 2005/118558, WO 2005/118571 y WO 2006/015842. Estos compuestos tienen gran afinidad por el receptor de dopamina D₃, y por tanto se han propuesto como adecuados para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. Desafortunadamente, su selectividad con respecto al receptor D₃ no siempre es satisfactoria. Además, algunos de estos compuestos tienen un perfil desfavorable de DMPK (DMPK: estabilidad metabólica y farmacocinética), en particular en cuanto a estabilidad microsomal y vida media *in vivo* o una biodisponibilidad escasa. En consecuencia, existe una necesidad actual de proporcionar nuevos compuestos que tengan una selectividad mejorada hacia los receptores de D₃ o un perfil farmacológico mejorado, tal como un perfil favorable de DMPK y/o una biodisponibilidad elevada.

El documento US 5.977.106 describe compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona que son ligandos hacia el receptor serotoninérgico 5HT₁.

45 Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que determinados compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona presentan, en un grado sorprendente e inesperado, una unión altamente selectiva al receptor de dopamina D₃ así como un perfil favorable de DMPK, en particular en cuanto a estabilidad metabólica (determinada, por ejemplo, por la estabilidad microsomal y/o la vida media *in vivo*). Tales compuestos son los que tienen la fórmula general I, sus sales farmacéuticamente tolerables, los tautómeros y los N-óxidos de los mismos:



en la que

A es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que tiene una longitud de cadena de 4 a 6 átomos de carbono, estando la cadena hidrocarbonada no sustituida o sustituida por 1, 2 ó 3 grupos metilo;

5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 fluorado;

R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 fluorado o alcoxilo C_1-C_3 fluorado;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_4-C_6 ramificado y cicloalquilo C_3-C_6 , y

R^4 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_3 fluorado y cicloalquilo C_3-C_6 fluorado.

10 Por tanto la presente invención se refiere a compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona de fórmula general I, así como a sus sales fisiológicamente tolerables, a los tautómeros de I y a sus sales fisiológicamente toleradas, con los N-óxidos de los compuestos I y sus sales fisiológicamente toleradas.

15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto activo seleccionado de compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona de la fórmula I, sus sales fisiológicamente toleradas, los tautómeros de I, las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula I, y los N-óxidos de los mismos, cuando sea apropiado junto con vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancias auxiliares.

La presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado de compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona de fórmula I, sus sales fisiológicamente toleradas, los tautómeros de I, las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula I, y los N-óxidos de los mismos, para su uso como medicamento para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D_3 .

20 Descripción detallada de la invención

25 Las enfermedades que responden a la influencia de los antagonistas o agonistas del receptor de dopamina D_3 incluyen trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular alteraciones afectivas, alteraciones neuróticas, alteraciones ocasionadas por el estrés y alteraciones somatoformes y psicosis, y especialmente esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, abuso de sustancias (también llamada abuso de fármacos o drogadicción), demencia, trastorno depresivo mayor, ansiedad, autismo, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad y trastornos de la personalidad. Además, las enfermedades mediadas por D_3 pueden incluir trastornos en la función renal, en particular trastornos en el funcionamiento de los riñones causados por la diabetes tal como diabetes mellitus, también denominada nefropatía diabética (véase el documento WO 00/67847).

30 Según la invención, uno o más compuestos de fórmula general I que tienen los significados mencionados precedentemente pueden usarse para el tratamiento de las indicaciones mencionadas anteriormente. Siempre que los compuestos de fórmula I tengan uno o más centros de asimetría, también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular, racematos, mezclas distereoméricas y mezclas tautoméricas; sin embargo, se prefieren los respectivos enantiómeros, diasterómeros y tautómeros esencialmente puros.

35 Del mismo modo, es posible usar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula I, especialmente sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente tolerados. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alquilsulfónicos C_1-C_4 tales como ácido metanosulfónico, ácidos cicloalifático sulfónico tales como ácidos S-(+)-10-camforsulfónico y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácidos di y tricarbónicos y ácidos hidroxicarboxílicos que tienen desde 2 hasta 10 átomos de carbono tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mícico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico, y ácido adípico, así como ácido cinámico cis y trans, ácido furoico y ácido benzoico. Otros ácidos que pueden utilizarse se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Avances en Investigación Farmacológica],

Volumen 10, págs 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966. Las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como sales mono, bis, tris y tetrakis, es decir pueden contener 1, 2, 3 ó 4 de moléculas del ácido mencionado anteriormente por molécula de fórmula I. Las moléculas de ácidos pueden estar presentes en su forma ácida o como un anión.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, alquilo C₁-C₃ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Tal como se usa en el presente documento, alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo (1,1-dimetiletilo), n-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo etc.

15 Tal como se usa en el presente documento, alquilo C₁-C₃ fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos de tales grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1-metil-2-fluoroetilo, 1-metil-2,2-difluoroetilo, 1-metil-2,2,2-trifluoroetilo y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Tal como se usa en el presente documento, alcoxilo C₁-C₃ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos de tales grupos son metoxilo y etoxilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, alcoxilo C₁-C₃ fluorado es un grupo alcoxilo C₁-C₃ tal como se definió anteriormente, en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos de tales grupos son fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, cicloalquilo C₃-C₆ es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, siendo los ejemplos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 Tal como se usa en el presente documento, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo tal como se definió anteriormente, en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos de tales grupos son 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo, 2,3-difluorociclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo etc.

35 Una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que tiene una longitud de cadena de 4 a 6 incluye 1,4-, 1,5- y 1,6-alcanodiilo tal como butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo y hexan-1,6-diilo así como 1,4-, 1,5- y 1,6-alquendiilo tal como but-2-en-1,4-diilo, pent-2-en-1,5-diilo, hex-2-en-1,6-diilo y hex-3-en-1,6-diilo, teniendo la cadena hidrocarbonada insaturada una longitud de cadena de 4 a 6 puede estar no sustituida o sustituida con 1, 2 ó 3 grupos metilo tal como en 1-metilbutan-1,4-diilo, 1-metilpentan-1,5-diilo, 1-metilhexan-1,6-diilo, 1,1-dimetilbutan-1,4-diilo, 1,1-dimetilpentan-1,5-diilo, 1,1-dimetilhexan-1,6-diilo, 2-metilbutan-1,4-diilo, 2-metilpentan-1,5-diilo, 3-metilpentan-1,5-diilo, 2-metilhexan-1,6-diilo, 3-metilhexan-1,6-diilo, 2,2-dimetilbutan-1,4-diilo, 2-metilbut-2-en-1,4-diilo, 2-metilpent-2-en-1,5-diilo, 2-metilpent-3-en-1,5-diilo etc.

40 Una realización preferida se refiere a compuestos de fórmula I, a las sales farmacéuticamente aceptables y a los N-óxidos de los mismos, en la que A se selecciona del grupo que consiste en (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂ y trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, en particular (CH₂)₄.

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, a las sales farmacéuticamente aceptables y a los N-óxidos de los mismos, en la que R es hidrógeno.

45 Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, a las sales farmacéuticamente aceptables y a los N-óxidos de los mismos, en la que R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, alquilo C₁ fluorado, flúor o cloro. En una realización particular de la invención R² es hidrógeno. En otra realización particular de la invención R² es metilo.

50 Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, a las sales farmacéuticamente aceptables y a los N-óxidos de los mismos, en la que R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado, en particular terc-butilo.

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, a las sales farmacéuticamente

aceptables y con los N-óxidos de los mismos, en la que R^4 es alquilo C_1 - C_2 fluorado, n-propilo, n-butilo, terc-butilo o ciclobutilo, en particular alquilo C_1 fluorado, más preferiblemente trifluorometilo.

5 Entre los compuestos de la presente invención, se da más preferencia a aquéllos en los que en la fórmula I al menos dos, en particular al menos 3 y especialmente al menos 4 de las variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los valores dados como significados preferidos.

Una realización particular preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, a las sales farmacéuticamente aceptables y los N-óxidos de los mismos, en la que las variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los siguientes significados:

10 A es $(CH_2)_4$, $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$, $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$, cis $CH_2-CH=CH-CH_2$, trans $CH_2-CH=CH-CH_2$, cis $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, trans $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, cis $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$, trans $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$, en particular $(CH_2)_4$.

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, alquilo C_1 fluorado, flúor o cloro, en particular hidrógeno o metilo;

R^3 es alquilo C_4 - C_6 ramificado, en particular terc-butilo; y

15 R^4 es alquilo C_1 - C_2 fluorado, n-propilo, n-butilo, terc-butilo o ciclobutilo, preferiblemente alquilo C_1 fluorado, en particular trifluorometilo.

Entre los compuestos de la presente invención, se da más preferencia a aquéllos en los que en la fórmula I las variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los siguientes significados:

20 A es $(CH_2)_4$, $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$, $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$, cis $CH_2-CH=CH-CH_2$, trans $CH_2-CH=CH-CH_2$, cis $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, trans $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, cis $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$, trans $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$, en particular $(CH_2)_4$;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es alquilo C_4 - C_6 ramificado, en particular terc-butilo; y

25 R^4 es alquilo C_1 - C_2 fluorado, n-propilo, n-butilo, terc-butilo o ciclobutilo, preferiblemente alquilo C_1 - C_2 fluorado, en particular trifluorometilo.

Entre los compuestos de la presente invención, del mismo modo se da más preferencia a aquéllos en los que en la fórmula I las variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los siguientes significados:

30 A es $(CH_2)_4$, $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$, $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$, cis $CH_2-CH=CH-CH_2$, trans $CH_2-CH=CH-CH_2$, cis $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, trans $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, cis $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$, trans $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$, en particular $(CH_2)_4$;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es alquilo C_4 - C_6 ramificado, en particular terc-butilo; y

35 R^4 es alquilo C_1 - C_2 fluorado, n-propilo, n-butilo, terc-butilo o ciclobutilo, preferiblemente alquilo C_1 - C_2 fluorado, en particular trifluorometilo.

Entre los compuestos de la presente invención, del mismo modo se da más preferencia a aquéllos en los que en la fórmula I las variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los siguientes significados:

A es $(CH_2)_4$;

40 R^1 es hidrógeno;

R² es hidrógeno, metilo, etilo, alquilo C₁ fluorado, flúor o cloro, en particular hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado, en particular terc-butilo; y

R⁴ es alquilo C₁-C₂ fluorado, n-propilo, n-butilo, terc-butilo o ciclobutilo, preferiblemente alquilo C₁ fluorado, en particular trifluorometilo.

- 5 Entre los compuestos de la presente invención, del mismo modo se da más preferencia a aquéllos en los que en la fórmula I las variables A, R¹, R², R³, R⁴ tienen los siguientes significados:

A es (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, en particular (CH₂)₄;

- 10 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno, metilo, etilo, alquilo C₁ fluorado, flúor o cloro, en particular hidrógeno o metilo;

R³ es terc-butilo; y

R⁴ es alquilo C₁-C₂ fluorado, n-propilo, n-butilo, o ciclobutilo, terc-butilo, preferiblemente alquilo C₁ fluorado, en particular trifluorometilo.

- 15 Entre los compuestos de la presente invención, del mismo modo se da más preferencia a aquéllos en los que en la fórmula I las variables A, R¹, R², R³, R⁴ tienen los siguientes significados:

A es (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, en particular (CH₂)₄;

- 20 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno, metilo, etilo, alquilo C₁ fluorado, flúor o cloro, en particular hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado, en particular terc-butilo; y

R⁴ es alquilo C₁ fluorado, en particular trifluorometilo.

- 25 Entre los compuestos de la presente invención, del mismo modo se da más preferencia a aquéllos en los que en la fórmula I las variables A, R¹, R², R³, R⁴ tienen los siguientes significados:

A es (CH₂)₄,

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno;

R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado, en particular terc-butilo; y

- 30 R⁴ es alquilo C₁-C₂ fluorado, n-propilo, n-butilo, terc-butilo o ciclobutilo, preferiblemente alquilo C₁ fluorado, en particular trifluorometilo.

Los ejemplos de compuestos según la presente invención incluyen

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

- 35 2-{4-[4-(2,6-di-terc-butil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

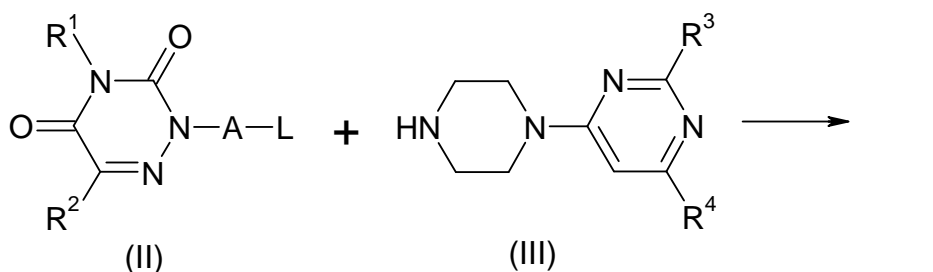
2-{4-[4-(2-terc-butil-6-difluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

5 y las sales farmacológicamente toleradas de los mismos y los tautómeros de los mismos.

Los compuestos I según la invención se preparan en forma análoga con los métodos conocidos en la bibliografía. Un enfoque importante a los compuestos según la invención se ofrece mediante la reacción de un compuesto de 1,2,4-triazina-3,4-diona, 2-sustituido II con un compuesto de 4-piperazin-1-il-pirimidina III tal como se ilustra en el esquema 1.

10

Esquema 1:



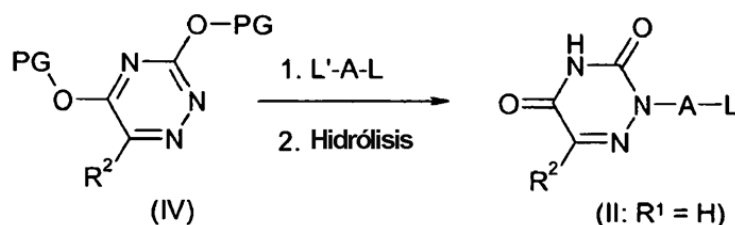
15

En el esquema 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A tienen los significados mencionados anteriormente. L es un grupo saliente que puede desplazarse de manera nucleófila. Ejemplos de grupos salientes adecuados que pueden desplazarse de manera nucleófila son cloro, bromo o yodo, alquil- y arilsulfonato tal como mesilato, tosilato. Las condiciones de reacción necesarias para la reacción corresponden a las condiciones de reacción habituales para las sustituciones nucleófilas. Las condiciones de reacción son similares a las descritas en los documentos WO 2004/080981 y WO 2005/118558 y pueden tomarse a partir de los mismos o a partir de los ejemplos de trabajo de la presente solicitud.

20

Los compuestos de fórmula II, en la que R^1 es hidrógeno, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de 3,5-bishidrox-1,2,4-triazina protegida de la fórmula IV con un compuesto L'-A-L, en la que A es tal como se definió anteriormente y L y L' son grupos salientes que pueden desplazarse de manera nucleófila.

Esquema 2:



25

En el esquema 2, R^2 y A tienen los significados mencionados anteriormente. Ejemplos de grupos salientes adecuados que pueden desplazarse de manera nucleófila son los grupos salientes mencionados en el esquema 1. L y L' son preferiblemente diferentes entre sí y difieren en reactividad. Por ejemplo, L' es bromo o yodo y L es cloro. PG es un grupo protector de OH, que puede escindirse por hidrólisis, por ejemplo trialquil-sililo tal como trimetilsililo, o alquildimetilsililo C_2-C_4 .

30

Las condiciones de reacción necesarias para la reacción según la etapa 1 del esquema 2 corresponden a las condiciones de reacción habituales para las sustituciones nucleofílicas. Las condiciones de reacción son similares a las descritas en los documentos WO 2004/080981 y WO 2005/118558 y pueden tomarse a partir de los mismos o a

partir de los ejemplos de la presente solicitud. La hidrólisis puede lograrse de manera simple, haciendo reaccionar la mezcla de reacción obtenida de la reacción del compuesto IV con el compuesto L'-A-L con agua. De esa forma se obtiene el compuesto de fórmula II, en la que R¹ es hidrógeno. Este compuesto II puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación para introducir un radical R¹ que es diferente de hidrógeno. Alternativamente, los compuestos II pueden prepararse por el método descrito en el documento US 5.977.106.

Los compuestos de fórmula III se conocen bien, por ejemplo a partir de los documentos WO 99/02503, WO 2004/080981, WO2004/108706, WO 2005/118558, WO 2005/118571 y WO 2006/015842 o pueden prepararse por los métodos descritos en la presente.

Los compuestos de la fórmula IV se conocen por ejemplo a partir de (i) Tann *et al.*, J.Org.Chem. (1985), 3644-3647, (ii) Singh *et al.*, Synthesis (1990), 520-522, o pueden prepararse partiendo de correspondiente 1,2,4-triazin-3,5-diona usando métodos convencionales de protección de O tal como se describe por ejemplo en P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 2ª ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2000, pág. 28 a 41 y la bibliografía citada en el mismo

Los N-óxidos de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse tratando un compuesto de fórmula I con un agente oxidante, en particular un peróxido o hidroperóxido orgánico o inorgánico, tales como peróxido de hidrógeno o ácidos percarboxílicos, tales como ácido peracético, ácido perbenzoico o ácido m-cloroperbenzoico.

Si no se indica lo contrario, las reacciones descritas anteriormente en general se llevan a cabo en un disolvente, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Alternativamente, la energía de activación que se requiere para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción usando microondas, algo que ha resultado ser valioso, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a las reacciones usando microondas, véase Tetrahedron 2001, 57, pág. 9199 ff. pág. 9225 ff., y también, de forma general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002).

Ejemplos de disolventes que pueden usarse son éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter o tetrahidrofurano, disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetoxietano y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno, cetonas tales como acetona o metiletilcetona, hidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano y dicloroetano, ésteres tales como acetato de etilo y butirato de metilo, ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico, y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol.

Si se desea, es posible que haya una base presente para neutralizar los protones que se liberan en las reacciones. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, alcóxidos tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, compuestos organometálicos tales como compuestos de butil-litio o compuestos de alquilmagnesio, y bases de nitrógeno orgánicas tales como trietilamina o piridina. Estos últimos compuestos pueden servir al mismo tiempo como disolventes.

El producto bruto se aísla de la manera habitual, como por ejemplo, eliminando mediante filtración, destilación el disolvente o extrayendo de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos pueden purificarse de la forma habitual, como por ejemplo por medio de una recristalización en un disolvente, por medio de cromatografía o por medio de la conversión en una sal de adición de ácido.

Las sales de adición de ácido se preparan de forma habitual, mezclando la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado, en disolución en un disolvente orgánico, como por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, un éter, tal como metil ter-butil éter o diisopropil éter, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, o un éster, tal como acetato de etilo. Por ejemplo, la base libre de fórmula I y cantidades adecuadas del ácido correspondiente, tal como de desde 1 hasta 4 moles por mol de fórmula I, se disuelven en un disolvente adecuado, preferiblemente en un alcohol inferior tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol. Puede aplicarse calor para disolver los sólidos, si es necesario. Pueden añadirse disolventes, en los que la sal de adición de ácido de I es insoluble (anti-disolventes), para precipitar la sal. Los anti-disolventes adecuados comprenden alquilésteres C₁-C₄ de ácido alifáticos C₁-C₄ tales como acetato de etilo, hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos tal como hexano, ciclohexano, heptano, etc., di-alquileteres C₁-C₄ tales como metil terc-butil éter o diisopropil éter. Puede añadirse una parte o todo el antisolvente a la disolución caliente de la sal y la disolución así obtenida se enfría; luego se añade el resto del anti-disolvente hasta que la concentración de la sal en las aguas madre baje hasta aproximadamente 10 mg/l o menos.

Los compuestos según la invención de fórmula I son de manera sorprendente ligandos del receptor de dopamina D₃ altamente selectivos. Debido a su baja afinidad por otros receptores tales como los receptores D₁, receptores D₄, α1-adrenérgico y/o α2-adrenérgico, receptores muscarinérgicos, receptores de histamina, receptores opiáceos y, en particular, receptores de dopamina D₂, puede esperarse que los compuestos den lugar a menos efectos secundarios

que los nerolépticos clásicos, que son antagonistas del receptor D₂. La gran afinidad de los compuestos según la invención por los receptores D₃ se refleja en los bajos valores de K_i *in vitro* que como regla son de menos a 100 nM (nmol/l), preferiblemente de menos de 50 nM y, en particular de menos de 10 nM. El desplazamiento de [¹²⁵I]-yodosulprido, por ejemplo, puede usarse en estudios de unión al receptor para determinar las afinidades de unión por los receptores D₃.

La selectividad de los compuestos de la invención por el receptor D₂ con relación al receptor D₃, expresada como K_i(D₂)/K_i(D₃), es como regla al menos 20, preferiblemente al menos 50. Puede usarse el desplazamiento de [³H]SCH₂3390, [¹²⁵I] yodosulprido o [125I] espiperona, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de unión al receptor para los receptores D₁, D₂ y D₄.

Debido a su perfil de unión, los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades o trastornos que responden a ligandos de dopamina D₃, es decir, que puede esperarse que sean eficaces para el tratamiento de los trastornos o enfermedades clínicas en los que al ejercer una influencia (modular) en los receptores de dopamina D₃ se obtiene una mejora en el cuadro clínico o en la enfermedad tratada. Ejemplos de estas enfermedades son los trastornos o las enfermedades del sistema nervioso central.

Se entiende que los trastornos o las enfermedades del sistema nervioso central son trastornos que afectan la médula espinal, y en particular, el cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastornos" indica alteraciones y/o anomalías que comúnmente se consideran funciones o estados patológicos, y que pueden manifestarse en forma de signos, síntomas y/o fallas particulares.

Aunque el tratamiento según la invención puede dirigirse a trastornos individuales, es decir, anomalías o estados patológicos, también es posible combinar varias anomalías, que pueden unirse de manera causal a otra, para formar patrones o síndromes, que pueden tratarse según la invención.

Los trastornos que pueden tratarse según la invención son, en particular, alteraciones psiquiátricas y neurológicas. Estas alteraciones incluyen, en particular, alteraciones orgánicas, incluyendo alteraciones sintomáticas tales como psicosis del tipo de reacción exógena o psicosis concomitante de causa orgánica o exógena como por ejemplo en asociación con alteraciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; psicosis endógenas tales como esquizofrenia y alteraciones de tipo esquizoide y alucinatorios; alteraciones afectivas tales como depresiones, trastorno depresivo mayor, afecciones maníacas y/o maníacodepresivas; formas mixtas de las alteraciones mencionadas; alteraciones neuróticas y somatoformes y también alteraciones asociadas con estrés; alteraciones disociativas tales como pérdida de conciencia, obnubilación, doble conciencia y alteraciones de la personalidad; autismo; alteraciones de la atención y del comportamiento de despertar/dormir tales como alteraciones del comportamiento y alteraciones emocionales cuyo inicio deviene de la infancia y juventud como por ejemplo hiperactividad en niños, déficits intelectuales tales como alteraciones de atención (trastornos de déficit de atención con o sin hiperactividad), alteraciones de la memoria y alteraciones cognitivas tal como deterioro del aprendizaje y de la memoria (deterioro de la función cognitiva), demencia, narcolepsia y alteraciones del sueño tal como el síndrome de la pierna inquieta; alteraciones del desarrollo; estados de ansiedad; delirio; alteraciones sexuales tales como impotencia en hombres; alteraciones de la alimentación tales como anorexia o bulimia; adicción; trastorno bipolar y otras alteraciones psiquiátricas inespecíficas.

Los trastornos que pueden tratarse según la invención también incluyen enfermedad de Parkinson y epilepsia y, en particular, las alteraciones afectivas relacionadas con los mismos.

También pueden tratarse las enfermedades adictivas (abuso de sustancias), es decir, trastornos psíquicos y alteraciones del comportamiento causadas por el abuso de sustancias psicotrópicas tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y también otros comportamientos de adicción tal como la adicción a los juegos y/o los trastornos del control impulsos no clasificados en otra parte. Los ejemplos de sustancias adictivas incluyen los opiáceos tales como morfina, heroína y codeína; la cocaína; la nicotina; el alcohol; las sustancias que interactúan con el complejo de canales de cloruro GABA, los sedantes, los hipnóticos y los tranquilizantes tales como, por ejemplo, las benzodiazepinas; el LSD; los cannabinoides; los estimulantes psicomotores, tales como la 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (éxtasis); las anfetaminas y las sustancias similares a anfetaminas, tales como el metilfenidato y otros estimulantes, incluyendo la cafeína. Las sustancias adictivas que pueden considerarse en particular son los opiáceos, la cocaína, las anfetaminas o las sustancias similares a anfetaminas, la nicotina y el alcohol.

Con respecto al tratamiento de las enfermedades de adicción, se da una referencia particular a aquéllos compuestos de fórmula I según la invención que no tienen un efecto psicotrópico por sí solos. Esto también puede observarse en una prueba usando ratas, que después de recibir los compuestos que pueden usarse según la invención, reducen la auto-administración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo, cocaína.

Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos según la invención son adecuados para tratar

trastornos cuyas causas pueden atribuirse al menos parcialmente a una actividad anómala de los receptores de dopamina D₃.

5 Según otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se refiere, en particular, hacia aquéllos trastornos que pueden verse influidos, dentro del sentido de un tratamiento médico indicado, por la unión de componentes de unión preferiblemente administrados por vía exógena (ligandos) a los receptores de dopamina D₃.

Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos según la invención frecuentemente se caracterizan por un desarrollo progresivo, es decir, las condiciones descritas anteriormente cambian con el transcurso del tiempo; comúnmente la severidad aumenta y las condiciones pueden combinarse unas con otras, o pueden aparecer otras condiciones, además de las ya existentes.

10 Los compuestos según la invención pueden usarse para tratar un gran número de signos, síntomas y/o fallas relacionadas con los trastornos del sistema nervioso central, y en particular, las condiciones mencionadas anteriormente. Estos signos, síntomas y/o fallas incluyen, por ejemplo, una relación alterada con la realidad, la falta de perspicacia o de capacidad de cumplir las normas sociales convencionales o las exigencias de la vida, los cambios en el temperamento, los cambios en los deseos individuales, tales como el hambre, el sueño, la sed, etcétera, y en el humor, las alteraciones en la capacidad de observar y combinar cambios en la personalidad, en particular, la capacidad emocional, las alucinaciones, las alteraciones del ego, la distractividad, la ambivalencia, el autismo, la despersonalización y las percepciones falsas, las ideas ilusorias, el habla cantada, la falta de sinquinesia, la caminata con pasos cortos, la postura flexionada del tronco y los miembros, los temblores, la pobreza de expresiones faciales, el habla monótona, las depresiones, la apatía, la espontaneidad y la capacidad de decisión impedida, la capacidad asociativa empobrecida, la ansiedad, la agitación nerviosa, el tartamudeo, la fobia social, las alteraciones de pánico, los síntomas de abstinencia asociados con la dependencia, los síndromes maniformes, los estados de excitación y confusión, la disforia, los síndromes discinéticos y los trastornos de tics, tales como, la corea de Huntington y el síndrome de Gilles-de-la-Tourette, los síndromes de vértigo, tales como, vértigo periférico posicional, rotacional y oscilatorio, la melancolía, la histeria, la hipocondría y similares.

25 Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular, como profilaxis recurrente o profilaxis por fases, así como el tratamiento de los signos, los síntomas y/o las fallas agudas o crónicas. El tratamiento puede estar orientado de manera sintomática, como por ejemplo, para la supresión de los síntomas. Puede efectuarse a lo largo de un período corto, puede estar orientado a lo largo del plazo medio, o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

De manera sorprendente, pueden lograrse niveles elevados en cerebro que exceden los 1000 ng/g, en particular que exceden 3000 ng/g (determinado en ratas como el valor C_{máx}) cuando se administran los compuestos de la invención. Por tanto, los compuestos de la presente invención presentan una mejor biodisponibilidad.

35 Por tanto, los compuestos según la invención son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, en particular para tratar trastornos afectivos; alteraciones neuróticas, alteraciones ocasionadas por el estrés y alteraciones somatoformes y psicosis, y, en particular, para el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar.

40 Debido a su gran selectividad con respecto al receptor D₃, los compuestos I según la invención también son adecuados para el tratamiento de las alteraciones de la función renal, en particular las alteraciones de la función renal causadas por diabetes (véase el documento WO 00/67847) y, en especial, nefropatía diabética.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener otras propiedades farmacológicas y/o toxicológicas que los vuelve especialmente adecuados para su desarrollo como productos farmacéuticos. Como un ejemplo, se esperaría que los compuestos de fórmula I que tienen baja afinidad por el receptor HERG tuvieran una menor probabilidad de inducir una prolongación QT (considerado como un elemento de predicción del riesgo de causar arritmias cardíacas. (Para una discusión sobre la prolongación de QT véase por ejemplo A. Cavalli *et al.*, J. Med. Chem. 2002, 45:3844-3853 y la bibliografía citada en la misma; hay un ensayo HERG disponible comercialmente de GENION Forschungsgesellschaft mbH, Hamburgo, Alemania).

50 Dentro del contexto del tratamiento, el uso según la invención de los compuestos descriptos implica un método. En este método, se administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos, comúnmente formulados según la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo que va a tratarse, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. Si se indica un tratamiento de ese tipo, y la forma en que tiene lugar depende del caso individual y está subordinada a la evaluación médica (diagnóstico), en la que se tienen en cuenta los signos, los síntomas y/o las fallas que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o fallas particulares, y otros factores.

5 Como regla, el tratamiento se realiza mediante una administración diaria única o repetida, cuando fuera apropiado junto, o alternando, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuestos activos de modo que se suministra una dosis diaria que preferiblemente comprende entre aproximadamente 0,01 y 1000 mg/kg, más preferiblemente entre 0,1 y 1000 mg/kg de peso corporal en el caso de una administración oral, o entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg, más preferiblemente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal en el caso de una administración parenteral, a un individuo a tratar.

10 La invención también se refiere a la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero y en particular un ser humano, un animal de granja o un animal doméstico. Por lo tanto, los compuestos comúnmente se administran bajo la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente aceptable para el uso farmacéutico en combinación con al menos un compuesto según la invención, y cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

15 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son las formas medicinales sólidas, tales como los polvos, los gránulos, los comprimidos, en particular, los comprimidos recubiertos con película, las pastillas, los sobres, los cachetes, los comprimidos recubiertos con azúcar, las cápsulas, tales como las cápsulas de gelatina duras y las cápsulas de gelatina blandas, los supositorios o las formas medicinales vaginales, las formas medicinales semisólidas, tales como los ungüentos, las cremas, los hidrogeles, las pastas o los yesos, y también las formas medicinales líquidas, tales como las disoluciones, las emulsiones, en particular las emulsiones de aceite en agua, las suspensiones, tales como, las lociones, las preparaciones para inyección y las preparaciones para infusión, y los colirios y las gotas para los oídos. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para administrar los inhibidores según la invención. Además, también es posible usar liposomas o microesferas.

20 Cuando se producen las composiciones, los compuestos según la invención se mezclan o se diluyen normalmente con un excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como transportadores, vehículos o medios para el compuesto activo.

25 Los excipientes apropiados se indican en las monografías para los especialistas en medicina. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores de olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes neutralizadores; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes para agregar grasa nuevamente o agregar grasa en exceso; materiales en bruto para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares para comprimidos, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propelentes; agentes desecantes; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. En este aspecto, una formulación se basa en el conocimiento especializado, como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia de sustancias auxiliares para farmacia, cosméticos y campos relacionados], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención.

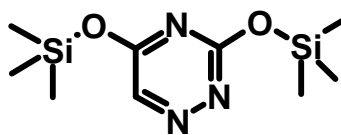
40 Los compuestos se caracterizaron o bien por RMN de protones en d_6 -dimetilsulfóxido o d-cloroformo en un instrumento RMN a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o bien por espectrometría de masas, en general se registraron por HPLC-EM en un gradiente rápido sobre material C18 (modo de ionización por electropulverización (ESI)), o punto de fusión.

45 Las propiedades espectrales de resonancia magnética nuclear (RMN) se refieren a los desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro de ^1H -RMN corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento, con respecto a la multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete ancho (s a), doblete (d), doblete ancho (d a), triplete (t), triplete ancho (t a), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

Ejemplos de preparación:

I. Preparación de compuestos intermedios II

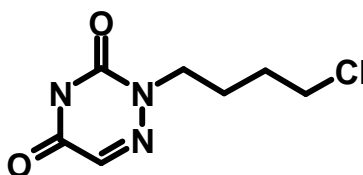
50 **Ejemplo de preparación 1: 3,5-Bis-trimetilsilaniloxi-[1,2,4]triazina**



Se añadieron 1,7 ml de trimetilclorosilano (13,27 mmol) con agitación a una mezcla de 15 g (133 mmol) de 2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 74,7 ml de hexametildisilazano (358 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a reflujo, y se eliminó el exceso de reactivos a alto vacío. Se usó el sólido blanco formado directamente en la siguiente etapa.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 7,35 (s, 1H), -0,05 (s, 18H).

Ejemplo de preparación 2: 2-(4-Cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

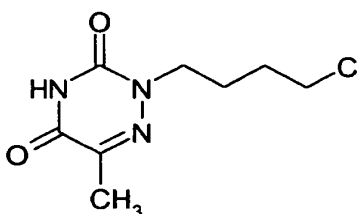


10 Se disolvieron 22,1 g de 3,5-Bis-trimetilsilaniloxi-[1,2,4]triazina (86 mmol) en 150 ml de dicloroetano seguido por la adición de 14,7 g de 1-bromo-4-cloro-butano (86 mmol) y 0,218 g de yodo (0,858 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 25 h a temperatura ambiente. Luego, se añadieron 300 ml de metanol y se agitó la mezcla durante 10 minutos adicionales. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se repartió el residuo entre diclorometano y agua. Se extrajo la fase acuosa varias veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el producto bruto así obtenido mediante cromatografía en gel de sílice usando diclorometano-metanol al 0-10% para producir 13,4 g del producto deseado.

ESI-EM: 204,1 [M+H] $^+$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ [ppm] 9,7 (s, ancho, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

20 Ejemplo de preparación 3: 2-(4-Cloro-butil)-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona



25 Se sintetizó la 2-(4-cloro-butil)-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona tal como se describe para la síntesis de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona partiendo de 6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona que se convirtió en 6-metil-3,5-bis-trimetilsilaniloxi-[1,2,4]triazina mediante el método descrito en el ejemplo 1 y luego se hizo reaccionar con 1-bromo-4-cloro-butano según el ejemplo 2.

ESI-EM: 218,1 [M+H] $^+$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ [ppm] 9,7 (s, ancho, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).

II. Preparación de los compuestos I

30 Ejemplo 1

Clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

5 Se disolvieron 13,4 g de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona (65,8 mmol) y 18,97 g de 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina (65,8 mmol) en 400 ml de dimetilformamida. Tras la adición de 33,9 g de bromuro de sodio (329 mmol) y 115 ml de N,N-diisopropiletilamina (658 mmol), se agitó la reacción durante 48 h a temperatura ambiente. Luego se eliminó el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo obtenido con 400 ml de acetato de etilo y se filtró la disolución obtenida. Se evaporó el material filtrado hasta sequedad y se trató el residuo oleoso restante con 100 ml de dietil éter, se filtró y se evaporó de nuevo el material filtrado hasta sequedad. Se purificó el producto bruto tres veces mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo – metanol al 0-100%; diclorometano – metanol al 0-5%; diclorometano – metanol al 0-2%) produciendo la base libre del compuesto del título. Se transfirió este producto a su sal clorhidrato mediante tratamiento con HCl/dietil éter (rendimiento de 2,56 g).

10 ESI-EM: 456,3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 12,15 (s, ancho, 1H), 11,7 (s, ancho, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 4,65 (m, ancho, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 4H), 3,0-3,15 (m, 4H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

Ejemplo 2

Clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-difluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

15 Se preparó el clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-difluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona a partir de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-difluorometil-pirimidina de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando N-metil-pirrolidina como disolvente.

ESI-EM: 438,2 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 12,15 (s, ancho, 1H), 9,6 (s, ancho, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,75 (t, 1H, CHF₂), 3,0-4,7 (varios m, 12H), 1,7 (m, 4H), 1,3 (s, 9H).

Ejemplo 3

2-{4-[4-(2-Terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

25 Se preparó la 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona a partir de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina en forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

ESI-EM: 430,3 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7,45 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,55 (m, 6H), 2,45 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 4

30 Trifluoroacetato de 2-{4-[4-(2,6-di-terc-butil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

Se preparó la 2-{4-[4-(2,6-di-terc-butil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona a partir de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2,6-di-terc-butil-4-piperazin-1-il-pirimidina de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1. Se obtuvo la sal trifluoroacetato tras la liofilización del material obtenido a partir de purificación por HPLC corrida con ácido trifluoroacético al 0,1%.

35 ESI-EM: 444,4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 12,15 (s, ancho, 1H), 9,9 (s, ancho, 1H), 7,5 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,6 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,3-3,7 (m, 2H), 3,1-3,3 (varios m, 4H), 3,05 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,3 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

Ejemplo 5

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

40 Se preparó la 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona a partir de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-ciclobutilpirimidina de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

ESI-EM: 442,3 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7,35 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 6

5 Clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

Se preparó el clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona a partir de 2-(4-cloro-butil)-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

ESI-EM: 470,2 [M+H]⁺

10 Ejemplo 7

Clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

Se preparó el clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona a partir de 2-(4-cloro-butil)-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propil-pirimidina de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

15 ESI-EM: 444,3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,1 (s, 1H), 5,0 (s, ancho, 1H), 4,45 (s, ancho, 1H), 3,7-3,9 (m, 6H), 3,6 (m, 2H), 3,1 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,4 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 8

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

20 Se trataron 36 mg de hidruro de sodio con n-pentano, se decantó y se añadieron gota a gota 5 ml de N,N-dimetilformamida (DMF). Se enfrió la disolución hasta 0-5°C y se añadió lentamente una disolución de clorhidrato de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona (0,407 mmol) en 5 ml de DMF. Tras 2 h, se añadieron 0,058 g de yodometano (0,407 mmol), se agitó la reacción durante 16 h a temperatura ambiente y se añadieron lentamente 25 ml de agua con hielo. Se evaporó la reacción hasta sequedad,
25 se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la fase orgánica varias veces con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente. La cromatografía mediante cromatografía en gel de sílice (Chromabond NP, diclorometano-metano al 0-10% como eluyente) y HPLC preparativa de fase inversa produjeron 0,02 g del compuesto del título.

ESI-EM: 470,3 [M+H]⁺

30 III. Ejemplos de formas de administración galénicas

(A) Comprimidos

Se prensan comprimidos de la siguiente composición en una prensa para comprimidos de manera habitual:

40 mg de sustancia del ejemplo 1

120 mg de almidón de maíz

35 13,5 mg de gelatina

45 mg de lactosa

2,25 mg de Aerosil® (ácido silícico químicamente puro en una dispersión fina submicroscópica)

6,75 mg de almidón de patata (como una pasta al 6%)

B) Comprimidos recubiertos con azúcar

20 mg de sustancia del ejemplo 1

60 mg de composición del núcleo

70 mg de composición de sacarificación

- 5 La composición del núcleo consiste en 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero 60:40 de vinilpirrolidona/acetato de vinilo. La composición de sacarificación consiste en 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Los comprimidos recubiertos con azúcar preparados de este modo se recubren posteriormente con un recubrimiento resistente a los jugos gástricos.

IV. Investigaciones biológicas

10 1. Estudios de unión a receptores:

Se disolvió la sustancia que va a someterse a prueba o bien en metanol/Chremophor® (BASF SE) o bien en dimetilsulfóxido, y luego se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

Se disolvió la sustancia que va a someterse a prueba o bien en metanol/Chremophor® (BASFSE) o bien en dimetilsulfóxido, y luego se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

15 a) Receptor de dopamina D₃:

La mezcla de ensayo (0,250 ml) estaba compuesta por membranas derivadas de aproximadamente 10⁶ células HEK-293, que tenían receptores de dopamina D₃ humanos expresados en forma estable, [¹²⁵I]-yodosulprido 0,1 nM y tampón de incubación (unión total), o además, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o espiperona 1 μM (unión no específica). Se analizó cada mezcla de ensayo por triplicado.

- 20 El tampón de incubación contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y 0,1% de albúmina de suero bovino, quinolona 10 μM y 0,1% de ácido ascórbico (preparado fresco cada día). El pH del tampón se ajustó en 7,4 con HCl.

b) Receptor de dopamina D_{2L}:

- 25 La mezcla de ensayo (1 ml) estuvo compuesta por membranas de aproximadamente 10⁶ células HEK-293, que expresaban receptores de dopamina D_{2L} humanos (isoforma larga) en forma estable e [¹²⁵I] yodoespiperona 0,01 nM y tampón de incubación (unión total), o además, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o haloperidol 1 μM (unión no específica). Se analizó cada mezcla de ensayo por triplicado.

El tampón de incubación contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%. Se ajustó el pH del tampón en 7,4 con HCl.

30 c) Medición y análisis:

- Después de incubarlas a 25°C durante 60 minutos, se filtraron las mezclas de ensayo a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B a vacío, usando un dispositivo de recogida de células. Se transfirieron los filtros a recipientes de centelleo usando un sistema de transferencia de filtros. Después de añadir 4 ml de Ultima Gold® (Packard), se agitaron las muestras durante una hora, y luego se contó la radiactividad en un dispositivo Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 o 2200CA). Se convirtieron los valores de cpm en dpm usando una serie de extinción convencional y el programa perteneciente al instrumento.
- 35

Se analizaron las curvas de inhibición con análisis de regresión iterativa no lineal usando el sistema de análisis estadístico (SAS), que es similar al programa "LIGAND" descrito por Munson y Rodbard.

- 40 En estas pruebas, los compuestos según la invención presentan afinidades muy buenas por el receptor D₃ (< 100 nM, con frecuencia < 50 nM, en particular < 10 nM) y se unen selectivamente al receptor D₃.

Los resultados de las pruebas de unión se facilitan en la tabla 1.

Ki (D₃): +++ < 10nM, ++ <50nM, + < 100nM

Ki (D_{2L})/Ki (D₃): +++ > 50, ++ > 20, + > 10

Tabla 1:

Ejemplo	Ki (D ₃) [nM]	Selectividad frente a. D _{2L} *
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	+++
4	+++	++
5	+++	++
6	+++	++
7	+++	++
* Ki(D _{2L})/Ki(D ₃)		

5 2. Determinación de la concentración de los compuestos en plasma y cerebro después de la dosificación con los compuestos en animales

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley en este estudio (de 2 a 4 por experimento). Los animales fueron ayunados durante la noche antes de la dosificación y por toda la duración del estudio pero se les permitió agua a voluntad.

10 Cada rata recibió una dosis de 10 mg/kg (5 ml/kg) por vía oral por sonda nasogástrica. A las 0,5, 3 y 8 horas después de administrar la fármaco, tres animales fueron sometidos a anestesia profunda usando isoflurano y luego fueron sacrificados por desangrado (punción cardíaca) bajo una profunda anestesia de isoflurano. Se recolectarán muestras de sangre EDTA y de tejido de cerebro de cada rata. Después de la recogida, las muestras se colocaron rápidamente en baño de hielo, y dentro de las 2 horas después de la recogida de muestras, se centrifugó la sangre a aproximadamente 4°C. Se colocaron las muestras resultantes de cerebro y plasma en tubos de vidrio en limpios y se guardaron en un congelador hasta el momento de su análisis.

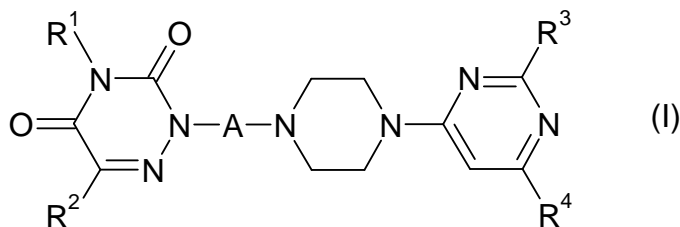
15 Se evaluaron las muestras de plasma por el compuesto principal usando procedimientos apropiados de cromatografía líquida – espectrometría de masa. Los resultados para los compuestos I se muestran en las tablas 2, e ilustran las elevadas concentraciones en cerebro que se pueden obtener con los compuestos de la invención.

3. Determinación de la estabilidad metabólica

20 La actividad metabólica de los compuestos de la invención se determinó en el siguiente ensayo analizando la vida media microsomal. Se incuban las sustancias ensayadas a una concentración de 0,5 µM de la siguiente forma: Se preincubó sustancia de prueba de 0,5 µM junto con microsomas de hígado de diversas especies (0,25 mg de proteína/ml) en tampón de fosfato potasio 0,05 M pH 7,4 en placas de microtitulación a 37°C durante 5 min. La reacción se inicia por adición de NADPH (1 mg/ml). Se toman alícuotas después de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 min. y se detuvo la reacción con el mismo volumen de acetonitrilo y se enfrió. Las concentraciones restantes del compuesto
25 ensayado se determinan por cromatografía líquida- espectrometría de masa. Se calculan los valores intrínsecos de evacuación usando la constante de la tasa de eliminación de la descomposición del compuesto sometido a prueba.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de 1,2,4-triazin-3,5-diona de fórmula I



5 A es una cadena de hidrocarburo saturada o insaturada con una longitud de cadena de 4 a 6 átomos de carbono, estando la cadena de hidrocarburo no sustituida o se sustituida con 1, 2 ó 3 grupos metilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ fluorado;

R² es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ fluorado o alcoxilo C₁-C₃ fluorado;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₄-C₆ ramificado y cicloalquilo C₃-C₆, y

R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃ fluorado y cicloalquilo C₃-C₆ fluorado,

10 las sales toleradas fisiológicamente de estos compuestos, los tautómeros y los N-óxidos de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno.

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, alquilo C₁ fluorado, flúor o cloro.

15 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se selecciona del grupo que consiste en (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂ y trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₂ fluorado, n-propilo, n-butilo, terc-butilo o ciclobutilo.

20 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es (CH₂)₄,

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado; y

R⁴ es alquilo C₁-C₂ fluorado, n-propilo, n-butilo, terc-butilo o ciclobutilo.

25 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R² es hidrógeno.

9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R³ es terc-butilo.

10. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R⁴ es trifluorometilo.

11. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

30 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

2-{4-[4-(2,6-di-terc-butil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

5 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

2-{4-[4-(2-terc-butil-6-difluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

y las sales toleradas farmacológicamente y los tautómeros de los mismos.

12. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

10 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como medicamento.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como medicamento para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D₃.

15 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como medicamento para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D₃ según la reivindicación 14, en el que el trastorno médico se selecciona de una enfermedad del sistema nervioso central.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como medicamento para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D₃ según la reivindicación 14, en el que el trastorno médico se selecciona de esquizofrenia, trastorno bipolar, drogadicción y nefropatía diabética.