

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 667**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2005 E 05761787 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1763522**

54 Título: **Compuestos de piridin-2-ona y su uso como moduladores del receptor D3 de dopamina**

30 Prioridad:

04.06.2004 DE 102004027359

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.07.2013

73 Titular/es:

ABBOTT GMBH & CO. KG (100.0%)

**MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE**

72 Inventor/es:

**GENESTE, HERVÉ;
BRAJE, WILFRIED y
HAUPT, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 415 667 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridin-2-ona y su uso como moduladores del receptor D3 de dopamina

La presente invención se relaciona con compuestos de piridin-2-ona novedosos de la fórmula general I. Estos compuestos tienen propiedades terapéuticas valiosas y son apropiados en particular para el tratamiento de trastornos que responden a modulación del receptor D₃ de dopamina.

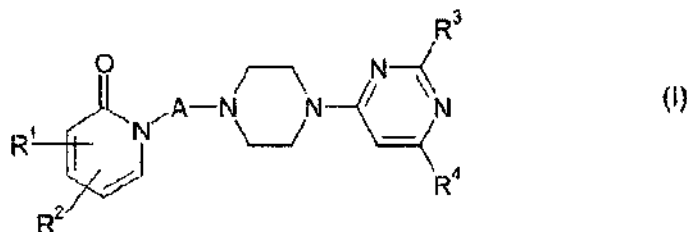
Las neuronas reciben su información entre otras cosas a través de receptores acoplados a proteína G. Hay numerosas sustancias que ejercen su efecto a través de estos receptores. Uno de estos es la dopamina. Los descubrimientos confirmados acerca de la presencia de dopamina y su función fisiológica como neurotransmisor se han publicado. Las alteraciones en el sistema transmisor dopaminérgico resultan en trastornos del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, depresión o mal de Parkinson. Estos y otros trastornos se tratan con medicamentos que interactúan con los receptores de dopamina.

Hasta 1990, dos subtipos de receptores de dopamina se definieron farmacológicamente de manera clara, a saber, los receptores D₁ y D₂. Más recientemente, se encontró un tercer subtipo, a saber el receptor D₃, que parece que media algunos efectos de agentes antipsicóticos y antiparkinsonianos (J. C. Schwartz y col., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, en Novel Antipsychotic Drugs, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, páginas 135-144; M. Dooley y col., Drugs and Aging 1998, 12, 495-514, J. N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90, pág. 231-59 "The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs").

Los receptores de dopamina se dividen ahora en dos familias. Primeramente el grupo D₂ que consiste en receptores D₂, D₃ y D₄, y por otro lado, el grupo D₁ que consiste en receptores D₁ y D₅. Mientras que los receptores D₁ y D₂ son extensos, la expresión de receptores D₃ en contraste parece ser regioselectiva. De esta manera, estos receptores se encuentran de preferencia en el sistema límbico, las regiones proyectantes del sistema dopaminérgico mesolímbico, especialmente en el núcleo accumbens, pero también en otras regiones, tales como la amígdala. Debido a esta expresión comparativamente regioselectiva, los receptores D₃ se consideran una diana con pocos efectos secundarios, y se supone que un ligando D₃ selectivo debe tener las propiedades de antipsicóticos conocidos, pero no sus efectos secundarios neurológicos mediados por el receptor D₂ de dopamina (P. Sokoloff y col., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff y col., Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)).

Los compuestos de piridinona que tienen afinidad de receptor D₃ de dopamina se describen en el documento WO 96/02246. Estos compuestos exhiben buenas afinidades por el receptor D₃. Por lo tanto se proponen para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Sin embargo, la selectividad con respecto a otros receptores es insatisfactoria.

La invención, por lo tanto, está basada en el objetivo de proporcionar compuestos que actúan como ligandos de receptor D₃ de dopamina selectivos. Este objetivo se logra mediante compuestos de piridin-2-ona de la fórmula general I



en la que

A es una cadena de hidrocarburo de 4 a 6 miembros que puede tener 1 o 2 grupos metilo como sustituyentes, en la que 1 o 2 átomos de carbono se pueden reemplazar por oxígeno, un grupo carbonilo o azufre, y en la que la cadena de hidrocarburo puede tener un enlace doble o un enlace triple;

R¹, R² son independientemente uno del otro hidrógeno, CN, NO₂, halógeno, OR⁵, NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, O-C(O)NR⁶R⁷, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, COOR⁹, O-C(O)R¹⁰, COR¹⁰,

- alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, haloalquenilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, OH, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, fenilo que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, alquilo de C₁-C₆ que tiene un sustituyente que se selecciona de OR⁵, NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, O-C(O)NR⁶R⁷, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, COOR⁹, O-C(O)R¹⁰, COR¹⁰, cicloalquilo de C₃-C₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, OH, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, alquenilo de C₂-C₆ que tiene un sustituyente seleccionado de OR⁵, NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, O-C(O)NR⁶R⁷, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, COOR⁹, O-C(O)R¹⁰, COR¹⁰, cicloalquilo de C₃-C₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo a su vez pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno;
- R³, R⁴ son independientemente uno del otro OR⁵, NR⁶R⁷, CN, alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido una o más veces por OH, alcoxi de C₁-C₄, halógeno o fenilo que a su vez puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, bicicloalquilo de C₄-C₁₀, tricicloalquilo de C₆-C₁₀, en donde los últimos 5 grupos mencionados se pueden sustituir opcionalmente una o más veces por halógeno o alquilo de C₁-C₄, halógeno, CN, alcoxi de C₁-C₄, heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo tienen opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ y halógeno;
- R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente uno del otro H, alquilo de C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido por OH, alcoxi de C₁-C₄ o fenilo que a su vez puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, haloalquilo de C₁-C₆ o fenilo que a su vez puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, en donde
- R⁷ también puede ser un grupo COR¹¹, y en donde
- R⁶ con R⁷ también, junto con el nitrógeno al que están ligados pueden formar un heterociclo saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹² como miembro de anillo, en donde R¹² es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, y que puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo; y
- R¹¹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 radicales que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno;
- 45 y los tautómeros de los compuestos I, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos I y las sales fisiológicamente aceptables de los tautómeros de los compuestos I.
- La presente invención por lo tanto tiene por objeto los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros y las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos I y las sales fisiológicamente aceptables de los tautómeros de I.
- La presente invención también tiene por objeto el uso de compuestos de la fórmula general I y de los tautómeros y el uso de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos I y de los tautómeros para producir un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos que responden a la influencia por antagonistas o agonistas de receptor D3 de dopamina.
- Los trastornos que responden a influencia por antagonistas o agonistas del receptor D₃ de dopamina incluyen en particular trastornos y afecciones del sistema nervioso central, especialmente trastornos afectivos, trastornos neuróticos, trastornos de tensión y somatoformes y psicosis, especialmente esquizofrenia y depresión y

adicionalmente trastornos de función renal, especialmente trastornos de función renal ocasionados por diabetes mellitus (ver documento WO 00/67847).

5 Las indicaciones arriba mencionadas se tratan usando de acuerdo con la invención al menos un compuesto de la fórmula general I, un tautómero de I, una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto I o una sal de un tautómero de I. Si los compuestos de la fórmula I tienen uno o más centros de asimetría, también es posible emplear mezclas de enantiómeros, especialmente racematos, mezclas de diastereómeros, mezclas de tautómeros, pero de preferencia los respectivos enantiómeros, diastereómeros y tautómeros esencialmente puros.

Los compuestos de la fórmula I en particular pueden estar en la forma de tautómeros, en los que uno o ambos radicales R^1 o R^2 es OH o NHR^6 , en donde R^6 tiene los significados antes mencionados.

10 Asimismo es posible usar sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula I y los tautómeros de I, especialmente sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos de C_1 - C_4 tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido benzenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, 15 ácido adípico y ácido benzoico. Los ácidos adicionales que se pueden utilizar se describen en Fortschritt der Arzneimittelforschung, volumen 10, páginas 224 y siguientes, Birhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

Halógeno aquí y a continuación es flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Alquilo de C_n - C_m (también en radicales tales como alcoxi, alcoxi alquilo, alquilitio, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, etc.) significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de n a m átomos de carbono, por ejemplo, 1 a 6 y en particular 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, neopentilo, n-hexilo y lo semejante.

25 El grupo alquilo, a menos que se indique lo contrario, puede tener uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de OH, alcoxi de C_1 - C_4 , halógeno o fenilo. En el caso de un sustituyente halógeno, el grupo alquilo puede comprender en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de halógeno que pueden estar colocados en uno o más átomos de C, de preferencia en la posición α u ω . Los grupos de este tipo también se denominan a continuación haloalquilo. Un haloalquilo preferido es fluoroalquilo de C_1 - C_2 o fluorocloroalquilo de C_1 - C_2 , en particular CF_3 , CHF_2 , CF_2Cl , CH_2F , CH_2CF_3 .

30 En el caso de alquilo sustituido con hidroxilo, el grupo alquilo tiene en particular un grupo hidroxilo, tal como por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietil-1-ilo, 2-hidroxiprop-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 1-hidroxiprop-2-ilo, 2-hidroxibut-1-ilo, 3-hidroxibut-1-ilo, 4-hidroxibut-1-ilo, 1-hidroxibut-2-ilo, 1-hidroxibut-3-ilo, 2-hidroxibut-3-ilo, 1-hidroxibut-2-metil-prop-3-ilo, 2-hidroxibut-2-metilprop-3-ilo o 2-hidroximetilprop-2-ilo, en particular 2-hidroxietilo.

35 En el caso de alquilo sustituido con alcoxi, el grupo alquilo tiene en particular un sustituyente alcoxi. Estos radicales se denominan, dependiendo del número de átomos de carbono, también alcoxi- C_n - C_m -alquilo- C_n - C_m , y son, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-etoxietilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, $CH_2OC(CH_3)_3$, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(1-metil-propoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo o 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, de 45 preferencia metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo o 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo. Cicloalquilo es en particular cicloalquilo de C_3 - C_6 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropentilo y ciclohexilo. El bicicloalquilo es un radical de hidrocarburo bicíclico que tiene 4 a 10 átomos de C tal como biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y lo semejante. El tricicloalquilo es un radical tricicloalifático que tiene 6 a 10 50 átomos de carbono, por ejemplo adamantilo.

55 El término "alquilenos" comprende en principio radicales de cadena recta o ramificada que tienen de preferencia 3 a 10 y particularmente de preferencia 3 a 8 átomos de carbono, tales como prop-1,2-ileno, prop-1,3-ileno, but-1,2-ileno, but-1,3-ileno, but-1,4-ileno, 2-metilprop-1,3-ileno, pent-1,2-ileno, pent-1,3-ileno, pent-1,4-ileno, pent-1,5-ileno, pent-2,3-ileno, pent-2,4-ileno, 1-metilbut-1,4-ileno, 2-metilbut-1,4-ileno, hex-1,3-ileno, hex-2,4-ileno, hex-1,4-ileno, hex-1,5-ileno, hex-1,6-ileno y lo semejante. Alquilenos de C_0 es un enlace sencillo, alquilenos de C_1 es metileno y

alquileo de C₂ es 1,1-etileno o 1,2-etileno.

Alqueno de C₂-C₆ es un radical hidrocarburo monoinsaturado lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, por ejemplo, vinilo, alil(2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metilalil(2-metilprop-2-en-1-ilo) y lo semejante. Alqueno de C₃-C₄ es en particular alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo o metalilo.

- 5 Haloalqueno de C₂-C₆ es un grupo alqueno como se define arriba en el que todos o una parte, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, en particular por cloro o flúor.

Alquino de C₂-C₆ es un radical hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C que tiene un enlace triple, por ejemplo, propargil(2-propin-1-ilo), 1-metilprop-2-in-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 2-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, etc.

- 10 El heterociclilo de 5 o 6 miembros comprende tanto heterociclilo aromático (heteroarilo o heteroarilo) como radicales heterocíclicos completamente saturados o parcialmente insaturados. El heterociclilo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno o 1 átomo de oxígeno y 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de azufre y 1 o 2 átomos de nitrógeno.

El heterociclilo puede estar no sustituido o tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan ordinariamente de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, OH, CN, NR⁶R⁷, fluoroalquilo de C₁-C₂ y halógeno.

- 15 Ejemplos de heterociclilo saturado son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3- y 1,4-dioxanilo, 1,3-oxotiolanilo, oxazolidinilo y lo semejante. Ejemplos de "radicales heterocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros" que tienen 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N son sobre todo piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo y triazolilo. Estos pueden tener 1, 2 o 3 de los sustituyentes antes mencionados en los átomos de nitrógeno y en los átomos de carbono. Si uno de los sustituyentes es hidroxilo, los radicales también pueden estar en una forma tautomérica con un grupo carbonilo.
- 20

- En el grupo A, los dos sitios de enlace están de preferencia colocados en la posición 1,4, posición 1,5 o posición 1,6. De esta manera, en los compuestos I, el residuo de 2-piridona se separa del residuo de piperazina de preferencia por una cadena de 4, 5 o 6 átomos. 1 o 2 átomos de carbono en la cadena A se pueden reemplazar por oxígeno, azufre o un grupo carbonilo. Si uno o dos átomos de carbono se reemplazan por oxígeno o azufre, estos heteroátomos de preferencia no están colocados en los extremos del grupo A y en particular no están adyacentes entre sí. A también puede tener un enlace doble o triple y/o 1 o 2 grupos metilo y de preferencia es saturado. Los ejemplos de radicales A son CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, CH₂-CH=CH-CH₂, CH₂-C=C-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, etc.
- 25

- Con vista al uso de los compuestos de acuerdo con la invención como ligandos de receptor D₃ de dopamina, las variables A, R¹, R², R³ y R⁴ de preferencia tienen independientemente entre sí los significados abajo indicados:
- 30

- R¹ halógeno, OR⁵, NR⁶R⁷, alquilo de C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido por OH, alcoxi de C₁-C₄ o halógeno, heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, OH, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, y fenilo que puede entre 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno. En particular, R¹ está seleccionado de fenilo opcionalmente sustituido, halógeno, OH, NR⁶R⁷, alcoxi de C₁-C₄ y alquilo de C₁-C₄, que opcionalmente está sustituido por OH, alcoxi de C₁-C₄ o halógeno, de particular preferencia de fenilo, OH, halógeno, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₂, fluoroalquilo de C₁-C₂ y especialmente de fenilo, OH, metilo, metoxi y trifluorometilo;
- 35
- 40

- R² hidrógeno, halógeno, CN, OR⁵, NR⁶R⁷, SR⁸ y alquilo de C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido por OH, alcoxi de C₁-C₄ o halógeno, y especialmente hidrógeno; los compuestos I preferidos entre estos son aquellos en los que al menos uno de los radicales R¹ o R² es diferente de hidrógeno. En particular, los compuestos I tienen un sustituyente R¹ diferente a hidrógeno en la posición 3, 4 o 6 del anillo de piridona.

- 45 R³ alquilo de C₁-C₆, en particular alquilo ramificado con 3 a 6 átomos de C, o cicloalquilo de C₃-C₆, particularmente de preferencia alquilo unido de modo terciario con 3 a 6 átomos de C y especialmente terc-butilo.

- R⁴ alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de cloro y metilo, y fluoroalquilo de C₁-C₂. En una primera forma de realización particularmente preferida, R⁴ es fluoroalquilo de C₁-C₂ o alquilo de C₂-C₆, especialmente trifluorometilo o alquilo de C₃-C₄ tal como n-propilo, n-butilo, iso-propilo o terc-butilo. R⁴ es muy particularmente de preferencia n-propilo o trifluorometilo. En otra forma de realización particularmente preferida, R⁴ es cicloalquilo de C₃-C₆ que
- 50

opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de cloro y metilo, y en particular es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o 1-metilciclopropilo.

A una cadena de hidrocarburo de cuatro miembros que puede tener 1 o 2 grupos metilo como sustituyentes y/o un enlace doble, en particular butan-1,4-diilo, 2-metilbutan-1,4-diilo, (R)-2-metilbutan-1,4-diilo, (S)-2-metilbutan-1,4-diilo, 2-metilbut-2-en-1,4-diilo, 3-metilbut-2-en-1,4-diilo y 3-metilbutan-1,4-diilo, (R)-3-metilbutan-1,4-diilo, (S)-3-metilbutan-1,4-diilo, particularmente de preferencia butan-1,4-diilo.

Además, los grupos R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} de preferencia tienen los significados abajo indicados:

R^5 H, alquilo de C_1 - C_4 , CF_3 , CHF_2 o fenilo. OR^5 es particularmente de preferencia alcoxi de C_1 - C_4 , especialmente metoxi o etoxi, trifluorometoxi o fenoxi.

10 R^6 hidrógeno o alquilo.

R^7 hidrogeno, alquilo de C_1 - C_4 , fenilo, bencilo o un grupo $C(O)R^{11}$. En sustituyentes $CONR^6R^7$, de preferencia R^6 es H o alquilo de C_1 - C_4 y de preferencia R^7 es H, alquilo de C_1 - C_4 o COR^{11} . $CONR^6R^7$ es particularmente de preferencia $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$ o $C(O)NHC(O)CH_3$. En sustituyentes NR^6R^7 de preferencia R^6 es H, alquilo de C_1 - C_4 o alquilo de C_1 - C_4 sustituido con fenilo y R^7 es H, alquilo de C_1 - C_4 o COR^{11} . NR^6R^7 es particularmente de preferencia NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NH -bencilo o $NHCOCH_3$. En sustituyentes $SO_2NR^6R^7$, de preferencia R^6 es H o alquilo de C_1 - C_4 y de preferencia R^7 es H, alquilo de C_1 - C_4 o COR^{11} . $SO_2BR^6R^7$ es particularmente de preferencia sulfamoilo. En los grupos antes mencionados, R^6 y R^7 también pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados un heterociclo de nitrógeno saturado de 5 o 6 miembros, de preferencia saturado, que puede tener un heteroátomo adicional tal como N, S u O y que puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo. Los ejemplos de estos heterociclos son piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo y 4-metilpiperidinilo.

25 R^8 H, alquilo de C_1 - C_4 , fenilo o bencilo. En sustituyentes SR^8 , de preferencia R^8 es H, alquilo de C_1 - C_4 , fenilo o bencilo. En sustituyentes SOR^8 , de preferencia R^8 es fenilo o alquilo de C_1 - C_4 . En sustituyentes SO_2R^8 , de preferencia R^8 es H o alquilo de C_1 - C_4 . SO_2R^8 es particularmente de preferencia metilsulfonilo;

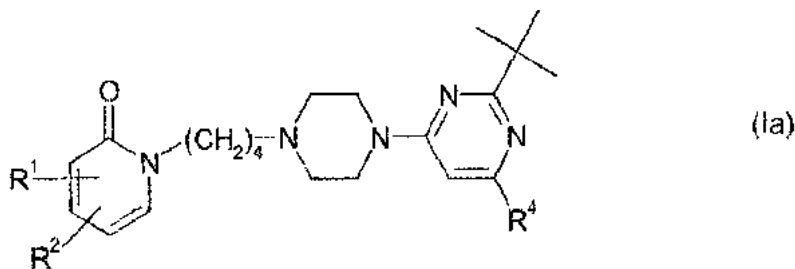
R^9 H o alquilo de C_1 - C_4 . $COOR^9$ es particularmente de preferencia alcoxycarbonilo de C_1 - C_4 tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, i-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo o t-butoxycarbonilo;

30 R^{10} H, alquilo de C_1 - C_4 o fenilo. COR^{10} es particularmente de preferencia formilo, acetilo, propionilo o benzoilo;

R^{11} H, alquilo de C_1 - C_4 o fenilo. COR^{11} es particularmente de preferencia formilo, acetilo, propionilo o benzoilo;

R^{12} H o alquilo de C_1 - C_4 .

35 Los compuestos particularmente preferidos son aquellos de la fórmula la abajo indicada a continuación



en la que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados mencionados previamente y en particular aquellos mencionados como preferidos, en donde R^1 está de preferencia dispuesto en la posición 3, 4 o 5 del anillo de piridinona. Los ejemplos de compuestos I preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula general Ia, en la que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados mencionados en cada caso en una línea de la Tabla 1.

40

ES 2 415 667 T3

Tabla 1

	R ¹ , R ²	R ⁴
1.	3-OH	CF ₃
2.	4-OH	CF ₃
3.	5-OH	CF ₃
4.	3-CH ₃	CF ₃
5.	4-CH ₃	CF ₃
6.	5-CH ₃	CF ₃
7.	3-OCH ₃	CF ₃
8.	4-OCH ₃	CF ₃
9.	5-OCH ₃	CF ₃
10.	3-N(CH ₃) ₂	CF ₃
11.	4-N(CH ₃) ₂	CF ₃
12.	5-N(CH ₃) ₂	CF ₃
13.	3-Cl	CF ₃
14.	4-Cl	CF ₃
15.	5-Cl	CF ₃
16.	3-CF ₃	CF ₃
17.	4-CF ₃	CF ₃
18.	5-CF ₃	CF ₃
19.	3-CN	CF ₃
20.	4-CN	CF ₃
21.	5-CN	CF ₃
22.	3-H ₃ C-O-CH ₂	CF ₃
23.	4-H ₃ C-O-CH ₂	CF ₃
24.	5-H ₃ C-O-CH ₂	CF ₃
25.	6-CH ₃	CF ₃
26.	4-terc-butilo	CF ₃
27.	4-azetidín-1-ilo	CF ₃
28.	4-pirrolidín-1-ilo	CF ₃
29.	4-piperidín-1-ilo	CF ₃
30.	4-fenilo	CF ₃
31.	4-(1-metilpirrol-2-il)	CF ₃
32.	4-(3-piridil)	CF ₃
33.	4-(3-tienil)	CF ₃
34.	4-(4-fluorofenil)	CF ₃
35.	4-(4-piridil)	CF ₃
36.	4-(3-furil)	CF ₃
37.	4-(2-furil)	CF ₃
38.	4-(2-pirrolil)	CF ₃
39.	4-(2-tienil)	CF ₃
40.	4-(piridazin-2-il)	CF ₃
41.	4-(4-metiltiazol-5-il)	CF ₃
42.	4-(2-metioxazol-4-il)	CF ₃
43.	4-(ciclopropil)	CF ₃

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
44.	4-(ciclobutil)	CF ₃
45.	4-(ciclopentil)	CF ₃
46.	4-(ciclohexil)	CF ₃
47.	4-(oxan-4-il)	CF ₃
48.	4-(1-metilpiperidin-4-il)	CF ₃
49.	4-OH, 5-CF ₃	CF ₃
50.	4-OH, 5-CH ₃	CF ₃
51.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	CF ₃
52.	4-OH, 5-CN	CF ₃
53.	4-OH, 5-F	CF ₃
54.	4-OH, 5-Cl	CF ₃
55.	4-OH, 6-CH ₃	CF ₃
56.	3-OH	CHF ₂
57.	4-OH	CHF ₂
58.	5-OH	CHF ₂
59.	3-CH ₃	CHF ₂
60.	4-CH ₃	CHF ₂
61.	5-CH ₃	CHF ₂
62.	3-OCH ₃	CHF ₂
63.	4-OCH ₃	CHF ₂
64.	5-OCH ₃	CHF ₂
65.	3-N(CH ₃) ₂	CHF ₂
66.	4-N(CH ₃) ₂	CHF ₂
67.	5-N(CH ₃) ₂	CHF ₂
68.	3-Cl	CHF ₂
69.	4-Cl	CHF ₂
70.	5-Cl	CHF ₂
71.	3-CF ₃	CHF ₂
72.	4-CF ₃	CHF ₂
73.	5-CF ₃	CHF ₂
74.	3-CN	CHF ₂
75.	4-CN	CHF ₂
76.	5-CN	CHF ₂
77.	3-H ₃ C-O-CH ₂	CHF ₂
78.	4-H ₃ C-O-CH ₂	CHF ₂
79.	5-H ₃ C-O-CH ₂	CHF ₂
80.	6-CH ₃	CHF ₂
81.	4-terc-butilo	CHF ₂
82.	4-azetidin-1-ilo	CHF ₂
83.	4-pirrolidin-1-ilo	CHF ₂
84.	4-piperidin-1-ilo	CHF ₂
85.	4-fenilo	CHF ₂
86.	4-(1-metilpirrol-2-il)	CHF ₂
87.	4-(3-piridil)	CHF ₂
88.	4-(3-tienil)	CHF ₂

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
89.	4-(4-fluorofenil)	CHF ₂
90.	4-(4-piridil)	CHF ₂
91.	4-(3-furil)	CHF ₂
92.	4-(2-furil)	CHF ₂
93.	4-(2-pirrolil)	CHF ₂
94.	4-(2-tienil)	CHF ₂
95.	4-(piridazin-2-il)	CHF ₂
96.	4-(4-metiltiazol-5-il)	CHF ₂
97.	4-(2-metiloxazol-4-il)	CHF ₂
98.	4-(ciclopropil)	CHF ₂
99.	4-(ciclobutil)	CHF ₂
100.	4-(ciclopentil)	CHF ₂
101.	4-(ciclohexil)	CHF ₂
102.	4-(oxan-4-il)	CHF ₂
103.	4-(1-metilpiperidin-4-il)	CHF ₂
104.	4-OH, 5-CF ₃	CHF ₂
105.	4-OH, 5-CH ₃	CHF ₂
106.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	CHF ₂
107.	4-OH, 5-CN	CHF ₂
108.	4-OH, 5-F	CHF ₂
109.	4-OH, 5-Cl	CHF ₂
110.	4-OH, 6-CH ₃	CHF ₂
111.	3-OH	C(CH ₃) ₃
112.	4-OH	C(CH ₃) ₃
113.	5-OH	C(CH ₃) ₃
114.	3-CH ₃	C(CH ₃) ₃
115.	4-CH ₃	C(CH ₃) ₃
116.	5-CH ₃	C(CH ₃) ₃
117.	3-OCH ₃	C(CH ₃) ₃
118.	4-OCH ₃	C(CH ₃) ₃
119.	5-OCH ₃	C(CH ₃) ₃
120.	3-N(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃
121.	4-N(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃
122.	5-N(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃
123.	3-Cl	C(CH ₃) ₃
124.	4-Cl	C(CH ₃) ₃
125.	5-Cl	C(CH ₃) ₃
126.	3-CF ₃	C(CH ₃) ₃
127.	4-CF ₃	C(CH ₃) ₃
128.	5-CF ₃	C(CH ₃) ₃
129.	3-CN	C(CH ₃) ₃
130.	4-CN	C(CH ₃) ₃
131.	5-CN	C(CH ₃) ₃
132.	3-H ₃ C-O-CH ₂	C(CH ₃) ₃
133.	4-H ₃ C-O-CH ₂	C(CH ₃) ₃

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
134.	5-H ₃ C-O-CH ₂	C(CH ₃) ₃
135.	6-CH ₃	C(CH ₃) ₃
136.	4-terc-butilo	C(CH ₃) ₃
137.	4-azetidin-1-ilo	C(CH ₃) ₃
138.	4-pirrolidin-1-ilo	C(CH ₃) ₃
139.	4-piperidin-1-ilo	C(CH ₃) ₃
140.	4-fenilo	C(CH ₃) ₃
141.	4-(1-metilpirrol-2-il)	C(CH ₃) ₃
142.	4-(3-piridil)	C(CH ₃) ₃
143.	4-(3-tienil)	C(CH ₃) ₃
144.	4-(4-fluorofenil)	C(CH ₃) ₃
145.	4-(4-piridil)	C(CH ₃) ₃
146.	4-(3-furil)	C(CH ₃) ₃
147.	4-(2-furil)	C(CH ₃) ₃
148.	4-(2-pirrolil)	C(CH ₃) ₃
149.	4-(2-tienil)	C(CH ₃) ₃
150.	4-(piridazin-2-il)	C(CH ₃) ₃
151.	4-(4-metiltiazol-5-il)	C(CH ₃) ₃
152.	4-(2-metioxazol-4-il)	C(CH ₃) ₃
153.	4-(ciclopropil)	C(CH ₃) ₃
154.	4-(ciclobutil)	C(CH ₃) ₃
155.	4-(ciclopentil)	C(CH ₃) ₃
156.	4-(ciclohexil)	C(CH ₃) ₃
157.	4-(oxan-4-il)	C(CH ₃) ₃
158.	4-(1-metilpiperidin-4-il)	C(CH ₃) ₃
159.	4-OH, 5-CF ₃	C(CH ₃) ₃
160.	4-OH, 5-CH ₃	C(CH ₃) ₃
161.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₃
162.	4-OH, 5-CN	C(CH ₃) ₃
163.	4-OH, 5-F	C(CH ₃) ₃
164.	4-OH, 5-Cl	C(CH ₃) ₃
165.	4-OH, 6-CH ₃	C(CH ₃) ₃
166.	3-OH	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
167.	4-OH	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
168.	5-OH	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
169.	3-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
170.	4-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
171.	5-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
172.	3-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
173.	4-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
174.	5-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
175.	3-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
176.	4-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅
177.	5-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
178.	3-Cl	<i>ciclo</i> -C ₃ H ₅

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
179.	4-Cl	<i>ciclo-C₃H₅</i>
180.	5-Cl	<i>ciclo-C₃H₅</i>
181.	3-CF ₃	<i>ciclo-C₃H₅</i>
182.	4-CF ₃	<i>ciclo-C₃H₅</i>
183.	5-CF ₃	<i>ciclo-C₃H₅</i>
184.	3-CN	<i>ciclo-C₃H₅</i>
185.	4-CN	<i>ciclo-C₃H₅</i>
186.	5-CN	<i>ciclo-C₃H₅</i>
187.	3-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo-C₃H₅</i>
188.	4-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo-C₃H₅</i>
189.	5-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo-C₃H₅</i>
190.	6-CH ₃	<i>ciclo-C₃H₅</i>
191.	4-terc-butilo	<i>ciclo-C₃H₅</i>
192.	4-azetidin-1-ilo	<i>ciclo-C₃H₅</i>
193.	4-pirrolidin-1-ilo	<i>ciclo-C₃H₅</i>
194.	4-piperidin-1-ilo	<i>ciclo-C₃H₅</i>
195.	4-fenilo	<i>ciclo-C₃H₅</i>
196.	4-(1-metilpirrol-2-il)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
197.	4-(3-piridil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
198.	4-(3-tienil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
199.	4-(4-fluorofenil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
200.	4-(4-piridil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
201.	4-(3-furil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
202.	4-(2-furil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
203.	4-(2-pirrolil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
204.	4-(2-tienil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
205.	4-(piridazin-2-il)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
206.	4-(4-metiltiazol-5-il)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
207.	4-(2-metioxazol-4-il)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
208.	4-(ciclopropil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
209.	4-(ciclobutil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
210.	4-(ciclopentil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
211.	4-(ciclohexil)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
212.	4-(oxan-4-il)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
213.	4-(1-metilpiperidin-4-il)	<i>ciclo-C₃H₅</i>
214.	4-OH, 5-CF ₃	<i>ciclo-C₃H₅</i>
215.	4-OH, 5-CH ₃	<i>ciclo-C₃H₅</i>
216.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	<i>ciclo-C₃H₅</i>
217.	4-OH, 5-CN	<i>ciclo-C₃H₅</i>
218.	4-OH, 5-F	<i>ciclo-C₃H₅</i>
219.	4-OH, 5-Cl	<i>ciclo-C₃H₅</i>
220.	4-OH, 6-CH ₃	<i>ciclo-C₃H₅</i>
221.	3-OH	<i>ciclo-C₄H₇</i>
222.	4-OH	<i>ciclo-C₄H₇</i>
223.	5-OH	<i>ciclo-C₄H₇</i>

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
224.	3-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
225.	4-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
226.	5-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
227.	3-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
228.	4-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
229.	5-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
230.	3-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
231.	4-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
232.	5-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
233.	3-Cl	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
234.	4-Cl	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
235.	5-Cl	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
236.	3-CF ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
237.	4-CF ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
238.	5-CF ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
239.	3-CN	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
240.	4-CN	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
241.	5-CN	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
242.	3-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
243.	4-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
244.	5-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
245.	6-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
246.	4-terc-butilo	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
247.	4-azetidín-1-ilo	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
248.	4-pirrolidín-1-ilo	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
249.	4-piperidín-1-ilo	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
250.	4-fenilo	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
251.	4-(1-metilpirrol-2-il)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
252.	4-(3-piridil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
253.	4-(3-tienil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
254.	4-(4-fluorofenil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
255.	4-(4-piridil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
256.	4-(3-furil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
257.	4-(2-furil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
258.	4-(2-pirrolil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
259.	4-(2-tienil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
260.	4-(piridazin-2-il)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
261.	4-(4-metiltiazol-5-il)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
262.	4-(2-metioxazol-4-il)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
263.	4-(ciclopropil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
264.	4-(ciclobutil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
265.	4-(ciclopentil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
266.	4-(ciclohexil)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
267.	4-(oxan-4-il)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
268.	4-(1-metilpiperidín-4-il)	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
269.	4-OH, 5-CF ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
270.	4-OH, 5-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
271.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
272.	4-OH, 5-CN	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
273.	4-OH, 5-F	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
274.	4-OH, 5-Cl	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
275.	4-OH, 6-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₄ H ₇
276.	3-OH	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
277.	4-OH	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
278.	5-OH	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
279.	3-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
280.	4-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
281.	5-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
282.	3-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
283.	4-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
284.	5-OCH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
285.	3-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
286.	4-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
287.	5-N(CH ₃) ₂	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
288.	3-Cl	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
289.	4-Cl	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
290.	5-Cl	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
291.	3-CF ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
292.	4-CF ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
293.	5-CF ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
294.	3-CN	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
295.	4-CN	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
296.	5-CN	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
297.	3-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
298.	4-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
299.	5-H ₃ C-O-CH ₂	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
300.	6-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
301.	4-terc-butilo	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
302.	4-azetidin-1-ilo	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
303.	4-pirrolidin-1-ilo	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
304.	4-piperidin-1-ilo	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
305.	4-fenilo	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
306.	4-(1-metilpirrol-2-il)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
307.	4-(3-piridil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
308.	4-(3-tienil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
309.	4-(4-fluorofenil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
310.	4-(4-piridil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
311.	4-(3-furil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
312.	4-(2-furil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
313.	4-(2-pirrolil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
314.	4-(2-tienil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
315.	4-(piridazin-2-il)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
316.	4-(4-metiltiazol-5-il)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
317.	4-(2-metiloxazol-4-il)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
318.	4-(ciclopropil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
319.	4-(ciclobutil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
320.	4-(ciclopentil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
321.	4-(ciclohexil)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
322.	4-(oxan-4-il)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
323.	4-(1-metilpiperidin-4-il)	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
324.	4-OH, 5-CF ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
325.	4-OH, 5-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
326.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
327.	4-OH, 5-CN	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
328.	4-OH, 5-F	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
329.	4-OH, 5-Cl	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
330.	4-OH, 6-CH ₃	<i>ciclo</i> -C ₅ H ₉
331.	3-OH	CH ₃
332.	4-OH	CH ₃
333.	5-OH	CH ₃
334.	3-CH ₃	CH ₃
335.	4-CH ₃	CH ₃
336.	5-CH ₃	CH ₃
337.	3-OCH ₃	CH ₃
338.	4-OCH ₃	CH ₃
339.	5-OCH ₃	CH ₃
340.	3-N(CH ₃) ₂	CH ₃
341.	4-N(CH ₃) ₂	CH ₃
342.	5-N(CH ₃) ₂	CH ₃
343.	3-Cl	CH ₃
344.	4-Cl	CH ₃
345.	5-Cl	CH ₃
346.	3-CF ₃	CH ₃
347.	4-CF ₃	CH ₃
348.	5-CF ₃	CH ₃
349.	3-CN	CH ₃
350.	4-CN	CH ₃
351.	5-CN	CH ₃
352.	3-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₃
353.	4-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₃
354.	5-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₃
355.	6-CH ₃	CH ₃
356.	4-terc-butilo	CH ₃
357.	4-azetidin-1-ilo	CH ₃
358.	4-pirrolidin-1-ilo	CH ₃

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
359.	4-piperidin-1-ilo	CH ₃
360.	4-fenilo	CH ₃
361.	4-(1-metilpirrol-2-il)	CH ₃
362.	4-(3-piridil)	CH ₃
363.	4-(3-tienil)	CH ₃
364.	4-(4-fluorofenil)	CH ₃
365.	4-(4-piridil)	CH ₃
366.	4-(3-furil)	CH ₃
367.	4-(2-furil)	CH ₃
368.	4-(2-pirrolil)	CH ₃
369.	4-(2-tienil)	CH ₃
370.	4-(piridazin-2-il)	CH ₃
371.	4-(4-metiltiazol-5-il)	CH ₃
372.	4-(2-metioxazol-4-il)	CH ₃
373.	4-(ciclopropil)	CH ₃
374.	4-(ciclobutil)	CH ₃
375.	4-(ciclopentil)	CH ₃
376.	4-(ciclohexil)	CH ₃
377.	4-(oxan-4-il)	CH ₃
378.	4-(1-metilpiperidin-4-il)	CH ₃
379.	4-OH, 5-CF ₃	CH ₃
380.	4-OH, 5-CH ₃	CH ₃
381.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	CH ₃
382.	4-OH, 5-CN	CH ₃
383.	4-OH, 5-F	CH ₃
384.	4-OH, 5-Cl	CH ₃
385.	4-OH, 6-CH ₃	CH ₃
386.	3-OH	CH(CH ₃) ₂
387.	4-OH	CH(CH ₃) ₂
388.	5-OH	CH(CH ₃) ₂
389.	3-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
390.	4-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
391.	5-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
392.	3-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂
393.	4-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂
394.	5-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂
395.	3-N(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
396.	4-N(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
397.	5-N(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
398.	3-Cl	CH(CH ₃) ₂
399.	4-Cl	CH(CH ₃) ₂
400.	5-Cl	CH(CH ₃) ₂
401.	3-CF ₃	CH(CH ₃) ₂
402.	4-CF ₃	CH(CH ₃) ₂
403.	5-CF ₃	CH(CH ₃) ₂

ES 2 415 667 T3

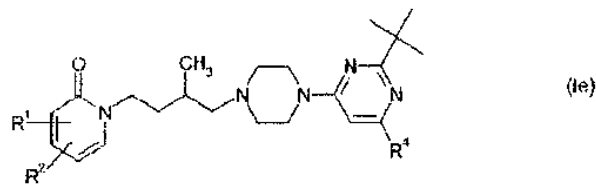
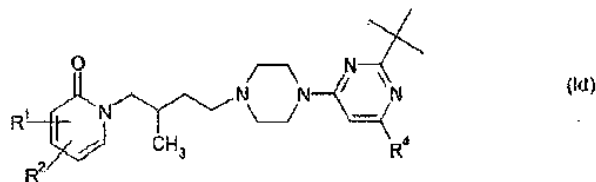
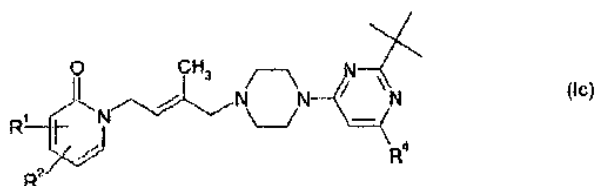
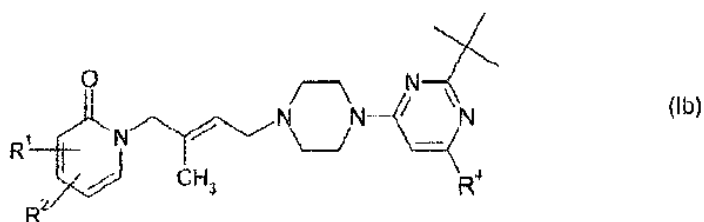
	R ¹ , R ²	R ⁴
404.	3-CN	CH(CH ₃) ₂
405.	4-CN	CH(CH ₃) ₂
406.	5-CN	CH(CH ₃) ₂
407.	3-H ₃ C-O-CH ₂	CH(CH ₃) ₂
408.	4-H ₃ C-O-CH ₂	CH(CH ₃) ₂
409.	5-H ₃ C-O-CH ₂	CH(CH ₃) ₂
410.	6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
411.	4-terc-butilo	CH(CH ₃) ₂
412.	4-azetidín-1-ilo	CH(CH ₃) ₂
413.	4-pirrolidín-1-ilo	CH(CH ₃) ₂
414.	4-piperidín-1-ilo	CH(CH ₃) ₂
415.	4-fenilo	CH(CH ₃) ₂
416.	4-(1-metilpirrol-2-il)	CH(CH ₃) ₂
417.	4-(3-piridil)	CH(CH ₃) ₂
418.	4-(3-tienil)	CH(CH ₃) ₂
419.	4-(4-fluorofenil)	CH(CH ₃) ₂
420.	4-(4-piridil)	CH(CH ₃) ₂
421.	4-(3-furil)	CH(CH ₃) ₂
422.	4-(2-furil)	CH(CH ₃) ₂
423.	4-(2-pirrolil)	CH(CH ₃) ₂
424.	4-(2-tienil)	CH(CH ₃) ₂
425.	4-(piridazin-2-il)	CH(CH ₃) ₂
426.	4-(4-metiltiazol-5-il)	CH(CH ₃) ₂
427.	4-(2-metioxazol-4-il)	CH(CH ₃) ₂
428.	4-(ciclopropil)	CH(CH ₃) ₂
429.	4-(ciclobutil)	CH(CH ₃) ₂
430.	4-(ciclopentil)	CH(CH ₃) ₂
431.	4-(ciclohexil)	CH(CH ₃) ₂
432.	4-(oxan-4-il)	CH(CH ₃) ₂
433.	4-(1-metilpiperidín-4-il)	CH(CH ₃) ₂
434.	4-OH, 5-CF ₃	CH(CH ₃) ₂
435.	4-OH, 5-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
436.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
437.	4-OH, 5-CN	CH(CH ₃) ₂
438.	4-OH, 5-F	CH(CH ₃) ₂
439.	4-OH, 5-Cl	CH(CH ₃) ₂
440.	4-OH, 6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
441.	3-OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃
442.	4-OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃
443.	5-OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃
444.	3-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
445.	4-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
446.	5-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
447.	3-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
448.	4-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃

ES 2 415 667 T3

	R ¹ , R ²	R ⁴
449.	5-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
450.	3-N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
451.	4-N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
452.	5-N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
453.	3-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
454.	4-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
455.	5-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
456.	3-CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
457.	4-CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
458.	5-CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
459.	3-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₃
460.	4-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₃
461.	5-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₃
462.	3-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
463.	4-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
464.	5-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
465.	6-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
466.	4-terc-butilo	CH ₂ CH ₂ CH ₃
467.	4-azetidin-1-ilo	CH ₂ CH ₂ CH ₃
468.	4-pirrolidin-1-ilo	CH ₂ CH ₂ CH ₃
469.	4-piperidin-1-ilo	CH ₂ CH ₂ CH ₃
470.	4-fenilo	CH ₂ CH ₂ CH ₃
471.	4-(1-metilpirrol-2-il)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
472.	4-(3-piridil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
473.	4-(3-tienil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
474.	4-(4-fluorofenil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
475.	4-(4-piridil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
476.	4-(3-furil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
477.	4-(2-furil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
478.	4-(2-pirrolil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
479.	4-(2-tienil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
480.	4-(piridazin-2-il)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
481.	4-(4-metiltiazol-5-il)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
482.	4-(2-metiloxazol-4-il)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
483.	4-(ciclopropil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
484.	4-(ciclobutil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
485.	4-(ciclopentil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
486.	4-(ciclohexil)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
487.	4-(oxan-4-il)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
488.	4-(1-metilpiperidin-4-il)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
489.	4-OH, 5-CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
490.	4-OH, 5-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
491.	4-OH, 5-C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃
492.	4-OH, 5-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₃
493.	4-OH, 5-F	CH ₂ CH ₂ CH ₃

	R ¹ , R ²	R ⁴
494.	4-OH, 5-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
495.	4-OH, 6-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃

Los compuestos particularmente preferidos son adicionalmente aquellos de las fórmulas Ib, Ic, Id y Ie indicadas a continuación,



- 5 en donde R¹, R² y R⁴ tienen los significados mencionados previamente y en particular aquellos mencionados como preferidos, en donde R¹ está dispuesto de preferencia en la posición 3, 4 o 5 del anillo de piridinona. Los ejemplos de los compuestos I de acuerdo con la invención son los compuestos de las fórmulas generales Ib, Ic, Id y Ie en donde R¹, R² y R⁴ tienen los significados mencionados en cada caso en una línea de la Tabla 1. El átomo de carbono que lleva el grupo metilo en las fórmulas Id y Ie pueden tener tanto la configuración S como la R.
- 10 Las fórmulas Id y Ie, por lo tanto, comprenden tanto los compuestos con configuración S o R uniforme como mezclas no racémicas y racematos.

Los compuestos I de acuerdo con la invención se preparan en analogía a métodos conocidos de la bibliografía. Una ruta importante a los compuestos de acuerdo con la invención se ilustra en el Esquema 1.

- 5 A menos que se indique de otra manera, las reacciones arriba descritas generalmente ocurrirán en un solvente a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente usado. Los ejemplos de solventes que se pueden usar son éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil-terc-butilo o tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetoxietano, tolueno, xileno, acetonitrilo, cetonas tales como acetona o metiletilcetona, o alcoholes tales como metanol, etanol o butanol.
- La energía de activación necesaria para la reacción se puede introducir en la mezcla de reacción por medio de microondas (para reacción con uso de microondas, ver Tetrahedron 2001, 57, pág. 9199 y sig., pág. 9225 y sig. y en general "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (editor), Wiley-VCH 2002).
- 10 Si se desea, una base está presente para neutralizar los protones liberados durante la reacción. Las bases apropiadas comprenden bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o potasio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, también alcoholatos tales como metilato de sodio, etilato de sodio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, compuestos organometálicos tales como compuestos de butillitio o alquilmagnesio, o bases de nitrógeno orgánico tales como trietilamina o piridina. Las últimas pueden actuar simultáneamente como solvente.
- 15 El producto crudo se aísla en una forma convencional, por ejemplo mediante filtración, eliminación del solvente mediante destilación o extracción de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes se pueden purificar de una manera convencional, por ejemplo mediante recristalización de un solvente, cromatografía o conversión a una sal de adición de ácido.
- 20 Las sales de adición de ácido se preparan de una manera convencional mezclando la base libre con el ácido apropiado, dado el caso en solución en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o propanol, un éter tal como éter de metil-terc-butilo o éter de diisopropilo, una cetona tal como acetona o metiletilcetona o un éster tal como acetato de etilo.
- 25 Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I son en general ligandos de receptor D₃ de dopamina altamente selectivos que, debido a su baja afinidad por otros receptores tales como receptores D₁, receptores D₄, receptores adrenérgicos α 1 y/o α 2, receptores muscarínicos, receptores histamínicos, receptores opioides y, en particular, con respecto a receptores D₂ de dopamina, tienen menos efectos secundarios que los neurolépticos clásicos que comprenden antagonistas de receptor D₂.
- 30 La afinidad elevada de los compuestos de acuerdo con la invención por receptores D₃ se refleja en valores K_i in vitro muy bajos de ordinariamente menos de 100 nM (nmol/l), frecuentemente menos de 50 nM y especialmente de menos de 10 nM. Las afinidades de enlace para receptores D₃ se pueden determinar, por ejemplo, en estudios de unión a receptor a través del desplazamiento de [¹²⁵I]-yodosulpirida.
- Particularmente importantes de acuerdo con la invención son los compuestos cuya selectividad K_i (D₂)/K_i(D₃) es por norma general al menos 10, frecuentemente por lo menos 30 y ventajosamente al menos 50. Los estudios de unión a receptor en los receptores D₁, D₂ y D₄ se pueden llevar a cabo por ejemplo a través del desplazamiento de [³H]SCH23390, [¹²⁵I]yodosulpirida y [¹²⁵I]espiperona.
- 35 Los compuestos, debido a su perfil de enlace, se pueden usar para el tratamiento de afecciones que responden a ligandos D₃ de dopamina, es decir, son efectivos para el tratamiento de aquellos trastornos o afecciones en donde una influencia (modulación) de los receptores D₃ de dopamina conduce a la mejora en la condición clínica o a curar la enfermedad. Los ejemplos de dichas afecciones son trastornos o afecciones del sistema nervioso central.
- 40 Los trastornos o afecciones del sistema nervioso central significan trastornos que afectan a la médula espinal y, sobre todo, al cerebro. El término "trastorno" en el sentido de acuerdo con la invención se refiere a anomalías que se consideran usualmente estados o funciones patológicas y se pueden revelar en la forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. El tratamiento de acuerdo con la invención se puede dirigir a trastornos individuales, es decir, anomalías o estados patológicos, pero también es posible que una pluralidad de anomalías, que están originalmente conectadas juntas dado el caso se combinen en patrones, es decir, síndromes, que se pueden tratar
- 45 de acuerdo con la invención.
- Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención incluyen sobre todo trastornos psiquiátricos y neurológicos. Estos comprenden en particular trastornos orgánicos, trastornos sintomáticos incluidos, tales como psicosis de un tipo reactivo exógeno agudo o psicosis asociada con una causa orgánica o exógena, por ejemplo, en trastornos metabólicos, infecciones y endocrinopatías; psicosis endógenas tales como esquizofrenia y trastornos esquizotípicos y paranoides; trastornos afectivos tales como depresiones, manía o estados maniaco/depresivos; y formas combinadas de los trastornos anteriormente mencionados; trastornos neuróticos y somatoformes y trastornos con tensión; trastornos disociativos, por ejemplo, trastornos, déficits, nebulosidad y división de conciencia y trastornos de personalidad; trastornos de atención y comportamiento de vigilia/sueño, tal como trastornos de comportamiento y trastornos emocionales de comienzo en la niñez y adolescencia, por ejemplo, hiperactividad en
- 50

niños, déficits intelectuales, especialmente trastornos de déficit de atención (attention deficit disorders), trastornos de memoria y cognitivos, por ejemplo, dificultad de aprendizaje y memoria (función cognitiva alterada), demencia, narcolepsia y trastornos del sueño, por ejemplo, síndrome de piernas inquietas; trastornos de desarrollo; estados de ansiedad; delirio; trastornos de la vida sexual, por ejemplo, impotencia masculina; trastornos alimentarios, por ejemplo, anorexia o bulimia; adicción; y otros trastornos psiquiátricos no definidos con más detalle.

Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención también incluyen Parkinson y epilepsia y, en particular, los trastornos afectivos asociados con los mismos.

Los trastornos adictivos incluyen los trastornos psíquicos y trastornos de comportamiento ocasionados por el abuso de sustancias psicotrópicas tales como medicamentos o drogas, y otros trastornos adictivos, tales como por ejemplo, la ludopatía y el trastorno de control de impulsos (trastornos de control de impulsos no clasificados de otra manera). Los ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo, morfina, heroína, codeína); cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo de canal de cloruro - GABA, sedantes, hipnóticos o tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotores tales como 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (Éxtasis); anfetamina y sustancias semejantes a anfetamina tales como metilfenidato u otros estimulantes, incluyendo cafeína. Las sustancias adictivas que requieren atención particular son opioides, cocaína, anfetamina o sustancias semejantes a anfetamina, nicotina y alcohol.

Con vista al tratamiento de trastornos adictivos, los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I que son particularmente preferidos son aquellos que en sí no tienen efecto psicotrópico. Esto también se puede observar en una prueba en ratas que regulan la autoadministración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo cocaína, después de administración de compuestos que se pueden usar de acuerdo con la invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para el tratamiento de trastornos, cuyas causas al menos pueden ser en parte atribuidas a una actividad anómala de receptores D₃ de dopamina.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento está dirigido en particular a aquellos trastornos que se pueden influenciar por un enlace de socios de enlace (ligandos), preferentemente exógenamente añadidos, a receptores D₃ de dopamina en el sentido de un tratamiento médico apropiado.

Las afecciones que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención frecuentemente se caracterizan por un desarrollo progresivo, es decir, los estados arriba descritos cambian durante el curso del tiempo, la gravedad usualmente aumentando y, dado el caso, estados que posiblemente se transforman unos en otros u otros estados siendo añadidos a estados previamente existentes.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para tratar un número grande de signos, síntomas y/o disfunciones asociadas con los trastornos del sistema nervioso central y en particular los estados antes mencionados. Estos incluyen por ejemplo una relación distorsionada con la realidad, falta de razón y de la capacidad de cumplir con las normas sociales y demandas de la vida usuales, cambios de carácter, cambios en impulsos individuales tales como hambre, sueño, sed, etc., y en el humor, trastornos de memoria y asociación, cambios de personalidad, particularmente labilidad emocional, alucinaciones, trastornos del ego, incoherencia de pensamiento, ambivalencia, autismo, despersonalización o errores de percepción, ideas paranoides, habla escandida, ausencia de movimiento asociado, marcha de paso pequeño, postura doblada de tronco y miembros, temblor, cara semejante a máscara, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad dificultada e irresolución, capacidad de asociación reducida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, trastornos de pánico, síndromes de abstinencia en caso de dependencia, síndromes maniformes, estados de agitación y confusión, disforia, síndromes discinéticos y trastornos de tic, por ejemplo, corea de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo, vértigo postural periférico, de rotación y vestibular, melancolía, histeria, hipocondría y lo semejante.

Un tratamiento en el sentido de acuerdo con la invención incluye no solamente el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos, sino también un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como profilaxis de recidivas o episodios. El tratamiento puede ser sintomático, por ejemplo, dirigido a supresión de síntomas. Puede tener lugar en término corto, ser dirigido al término medio o también puede ser un tratamiento de término prolongado, por ejemplo, como parte de terapia de mantenimiento.

Los compuestos de acuerdo con la invención de preferencia son apropiados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, especialmente para el tratamiento de trastornos afectivos; trastornos neuróticos, de tensión y somatoformes y psicosis y especialmente para el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Debido a su alta selectividad con relación al receptor D₃, los compuestos I de acuerdo con la invención también son para el tratamiento de trastornos de función renal, especialmente para trastornos de función renal ocasionados por diabetes mellitus (ver documento WO 00/67847).

El uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos comprende un método dentro del alcance del tratamiento. Esto involucra que al individuo a tratar, de preferencia un mamífero, en particular un ser humano, animal agrícola o doméstico, se proporcione una cantidad efectiva de uno o más compuestos, usualmente formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria. Si tal tratamiento está indicado, y la forma en que se toma, depende del caso individual y está sujeto a valoración médica (diagnóstico) que toma en consideración los signos, síntomas y/o disfunciones presentes, los riesgos de desarrollar ciertos signos, síntomas y/o disfunciones, y otros factores.

El tratamiento usualmente ocurre mediante administración una vez o más de una vez al día, dado el caso junto con o alternativamente con otros ingredientes activos o productos que contienen ingrediente activo, de modo que un individuo a tratar reciba una dosis diaria de preferencia de alrededor de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal en administración oral o de alrededor de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal en administración parenteral.

La invención también se relaciona con la preparación de agentes farmacéuticos para el tratamiento de un individuo, de preferencia un mamífero, en particular un ser humano, animal agrícola o doméstico. De esta manera, los ligandos usualmente se administran en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable con al menos un ligando de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, ingredientes activos adicionales. Estas composiciones se pueden administrar por ejemplo por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas son formas farmacéuticas sólidas tales como polvos, polvos de espolvoreo, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidas con película, pastillas, sobres, sellos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios o formas farmacéuticas vaginales, formas farmacéuticas semisólidas tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o parches, y formas farmacéuticas líquidas tales como soluciones, emulsiones, especialmente emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección e infusión, gotas oculares y óticas. También se pueden usar dispositivos de dispensación implantados para administrar compuestos de acuerdo con la invención. También se pueden usar liposomas o microesferas.

Las composiciones se preparan mezclando o diluyendo compuestos de acuerdo con la invención usualmente con un excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo.

Los excipientes apropiados se enumeran en las monografías farmacéuticas relevantes. Las formulaciones pueden comprender adicionalmente portadores farmacéuticamente aceptables o coadyuvantes convencionales tales como lubricantes; humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; quelantes; ayudas de formación de grageas; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes de enmascaramiento de olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; solventes; solubilizadores; neutralizadores; promotores de permeación, pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes de reengrasado y superengrasado; bases de ungüento, crema o aceite; derivados de silicona, ayudas de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases de supositorio; coadyuvantes de comprimido, tales como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o revestimientos; propulsores; secantes, opacificadores; espesantes; ceras; plastificantes; aceites blancos. Una disposición relacionada con esto se basa en conocimiento experto como se expone, por ejemplo en Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4^a edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitarla.

Las propiedades espectrales de resonancia magnética nuclear (RMN) se relacionan con desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa para los desplazamientos en el espectro de RMN de ¹H corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento en términos de multiplicidad se indica como singlete (s), singlete ancho (sa), doblete (d), doblete ancho (da), triplete (t), triplete ancho (ta), cuádruplete (c), quintuplete (quint.), multiplete (m).

I. Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1: 1-(4-{4-[2-*terc*-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona

1.1 1-(4-clorobutil)-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona

Se agitó una mezcla de 2-hidroxi-4-metilpiridina (1,50 g, 13,75 mmol) y carbonato de potasio (1,90 g, 13,75 mmol) en 13 ml de metanol durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añadió 1-bromo-4-clorobutano (3,54 g, 20,62 mmol) y una punta de espátula de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó durante 6 horas a reflujo y después se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla de reacción

con agua y se extrajo la mezcla acuosa con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica y retirada por filtración del secante se concentró al vacío la fase orgánica. La cromatografía instantánea del residuo obtenido en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH: 98:2) produjo 2,0 g de 1-(4-clorobutil)-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,13 (1H, d), 6,37 (1H, s), 6,02 (1H, d), 3,95 (2H, t), 3,56 (2H, t), 2,17 (3H, s), 1,90 (2H, quint.), 1,83 (2H, quint.).

1.2 1-(4-{4-[2-*terc*-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona

10 Se agitaron 1-(4-clorobutil)-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,99 g, 4,96 mmol) del Ejemplo 1.1, 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-(trifluorometil)pirimidina (1,36 g, 4,71 mmol; preparada tal como se describe en el documento DE 19735410) y trietilamina (1,51 g, 14,87 mmol) en 25 ml de dimetilsulfóxido durante 5 horas a 100 °C. Después se mezcló la
 15 mezcla de reacción con agua y se extrajo la mezcla acuosa dos veces con éter de *terc*-butil-metilo. La fase orgánica se extrajo tres veces con una solución salina acuosa saturada y después tres veces con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico. A continuación se ajustó de forma alcalina la fase acuosa y se extrajo tres veces con éter de *terc*-butil-metilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se retiró mediante filtración el secante y se concentró. El residuo oleoso (1,99 g) obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH: 96,5:3,5), obteniendo 1,29 g del compuesto del título.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,15 (1H, d), 6,59 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,00 (1H, d), 3,92 (2H, t), 3,70 (4H, sa), 2,50 (4H, t), 2,41 (2H, t), 2,18 (3H, s), 1,80 (2H, quint.), 1,57 (2H, quint.), 1,33 (9H, s).

Ejemplo 2: 1-(4-{4-[2-*terc*-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona

2.1 1-(4-clorobutil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona

20 De forma análoga al Ejemplo 1.1 se obtuvieron mediante reacción de 5-(trifluorometil)-2-piridinol (1,63 g, 10 mmol) con 1-bromo-4-clorobutano 1,95 g del compuesto del título.

EM-IEN: [M+H⁺] = 254,1.

2.2 1-(4-{4-[2-*terc*-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona

25 De forma análoga al Ejemplo 1.2 se obtuvieron a partir de la reacción de 1-(4-clorobutil)-5-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (0,65 g, 2,56 mmol) del Ejemplo 2.1 0,39 g del compuesto del título.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, s), 7,45 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,58 (1H, s), 4,00 (2H, t), 3,73 (4H, sa), 2,51 (4H, t), 2,43 (2H, t), 1,83 (2H, quint.), 1,60 (2H, quint.), 1,32 (9H, s).

Ejemplo 3: cloruro de 4-(2-*terc*-butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)butil]piperazin-1-io

30 De forma análoga al Ejemplo 1.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona (2,50 mmol, 0,50 g) del Ejemplo 1.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0,62 g, 2,38 mmol; preparada tal como se describe en el documento DE 19735410) 0,74 g del compuesto del título.

EM-IEN: 427,5, [M+H⁺] = 426,5, 213,8.

Ejemplo 4: cloruro de 4-(2-*terc*-butil-6-isopropilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-metil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)butil]piperazin-1-io

35 De forma análoga al Ejemplo 1.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1,25 mmol, 0,25 g) del Ejemplo 1.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-isopropilpirimidina (0,31 g, 1,19 mmol; preparada tal como se describe en el documento DE 19735410) 0,38 g del compuesto del título.

EM-IEN: 427,4, [M+H⁺] = 426,2, 213,8.

Ejemplo 5: 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-metoxi-1*H*-piridin-2-ona

5.1 1-(4-clorobutil)-3-metoxi-1*H*-piridin-2-ona

40 A una suspensión de hidruro de sodio (20 mmol, 0,74 g, 60%, desaceitado) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió gota a gota a 10 °C en el intervalo de 10 minutos 3-metoxi-1*H*-piridin-2-ona (20 mmol, 2,00 g) en 100 ml de N,N-dimetilformamida y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a

5 gota 1-bromo-4-clorobutano (20 mmol, 3,19 g) en 40 ml de N,N-dimetilformamida. Después se agitó la mezcla de reacción a 95 °C. Después de la concentración de la mezcla de reacción se suspendió el aceite restante en dietiléter. La suspensión obtenida se retiró mediante filtración y el filtrado se lavó tres veces con agua y después tres veces con una solución salina acuosa saturada. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio se retiró mediante filtración el secante y se concentró. El residuo obtenido contenía una mezcla de un compuesto O-alkilado y N-alkilado. La cromatografía del residuo en gel de sílice (eluyente: C₂Cl₂/C₃OH: 0-2%) dio 1,75 g del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,88 (1H, d), 6,60 (1H, d), 6,12 (1H, t), 4,02 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,57 (1H, t), 3,44 (1H, t), 2,02-1,72 (4H, m).

10 5.2 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-metoxi-1H-piridin-2-ona

15 Se calentó una mezcla de 1-(4-clorobutil)-3-metoxi-1H-piridin-2-ona (0,93 mmol, 0,20 g) del Ejemplo 5.1, 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0,93 mmol, 0,24 g; preparada tal como se describe en el documento DE 19735410), bromuro de sodio (4,64 mmol, 0,48 g), etildiisopropilamina (9,09 mmol, 1,17 g) y N-metilpirrolidona (0,5 ml) durante 6 horas a 120 °C. La suspensión obtenida se aspiró y se concentró el filtrado. El residuo obtenido de este modo se recogió en acetato de etilo/agua. La mezcla acuosa se ajustó con hidrogenocarbonato de sodio a pH 5,5 y se extrajo varias veces la mezcla acuosa con dietiléter. Después se secó la fase orgánica, se retiró mediante filtración el secante y se concentró la fase orgánica con presión disminuida. La cromatografía del residuo en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/C₃OH (0-2%) dio 0,24 g del compuesto del título.

EM-IEN: [M+H⁺] = 442,4, 221,6.

20 **Ejemplo 6:** 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-metoxi-1H-piridin-2-ona

De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-3-metoxi-1H-piridin-2-ona (0,93 mmol, 0,20 g) del Ejemplo 5.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-(trifluorometil)pirimidina (0,93 mmol, 0,27 g; preparada tal como se describe en el documento DE 19735410) 0,25 g del compuesto del título.

EM-IEN: [M+H⁺] = 468,2;

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,27 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,15 (1H, t), 4,66 (2H, sa), 3,90 (2H, t), 3,57-3,36 (4H, m), 3,17-2,95 (4H, m), 1,64 (4H, m sim.), 1,29 (9H, s).

Ejemplo 7: 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-metil-1H-piridin-2-ona

7.1 1-(4-clorobutil)-3-metil-1H-piridin-2-ona

30 De forma análoga al Ejemplo 1.1 se obtuvieron mediante reacción de 3-metil-1H-piridin-2-ona (17,96 mmol, 2,00 g) con 1-bromo-4-clorobutano 1,98 g del compuesto del título.

EM-IEN: [M+H⁺] = 200,05;

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,19 (1H, d), 7,13 (1H, d), 6,10 (1H, t), 3,99 (2H, t), 3,58 (2H, t), 2,16 (3H, s), 2,05-1,75 (4H, m).

7.2 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-metil-1H-piridin-2-ona

35 De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-3-metil-1H-piridin-2-ona (1,00 mmol, 0,20 g) del Ejemplo 7.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (1,00 mmol, 0,26 g; preparada tal como se describe en el documento DE 19735410) 0,19 g del compuesto.

EM-IEN: [M+H⁺] = 426,4, 213,8.

Ejemplo 8: 4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-1-[4-(4-cloro-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como clorhidrato

40 8.1 4-cloro-1-(4-clorobutil)-1H-piridin-2-ona

De forma análoga al Ejemplo 1.1 se obtuvieron mediante reacción de 4-cloropiridin-2-ol (1,54 mmol, 0,20 g) con 1-bromo-4-clorobutano 0,20 g del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,20 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,20 (1H, d), 3,94 (2H, t), 3,58 (2H, t), 1,90 (2H, quint.), 1,81 (2H, quint.).

8.2 clorhidrato de 4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-1-[4-(4-cloro-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina

- 5 De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 4-cloro-1-(4-clorobutil)-1H-piridin-2-ona (0,45 mmol, 0,10 g) del Ejemplo 8.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0,43 mmol, 0,11 g; preparada como se describe en el documento DE 19735410) 0,16 g del compuesto del título.

EM-IEN: 448,2, 446,3, 224,6, 223,6;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,20 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,18 (1H, d), 6,12 (1H, s), 3,95 (2H, t), 3,60 (4H, sa), 2,60-2,33 (8H, m incluyendo 2,53 (2H, t), 2,40 (2H, t)), 1,83-1,49 (6H, m), 1,33 (9H, s), 0,97 (3H, t).

- 10 **Ejemplo 9:** 4-(2-*terc*-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-1-[4-(4-cloro-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como clorhidrato

De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 4-cloro-1-(4-clorobutil)-1H-piridin-2-ona (0,45 mmol, 0,10 g) del Ejemplo 8.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-(trifluorometil)pirimidina (0,43 mmol, 0,11 g; preparada como se describe en el documento DE 19735410) 0,12 g del compuesto del título.

- 15 EM-IEN: 474,2, 472,2, 237,4, 236,6;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,20 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,58 (1H, s), 6,19 (1H, d), 3,94 (2H, t), 3,68 (4H, sa), 2,47 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,77 (2H, quint.), 1,65 (2H+ H_2O , quint.), 1,33 (9H, s).

Ejemplo 10: 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona

10.1 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona

- 20 De forma análoga al Ejemplo 1.1 se obtuvieron mediante reacción de 4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (18,00 mmol, 2,00 g) con 1-bromo-4-clorobutano 1,30 g del compuesto del título.

10.2 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona

- 25 De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (2,48 mmol, 0,50 g) del Ejemplo 10.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (2,48 mmol, 0,65 g; preparada como se describe en el documento DE 19735410) 0,40 g del compuesto del título.

EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 428,4, 214,6;

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11,93 (1H, sa), 7,17 (1H, d), 6,12 (1H, s), 5,95 (1H, d), 5,87 (1H, s), 3,97 (2H, t), 3,62 (4H, sa), 2,63-2,36 (8H, m), 1,81 (2H, quint.), 1,66 (4H+ H_2O , quint.), 1,33 (9H, s), 0,96 (3H, t).

Ejemplo 11: 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-metil-1H-piridin-2-ona

- 30 De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-3-metil-1H-piridin-2-ona (1,50 mmol, 0,30 g) del Ejemplo 7.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-(trifluorometil)pirimidina (1,53 mmol, 0,44 g; preparada como se describe en el documento DE 19735410) 0,34 g del compuesto del título.

EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 452,2, 226,6;

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,50 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,03 (1H, s), 6,11 (1H, t), 3,87 (2H, t), 3,68 (4H, sa), 2,57-2,35 (6H, m incluyendo 2,36 (2H, t)), 1,98 (3H, s), 1,62 (2H, quint.), 1,43 (2H, quint.), 1,25 (9H, s).

Ejemplo 12: 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona

De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona (1,24 mmol, 0,25 g) del Ejemplo 10.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-(trifluorometil)pirimidina (1,24 mmol, 0,36 g; preparada como se describe en el documento DE 19735410) 0,30 g del compuesto del título.

- 40 EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 454,2, 227,6;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,04 (1H, sa), 7,17 (1H, d), 6,58 (1H, s), 5,95 (1H, d), 5,86 (1H, s), 3,99 (2H, t), 3,71 (4H, sa), 2,52 (4H, sa), 2,43 (2H, t), 1,82 (2H, quint.), 1,77-1,51 (2H+ H_2O , m), 1,35 (9H, s).

Ejemplo 13: 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

13.1 1-(4-clorobutil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

- 5 De forma análoga al Ejemplo 1.1 se obtuvieron mediante reacción de 3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (6,13 mmol, 1,00 g) con 1-bromo-4-clorobutano 1,10 g del compuesto del título.

EM-IEN (N-alq.): $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 254,1;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,73 (1H, d), 7,47 (1H, d), 6,24 (1H, t), 4,03 (2H, t), 3,60 (2H, t), 1,95 (2H, c), 1,82 (2H, c).

- 10 EM-IEN (O-alq.): $[\text{M}+\text{Na}^+]$ = 276,1, 256,1, $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 254,1.

13.2 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (0,59 mmol, 0,15 g) del Ejemplo 13.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-(trifluorometil)pirimidina (0,59 mmol, 0,17 g; preparada como se describe en el documento DE 19735410) 0,17 g del compuesto del título.

- 15 EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 506,2, 253,6;

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,75 (1H, d), 7,50 (1H, d), 6,68 (1H, s), 6,22 (1H, t), 4,01 (2H, t), 3,68 (4H, sa), 2,51 (4H, sa), 2,43 (2H, t), 1,84 (2H, quint.), 1,72-1,46 (2H+ H_2O , sa), 1,33 (9H, s).

Ejemplo 14: 1-{4-[4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

- 20 De forma análoga al Ejemplo 5.2 se obtuvieron mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-3-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (0,59 mmol, 0,15 g) del Ejemplo 13.1 con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0,59 mmol, 0,16 g; preparada como se describe en el documento DE 19735410) 0,15 g del compuesto del título.

EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 480,2, 240,6;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,04 (1H, d), 7,91 (1H, d), 6,43 (1H, s), 6,35 (1H, t), 3,97 (2H, t), 3,57 (4H, sa), 2,56-2,27 (6H, m incluyendo 2,33 (2H, t)), 1,74-1,55 (4H, m), 1,45 (2H, quint.), 1,25 (9H, s), 0,90 (3H, t).

- 25 **Ejemplo 15:** 4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

15.1 1-(4-clorobutil)-4-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

De forma análoga a la directriz de preparación del Ejemplo 1.1 se obtuvo mediante reacción de 4-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (3,07 mmol, 0,50 g) con 1-bromo-4-clorobutano el compuesto del título con un rendimiento de 0,45 g.

- 30 15.2 4-(2-*terc*-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

De forma análoga a la directriz de preparación del Ejemplo 5.2 se obtuvo mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-4-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (0,63 mmol, 0,16 g) con 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0,60 mmol, 0,16 g, preparación según el documento DE 19735410) el compuesto del título en un rendimiento de 0,24 g.

EM-IEN: $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 480,25, 240,65;

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,96 (1H, d), 6,76 (1H, s), 6,47 (1H, m), 6,44 (1H, s), 3,96 (2H, t), 3,56 (4H, s), 2,58-2,23 (8H, m), 1,74-1,38 (6H, m), 1,25 (9H, s), 0,89 (3H, t).

Ejemplo 16: 4-(2-*terc*-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

De forma análoga a la directriz de preparación en el Ejemplo 1.2 se obtuvo mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-4-

trifluorometil-1H-piridin-2-ona (0,63 mmol, 0,16 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0,60 mmol, 0,17 g, preparación según el documento DE 19735410) el compuesto del título en un rendimiento de 0,12 g.

EM-IEN: $[M+Na^+] = 528,2, 507,2$, $[M+H^+] = 506,1, 253,6$;

Ejemplo 17: 4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-1-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

5 17.1: 5-cloro-1-(4-clorobutil)-1H-piridin-2-ona

De forma análoga al Ejemplo 1.1 se obtuvieron mediante reacción de 5-cloro-1H-piridin-2-ona (15,44 mmol, 2,00 g) con 1-bromo-4-clorobutano 1,63 g del compuesto del título.

EM-IEN: $[M+H^+] = 221,9, 220,9, 219,9$;

17.2 4-(2-terc-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-1-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

10 De forma análoga a la directriz del Ejemplo 1.2 se obtuvo mediante reacción de 5-cloro-1-(4-cloro-butil)-1H-piridin-2-ona (0,91 mmol, 0,20 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0,82 mmol, 0,21 g, preparación según el documento DE 19735410) con un rendimiento de 0,35 g.

EM-IEN: $448,2, [M+H^+] = 446,3, 244,4, 223,6$;

15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,96 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 6,46-6,35 (2H, m), 3,86 (2H, t), 3,58 (4H, sa), 2,45 (6H, sa), 1,63 (4H, sext.), 1,43 (2H, quint.), 1,24 (9H, s), 0,90 (3H, t).

Ejemplo 18: 4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

20 De forma análoga a la directriz del Ejemplo 1.2 se obtuvo mediante reacción de 5-cloro-1-(4-cloro-butil)-1H-piridin-2-ona (0,91 mmol, 0,20 g) y 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina (0,82 mmol, 0,24 g, preparación según el documento DE 19735410) el compuesto del título en un rendimiento de 0,23 g.

EM-IEN: $474,1, [M+H^+] = 472,1, 237,4, 236,6$;

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,97 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,04 (1H, s), 6,41 (1H, d), 3,86 (2H, t), 3,70 (4H, sa), 2,44 (4H, m sim.), 2,34 (2H, t), 1,65 (2H, quint.), 1,44 (2H, quint.), 1,28 (9H, s).

Ejemplo 19: 1-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-fenil-1H-piridin-2-ona

25 19.1: 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1H-piridin-2-ona

De forma análoga al Ejemplo 1.1 se obtuvieron mediante reacción de 4-fenil-1H-piridin-2-ona (0,41 mmol, 71,0 mg, preparada según Tetrahedron 1997, 53, pág. 14437-50, a partir de 4-cloro-1H-piridin-2-ona) con 1-bromo-4-clorobutano 34 mg del compuesto del título.

EM-IEN: $202,1, [M+H^+] = 200,1$;

30 19.2: 1-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-fenil-1H-piridin-2-ona

De forma análoga a la directriz del Ejemplo 1.2 se obtiene mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1H-piridin-2-ona (0,13 mmol, 34,0 mg) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-trifluorometilpirimidina (0,13 mmol, 37,5 mg, preparación según el documento DE 19735410) el compuesto del título en un rendimiento de 12 mg.

EM-IEN: $[M+Na^+] = 536,2, 515,2$, $[M+H^+] = 514,2, 257,6$;

35 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,77 (1H, d), 7,72 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 7,03 (1H, sa), 6,66 (1H, s), 6,58 (1H, d), 3,93 (2H, t), 3,70 (4H, sa), 2,41 (4H, sa), 2,33 (2H, m), 1,68 (2H, quint.), 1,48 (2H, m), 1,27 (9H, s).

Ejemplo 20: 4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(6-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

20.1 1-(4-cloro-butil)-6-metil-1H-piridin-2-ona

De forma análoga al Ejemplo 1.1 se obtuvieron mediante reacción de 6-metil-1H-piridin-2-ona (18,33 mmol, 2,00 g) con 1-bromo-4-clorobutano 0,40 g del compuesto del título.

EM-IEN: 202,1, $[M+H]^+$ = 200,1;

20.2 4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(6-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

- 5 De forma análoga a la directriz del Ejemplo 1.2 se obtuvo mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-6-metil-1H-piridin-2-ona (0,75 mmol, 0,15 mg) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0,67 mmol, 0,18 g, preparación según el documento DE 19735410) el compuesto del título en un rendimiento de 0,18 g.

EM-IEN: 427,4, $[M+H]^+$ = 426,4, 213,6;

- 10 RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,24 (1H, m sim.), 6,43 (1H, s), 6,21 (1H, d), 6,06 (1H, d), 3,96 (2H, t), 3,59 (4H, sa), 2,47 (8H, m), 2,37 (3H, s), 1,66-1,49 (6H, m), 1,27 (9H, s), 0,90 (3H, t).

Ejemplo 21: 4-(2-terc-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-1-[4-(6-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-butil]-piperazina como fumarato

- 15 De forma análoga a la directriz del Ejemplo 1.2 se obtiene mediante reacción de 1-(4-clorobutil)-6-metil-1H-piridin-2-ona (0,75 mmol, 0,15 mg) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina (0,68 mmol, 0,19 g, preparación según el documento DE 19735410) el compuesto del título en un rendimiento de 0,24 g.

EM-IEN: $[M+H]^+$ = 452,2, 226,6;

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,23 (1H, m sim.), 7,03 (1H, s), 6,21 (1H, d), 6,08 (1H, d), 3,96 (2H, t), 3,72 (4H, sa), 2,46 (4H, m), 2,41-2,34 (5H, m), 1,59 (2H, quint.), 1,52 (2H, quint.), 1,28 (9H, s).

II Ejemplos de formas de administración galénicas

- 20 Comprimidos:

Los comprimidos de la siguiente composición se comprimen en una prensa de comprimidos de una manera convencional:

- 25 40 mg de sustancia del ejemplo 2
120 mg de almidón de maíz
13,5 mg de gelatina
45 mg de lactosa
2,25 mg de Aerosil® (sílice químicamente pura en distribución submicroscópicamente fina)
6,75 mg de almidón de patata (como pasta al 6%)

Grageas:

- 30 20 mg de sustancia del ejemplo 2
60 mg de composición de núcleo
70 mg de composición de revestimiento de azúcar

- 35 La composición de núcleo consiste de 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero al 60:40 de vinilpirrolidona-acetato de vinilo. La composición de revestimiento de azúcar consiste de 5 partes de sacarosa, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Las grageas producidas de esta manera se provén subsecuentemente de un revestimiento entérico.

III Investigaciones biológicas - estudios de unión a receptor:

La sustancia a probar se disolvió ya sea en metanol/Cremophor® (BASF-AG) o en dimetilsulfóxido y luego se diluyó con agua a la concentración deseada.

- 40 III.1 Receptor D_3 de dopamina:

La mezcla (0,250 ml) estaba compuesta de membranas de $\sim 10^6$ células HEK-293 con receptores D_3 de dopamina humanos establemente expresados, [^{125}I]-yodosulpirida 0,1 nM y tampón de incubación (unión total) o con sustancia

de prueba adicional (curva de inhibición) o espiperona 1 μM (unión inespecífica). Se llevaron a cabo mezclas triplicadas.

5 El tampón de incubación contenía Tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 2 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%, quinolona 10 μM , ácido ascórbico al 0,1% (preparado fresco cada día). El tampón se ajustó a pH 7,4 con HCl.

III.2 Receptor $\text{D}_{2\text{L}}$ de dopamina:

10 La mezcla (1 ml) se compuso de membranas de $\sim 10^6$ células HEK-293 con receptores $\text{D}_{2\text{L}}$ de dopamina humanos establemente expresados (isoforma larga) y [^{125}I]-yodospiperona 0,1 nM y tampón de incubación (unión total) o con sustancia de prueba adicional (curva de inhibición) o haloperidol 1 μM (unión inespecífica). Se llevaron a cabo mezclas en triplicado.

El tampón de incubación contenía Tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 2 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%. El tampón se ajustó a pH 7,4 con HCl.

III.3 Medición y evaluación:

15 Después de la incubación a 25 °C durante 60 minutos, las mezclas se filtraron bajo vacío a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B usando un cosechador de células. Los filtros se transfirieron mediante un sistema de transferencia de filtro a viales de centelleo. Después de la adición de 4 ml de Ultima Gold[®] (Packard), las muestras se agitaron durante una hora y luego se contó la radiactividad en un contador beta (Packard, Tricarb 2000 o 2200CA). Los valores de cp se convirtieron en dpm por medio de una serie de enfriamiento rápido convencional con ayuda del programa del propio instrumento.

20 La evaluación de las curvas de inhibición ocurrió mediante análisis de regresión no lineal iterativo, usando un Sistema de Análisis Estadístico (SAS) similar al programa "LIGAND" descrito por Munson y Rodbard.

En estos ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención muestran afinidades muy buenas en el receptor D_3 (< 100 nM, frecuentemente < 50 nM, en particular > 10 nM) y se unen selectivamente al receptor D_3 .

Los resultados de los ensayos de unión se indican en la Tabla 2.

25

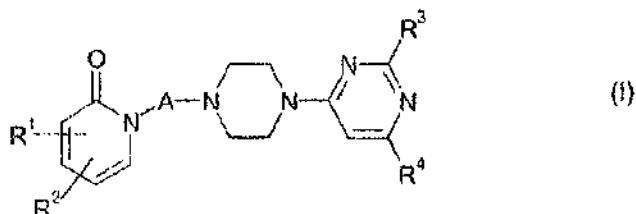
Tabla 2

Ejemplo	K_i (D_3) [nM]	Selectividad vs $\text{D}_{2\text{L}}$
1	0,76	82
3	0,84	137
5	1,20	51
6	2,20	74
7	1,25	129
11	2,31	74
19	7,89	63
* $K_i(\text{D}_{2\text{L}})/K_i(\text{D}_3)$		

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de piridin-2-ona de la fórmula general I

I



en la que

- 5 A es una cadena de hidrocarburo de 4 a 6 miembros que puede tener 1 o 2 grupos metilo como sustituyentes, en la que 1 o 2 átomos de carbono se pueden reemplazar por oxígeno, un grupo carbonilo o azufre, y en la que la cadena de hidrocarburo puede tener un enlace doble o un enlace triple;
- 10 R¹, R² son independientemente uno del otro hidrógeno, CN, NO₂, halógeno, OR⁵, NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, O-C(O)NR⁶R⁷, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, COOR⁹, O-C(O)R¹⁰, COR¹⁰, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, haloalquenilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, OH, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, fenilo que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, alquilo de C₁-C₆ que tiene un sustituyente que se selecciona de OR⁵, NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, O-C(O)NR⁶R⁷, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, COOR⁹, O-C(O)R¹⁰, COR¹⁰, cicloalquilo de C₃-C₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, OH, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, alquenilo de C₂-C₆ que tiene un sustituyente seleccionado de OR⁵, NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, O-C(O)NR⁶R⁷, SR⁸, SOR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, COOR⁹, O-C(O)R¹⁰, COR¹⁰, cicloalquilo de C₃-C₆, heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo a su vez pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno;
- 15 R³, R⁴ son independientemente uno del otro OR⁵, NR⁶R⁷, CN, alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido una o más veces por OH, alcoxi de C₁-C₄, halógeno o fenilo que a su vez puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, bicicloalquilo de C₄-C₁₀, tricloalquilo de C₆-C₁₀, en donde los últimos 5 grupos mencionados se pueden sustituir opcionalmente una o más veces por halógeno o alquilo de C₁-C₄, halógeno, CN, alcoxi de C₁-C₄, heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo tienen opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ y halógeno;
- 20 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente uno del otro H, alquilo de C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido por OH, alcoxi de C₁-C₄ o fenilo que a su vez puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, haloalquilo de C₁-C₆ o fenilo que a su vez puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, en donde
- 25 R⁷ también puede ser un grupo COR¹¹, y en donde
- 30 R⁶ con R⁷ también, junto con el nitrógeno al que están ligados pueden formar un heterociclo saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹² como miembro de anillo, en donde R¹² es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, y que puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo; y
- 35 R¹¹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 radicales que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno;
- 40
- 45

y los tautómeros de los compuestos I, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos I y las sales fisiológicamente aceptables de los tautómeros de los compuestos I.

2. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R³ es alquilo de C₁-C₆ y R⁴ se selecciona de alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de cloro y metilo, y fluoroalquilo de C₁-C₂.
- 5 3. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con la reivindicación 2, en los que R³ es alquilo ramificado que tiene 3, 4 o 5 átomos o es cicloalquilo de C₃-C₆.
4. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que R⁴ es trifluorometilo o alquilo de C₃-C₄.
5. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o 1-metilciclopropilo.
- 10 6. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que al menos uno de los radicales R¹ o R² es diferente a hidrógeno.
7. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con la reivindicación 6, en los que R¹ se selecciona de halógeno, OR⁵, NR⁶R⁷, alquilo de C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido por OH, alcoxi de C₁-C₄ o halógeno, heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, CN, OH, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno, y fenilo que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, NR⁶R⁷, OH, CN, fluoroalquilo de C₁-C₂ o halógeno.
- 15 8. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con la reivindicación 7, en los que R¹ se selecciona de fenilo, OH, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo.
- 20 9. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que R² es hidrógeno.
10. Compuestos de piridin-2-ona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que A es butan-1,4-diilo.
- 25 11. Agente farmacéutico que contiene al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y/o sal del mismo, opcionalmente junto con portadores y/o coadyuvantes fisiológicamente aceptables.
12. Uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y sus sales farmacológicamente aceptables para producir un agente farmacéutico para el tratamiento de enfermedades que responden a influencia por ligandos de receptor D₃ de dopamina.
- 30 13. Uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y de sus sales farmacológicamente aceptables para preparar un agente farmacéutico para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de esquizofrenia y/o depresión.