

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 488**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2005 E 05823049 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1817037**

54 Título: **Compuestos de triazol adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D₃**

30 Prioridad:

02.12.2004 US 632412 P

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

08.08.2013

73 Titular/es:

**ABBOTT GMBH & CO. KG (100.0%)
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE**

72 Inventor/es:

**UNGER, LILIANE;
HAUPT, ANDREAS;
BEYERBACH, ARMIN;
DRESCHER, KARLA;
BRAJE, WILFRIED;
DARBYSHIRE, JOHN;
TURNER, SEAN, C. y
BACKFISCH, GISELA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 417 488 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 triazol adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D₃

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de triazol novedosos. Los compuestos poseen 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 por medio de receptores acoplados a proteínas G, entre otros. Un gran número de sustancias ejercen su efecto por medio de estos receptores. Uno de ellos es la dopamina. Existen descubrimientos confirmados con respecto a la presencia de dopamina y su función fisiológica como neurotransmisor. Trastornos en el sistema transmisor dopaminérgico dan como resultado enfermedades del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, depresión y enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, y otras, se tratan con fármacos que interaccionan con los receptores de dopamina.

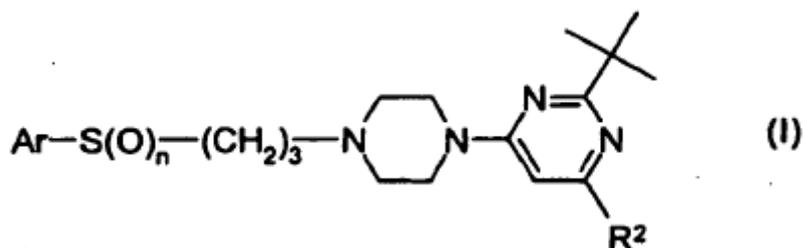
15 Hasta 1990, se han definido claramente de manera farmacológica dos subtipos de receptor de dopamina, denominados receptores D₁ y D₂. Más recientemente, se encontró un tercer subtipo, concretamente, el receptor D₃ que parece mediar algunos efectos de agentes antipsicóticos y antiparkinsonianos (J.C. 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, páginas 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, existe el grupo D₂, que consiste en receptores D₂, D₃ y D₄, y por otro lado, el grupo D₁, que consiste en los receptores D₁ y D₅.

25 Mientras que los receptores D₁ y D₂ se distribuyen ampliamente. Los receptores D₃ parecen expresarse de manera regioselectiva. Por tanto, estos receptores van a encontrarse preferiblemente en el sistema límbico y en las regiones de proyección del sistema mesolímbico de dopamina, especialmente en el núcleo accumbens, pero también en otras regiones, tales como el núcleo amigdalino. Debido a esta expresión comparativamente regioselectiva, se considera que los receptores D₃ son una diana que tiene pocos efectos secundarios y se supone que mientras que un ligando de D₃ selectivo podría tener las propiedades de agentes antipsicóticos conocidos, no tendría sus efectos secundarios neurológicos 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".

35 Se han descrito previamente compuestos de triazol que tienen una afinidad por el receptor de dopamina D₃ en diversas ocasiones, como por ejemplo en las solicitudes PCT publicadas WO 96/02520, WO 99/02503, WO 00/42036, WO 00/42037, WO 00/42038. Algunos de estos compuestos poseen altas afinidades por el receptor de dopamina D₃, y por tanto se han propuesto como adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central. Desgraciadamente, su selectividad hacia el receptor D₃ no es siempre satisfactoria. Además, con frecuencia ha sido difícil lograr altos niveles cerebrales con tales compuestos conocidos. Por consiguiente, existe una necesidad actual de proporcionar compuestos nuevos, que tengan o bien una selectividad mejorada hacia los receptores D₃ o bien un perfil farmacológico mejorado, tal como una razón en plasma cerebral superior, una biodisponibilidad superior, comportamiento metabólico favorable tal como una inhibición disminuida de la respiración mitocondrial y perfil favorable con respecto a su interacción con isoenzimas de citocromo P450.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que determinados compuestos de triazol muestran, en un grado sorprendente e inesperado, unión altamente selectiva al receptor de dopamina D₃, así como capacidad para lograr altos niveles cerebrales. Tales compuestos son los que tienen la fórmula general I



en la que

n es 1 ó 2,

Ar es un radical 1,2,4-triazol unido a C que porta un radical R¹ en el átomo de carbono restante y un radical R^{1a} en uno de los átomos de nitrógeno; en el que

5 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoximetilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoximetilo C₁-C₄ fluorado, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar fenilo y heteroarilo sustituidos o no sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 radicales R^a seleccionados independientemente entre sí de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, CN, NO₂, OR³, NR³R⁴, C(O)NR³R⁴, O-C(O)NR³R⁴, SO₂NR³R⁴, COOR⁵, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, O-C(O)R⁷, COR⁷ o cicloalquilmetilo C₃-C₅,
10 pudiendo portar también fenilo y heteroarilo un grupo fenilo o un radical heteroaromático unido a C, aromático de 5 ó 6 miembros, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales, independientemente entre sí, seleccionados de O, S y N, pudiendo portar al menos dos radicales mencionados 1, 2, 3 ó 4 de los radicales R^a mencionados anteriormente,

R^{1a} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

15 R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado o cicloalquilo C₃-C₆ fluorado,

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ independientemente entre sí son H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con OH, alcoxilo C₁-C₄ o fenilo, haloalquilo C₁-C₄ o fenilo, que puede portar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, NR^{3a}R^{4a}, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ y halógeno, siendo R^{3a} y R^{4a} independientemente entre sí, H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con OH, alcoxilo C₁-C₄ o fenilo, haloalquilo C₁-C₄ o fenilo, que puede portar 1, 2
20 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, NH(alquilo C₁-C₄) y N(alquilo C₁-C₄)₂, R⁴ también puede ser un radical COR⁸, siendo R⁸ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o fenilo, que puede portar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, NR³R⁴, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ y halógeno, R³ y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros unido a N, que puede comprender un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional como
25 miembro del anillo y que puede portar 1, 2, 3 ó 4 grupos alquilo C₁-C₆,

y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de estos compuestos.

Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos de triazol de fórmula general I y a sus sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas.

30 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de triazol de fórmula I y/o al menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de I, cuando resulta apropiado junto con portadores y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un método para tratar trastornos que responden a la influencia por antagonistas del receptor de dopamina D₃ o agonistas de dopamina D₃, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de triazol de fórmula I y/o
35 al menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de I, a un sujeto que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

Las enfermedades que responden a la influencia de antagonistas o agonistas del receptor de dopamina D₃ incluyen trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular alteraciones afectivas, alteraciones neuróticas, alteraciones por estrés y alteraciones somatoformes y psicosis, y especialmente esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, drogodependencia, demencia, trastornos depresivo mayor, ansiedad, autismo, trastornos por déficit de atención con o sin hiperactividad y trastorno de la personalidad. Además, las enfermedades mediadas por D₃ pueden incluir alteraciones de la función renal, en particular alteraciones de la función renal que están producidas por diabetes mellitus (véase el documento WO 00/67847).
40

Según la invención, pueden usarse uno o más compuestos de fórmula general I que tiene los significados mencionados al comienzo para tratar las indicaciones mencionadas anteriormente. Siempre que los compuestos de fórmula I posean uno o más centros de asimetría, también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas; sin embargo, se prefieren los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros esencialmente puros, respectivos.
45

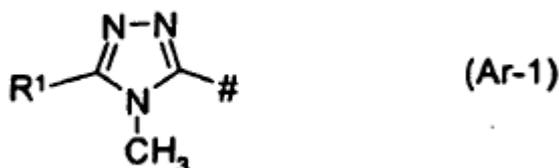
Asimismo es posible usar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula I, especialmente sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente tolerados. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados,
50

5 fisiológicamente tolerados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄ tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-canforsulfónicos y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido benenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácidos di y tricarbónicos y ácidos hidroxycarbónicos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido múxico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adípico, así como ácido cis- y trans-cinámico, ácido furoico y ácido benzoico. Otros ácidos que pueden utilizarse se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in Drug Research], Volumen 10, páginas 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966. Las sales fisiológicamente toleradas de compuestos de fórmula I pueden estar presentes como las sales mono, bis, tris y tetrakis, es decir, pueden contener 1, 2, 3 ó 4 de las moléculas de ácido mencionados anteriormente por molécula de fórmula I. Las moléculas de ácido pueden estar presentes en su forma ácida o como un anión.

10 Tal como se usa en el presente documento, alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo de este tipo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo.

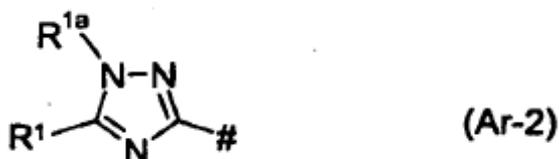
15 Tal como se usa en el presente documento "radicales aromáticos de 5 ó 6 miembros" comprenden radicales aromáticos monocíclicos que comprenden 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros del anillo que se seleccionan, independientemente entre sí de O, S y N. Ejemplos son piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo y triazolilo.

20 Una primera realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que Ar es un radical de fórmula Ar-1,



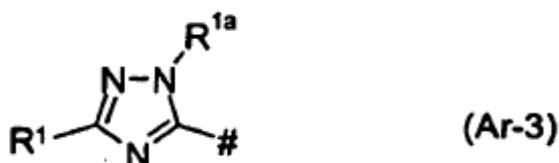
en la que # indica la posición de unión al átomo de azufre del grupo S(O)_n y en la que R¹ es tal como se define en el presente documento.

25 Una segunda realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que Ar es un radical de fórmula Ar-2



en la que # indica la posición de unión al átomo de azufre del grupo S(O)_n y en la que R¹ y R^{1a} son tal como se definen en el presente documento.

30 Una tercera realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que Ar es un radical de fórmula Ar-3



en la que # indica la posición de unión al átomo de azufre del grupo S(O)_n y en la que R¹ y R^{1a} son tal como se definen en el presente documento.

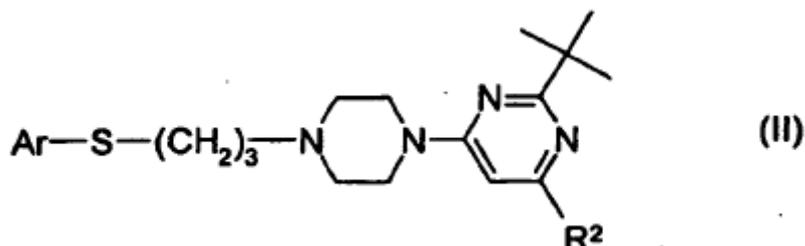
R^{1a} es preferiblemente hidrógeno o metilo, en particular metilo.

Con respecto al uso de los compuestos según la invención como ligandos del receptor de dopamina D₃, se da preferencia a aquellos compuestos de fórmula I en los que el radical R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, alcoximetilo C₁-C₄ o trifluorometilo, en particular hidrógeno, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclobutilo, CH₂-OCH₃, CH₂-OCH₂H₅ o trifluorometilo, especialmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, terc-butilo o trifluorometilo y más preferiblemente hidrógeno o metilo.

R² es preferiblemente alquilo C₃-C₄ o alquilo C₁-C₂ fluorado, en particular n-propilo, isopropilo o terc-butilo, o alternativamente trifluorometilo o difluorometilo. Más preferibles son compuestos en los que R² es terc-butilo, difluorometilo o trifluorometilo, y los más preferidos son aquellos en los que R² es terc-butilo. Los compuestos preferidos de fórmula I también pueden portar cicloalquilo C₃-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄ fluorado como radical R².

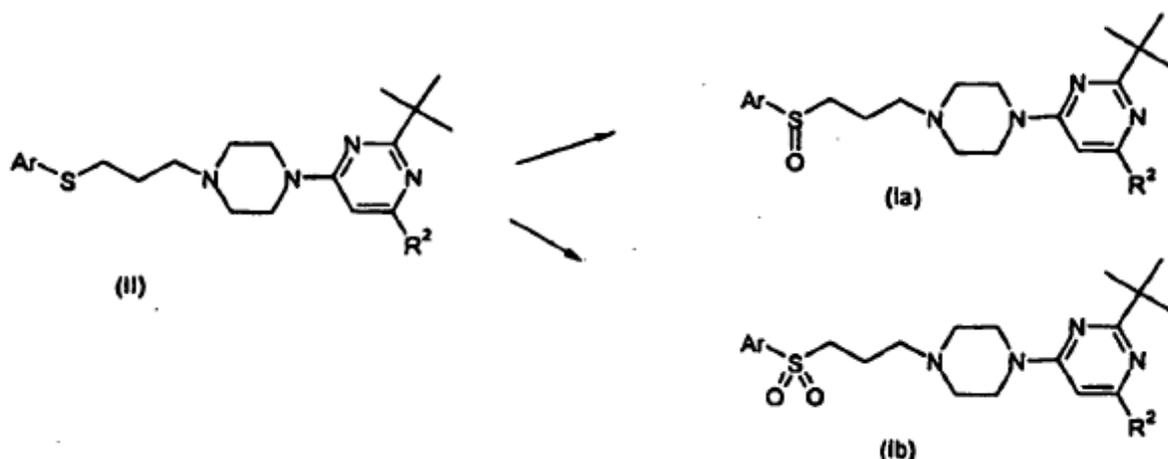
En otra realización, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido o no sustituido tal como se mencionó anteriormente. Sustituyentes preferidos sobre fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros comprenden halógeno, en particular flúor o cloro, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₂ fluorado y alcoxilo C₁-C₂ fluorado. Preferiblemente, el número de sustituyentes es 0, 1 ó 2. Entre los radicales aromáticos se da preferencia a fenilo, tienilo y pirrolilo, que están sustituidos o no sustituidos tal como se mencionó anteriormente. Ejemplos para radicales adecuados comprenden fenilo, 2, 3 y 4-fluorofenilo, 2 y 3-tienilo y 1-metil-pirrol-2-ilo.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por ejemplo a partir de los precursores de sulfanilo correspondientes de fórmula II



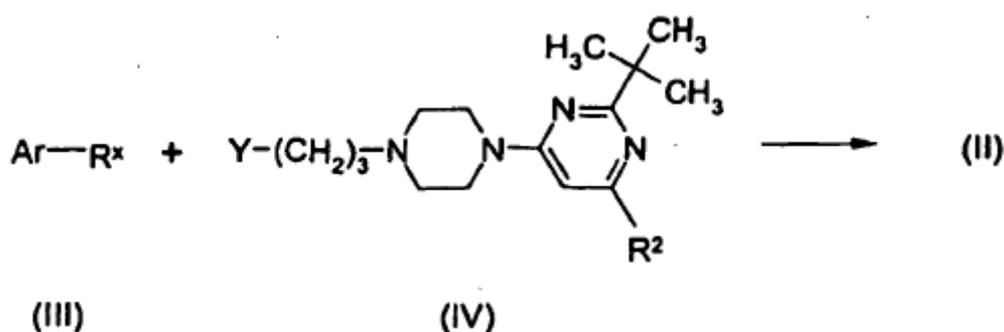
en la que Ar y R² son tal como se definieron anteriormente, mediante la oxidación del resto tioéter mediante lo cual se obtienen los derivados de sulfonilo Ia (n = 1) y/o los derivados de sulfonilo Ib (n = 2), dependiendo de la cantidad de agente oxidante o de las condiciones de reacción (véase el esquema 1). Reactivos de oxidación adecuados comprenden perácidos tales como ácido metacloroperbenzoico (mCPBA) (para las condiciones de reacción, véase por ejemplo Tetrahedron Lett., 2001, 42 (46), 8161), peryodatos tales como peryodato de sodio (para las condiciones de reacción, véase por ejemplo Can. J. Chem., 2001, 79, (8), 1238), peróxidos orgánicos y peróxidos inorgánicos tales como terc-butil-hidroperóxido, peróxido de hidrógeno (para las condiciones de reacción, véase por ejemplo J. Heterocycl. Chem., 2001, 38 (5), 1035), oxona (para las condiciones de reacción véase por ejemplo Bioorg. Med. Chem Lett., 2001, 11, (20), 2723), monoperoxoftalato de magnesio (para las condiciones de reacción véase por ejemplo Synthesis, 2001, 12, 1778), y similares, siendo preferida la oxona.

Esquema 1:



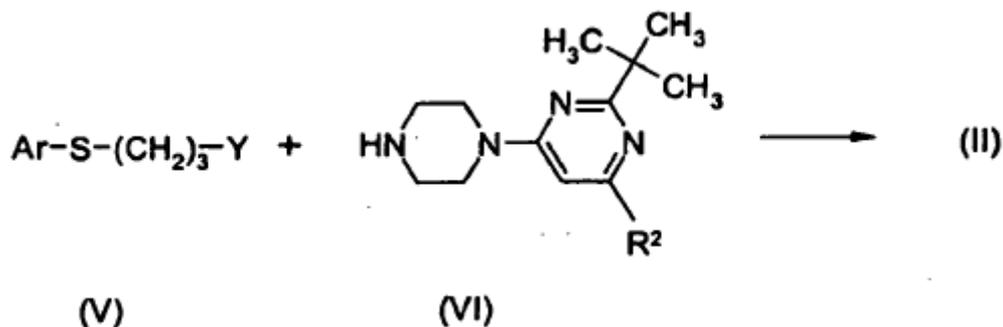
- Los derivados la quirales de sulfinilo también son accesibles por medio de oxidación enantioselectiva usando, por ejemplo, tartrato de dietilo/hidroperóxido de terc-butilo/tetraisopropóxido de titanio, tal como se describe en (i) J. Med. Chem., 2002, 45, 3972, peróxido de hidrógeno con ligandos quirales unidos a un soporte sólido (véase por ejemplo Chem. Commun. 2001, 24, 2594), peróxido de hidrógeno en combinación con un catalizador basado en vanadato y (1S,2R)-N-(1-(2-bifenil)-2-OH-3-naftilmetiliden)-1-amino-2-indanol como ligando quiral (véase por ejemplo Synlett., 2002, 1, 161), hidroperóxido de 1-(2-furil)-1-metiletilo/tetraisopropóxido de titanio en presencia de (R)- o (S)-binol (véase por ejemplo Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12 (20), 2775), o tartrato de (S,S)- o (R,R)-dietilo/tetraisopropóxido de titanio/hidroperóxido de cumeno (véase por ejemplo Nature Reviews in Drug Discovery, 2003, 663).
- 10 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse en analogía a métodos que son bien conocidos en la técnica, como por ejemplo a partir de las solicitudes de patente internacional citadas en la parte introductoria, los documentos WO 99/02503, WO 96/0250, PCT/EP2004/006139 y US 60/600,042. Los métodos preferidos se explican resumidamente en los esquemas i) y ii) a continuación:

Esquema i)



- 15 Según este esquema, se hace reaccionar un triazol de fórmula III, en la que Ar es tal como se definió anteriormente, con un compuesto de piperazinilpirimidina de fórmula IV, en la que R^x es SH e Y es un grupo saliente convencional tal como halógeno tal como cloro, bromo o yodo, alquilsulfoniloxilo tal como metanosulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo tal como fenilsulfoniloxilo o toilsulfoniloxilo (tosilato). La reacción puede realizarse usando las condiciones tal como se describe en el presente documento o en la técnica anterior citada en la parte introductoria. R^x también puede ser cloro o bromo, mientras que Y es SH; en este caso, la reacción puede realizarse usando las condiciones de reacción tal como se describen por Hester, Jackson, B., Jr. Y Von Voigtlander, Phillip, Journal of Medicinal Chemistry (1979), 22(11).

Esquema ii)



- 25 Según este esquema, se hace reaccionar un triazol de fórmula V con un compuesto de piperazinilpirimidina de fórmula VI, en la que Y es un grupo saliente convencional tal como halógeno, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, etc., tal como se describió anteriormente.

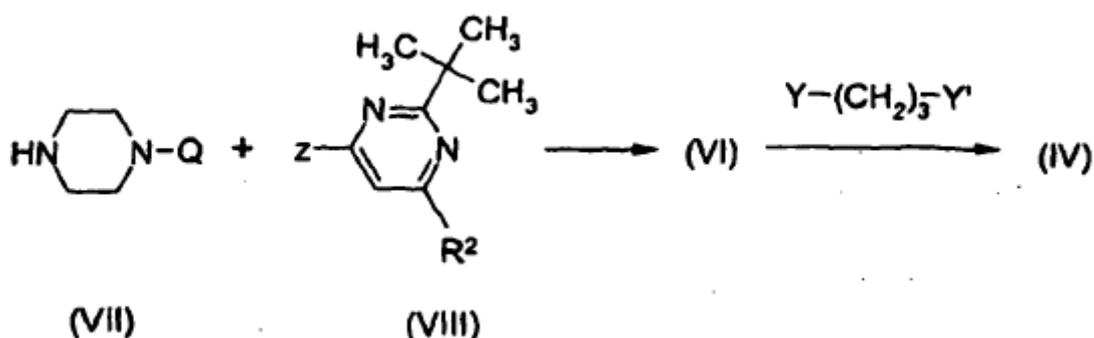
- Los compuestos de fórmulas III y V se conocen en la técnica o pueden prepararse según métodos descritos en la bibliografía, tal por ejemplo en Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie", 4ª Ed., Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Volumen E8/d, páginas 479 y siguientes; en S. Kubota *et al.*, Chem. Pharm. Bull 1975, 23:955, o en A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1ª Ed. Pergamon Press 1984, en particular Vol. 5, parte 4a, páginas 733 y siguientes. y la bibliografía citada en los mismos; o "The Chemistry of Heterocyclic

Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY y la bibliografía citada en el mismo. Los compuestos de fórmulas III y V pueden prepararse según métodos de rutina tal como se describen por ejemplo en J.A. Kiristy *et al.*, J. Med. Chem., 21:1303 o C.B. Pollard, J. Am. Chem. Soc. 1934, 56:2199. Algunos de los compuestos de triazol están disponibles comercialmente.

- 5 Los compuestos de fórmula III en la que Ar es Ar-1, R^x es cloro o bromo también pueden prepararse a partir de compuestos III, siendo R^x OH según los métodos descritos por P. Viallefont *et al.* en Bulletin de la Société Chimique de France 1975, n.º 3-4, 647-653, o por G. Maury *et al.* en J. Heterocyclic Chemistry 1977, 14:1311.

Una ruta preferida para los compuestos de fórmula IV se muestra en el esquema iii a continuación:

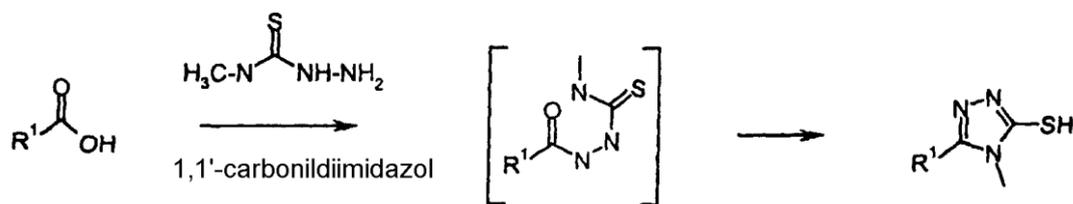
Esquema iii)



- 10 En una primera etapa, se hace reaccionar un compuesto de piperazina VII en el que Q es H o un grupo protector para aminas secundarias con un compuesto de pirimidina VIII en el que Z es halógeno produciendo un compuesto de fórmula VI. Este compuesto se hace reaccionar entonces con un compuesto de propano bifuncional Y-(CH₂)₃-Y', siendo Y e Y' grupos salientes de reactividades diferentes que pueden reemplazarse por nucleófilos por ejemplo Y = Cl e Y' = Br. Este método se conoce a partir de la técnica anterior citada en la parte introductoria de la solicitud y también a partir de los documentos WO 99/09015 y WO 03/002543. Los compuestos de fórmula IV en la que Y es OH también pueden prepararse mediante el método descrito en el documento WO 03/002543.
- 15

Un método sencillo para producir los compuestos de fórmula III, en la que Ar es Ar-1 y R^x es SH, comprende la reacción de un ácido carboxílico de fórmula R¹-COOH con 4-metil-3-tiosemicarbazida en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol tal como se muestra en el esquema iv).

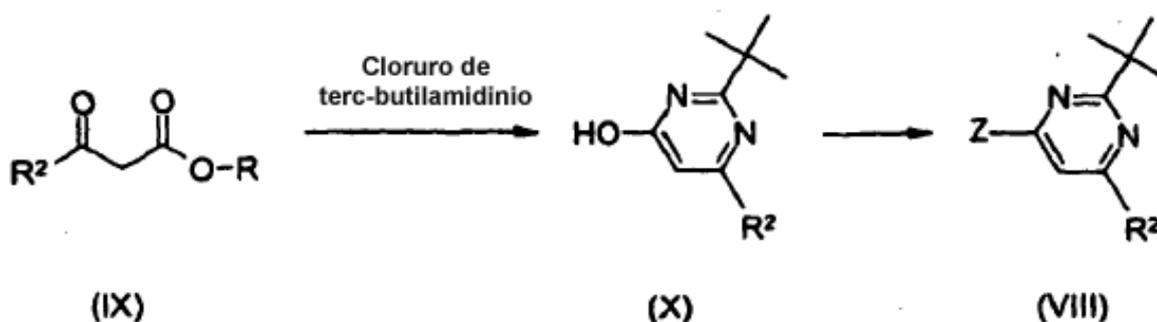
20 **Esquema iv)**



- La reacción puede realizarse usando las condiciones tal como se describe en el presente documento y en El-Deen, I. M. y Ibrahim, H. K., Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (2002), 177(3):733-740; Faidallah *et al.*, Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (2002), 177(1):67-79; Tumkevicius, Sigita and Vainilavicius, Povilas, Journal of Chemical Research, Synopses (2002), 5:213-215; Palaska *et al.*, FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences (2001), 26(3):113-117; Li, Xin Zhi and Si, Zong Xing, Chinese Chemical Letters (2002), 13(2):129-132; y Suni *et al.*, Tetrahedron (2001), 57(10):2003-2009.
- 30

- La preparación de los compuestos de pirimidina VIII se logra simplemente haciendo reaccionar cloruro de terc-butilamidinio con un β-cetoéster IX adecuado produciendo una 2-terc-butil-4-hidroxipirimidina de fórmula X que puede transformarse en el compuesto de halo VIII haciéndola reaccionar con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, bromuro de fosforilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo (véase el esquema v):
- 35

Esquema v)



Los β -cetoésteres IX en los que R^2 es alquilo tal como propilo, isopropilo o terc-butilo, o trifluorometilo están disponibles comercialmente y pueden hacerse reaccionar directamente con cloruro de terc-butil-amidinio, que también está disponible comercialmente de, por ejemplo Maybridge Ltd.

Los β -cetoésteres en los que R^2 es fluoroalquilo tal como difluorometilo, puede sintetizarse de manera sencilla según los métodos descritos en esta solicitud a partir de los cloruros de ácido correspondientes R^2 -COCl mediante la reacción con ácido de Meldrum (2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano) según el procedimiento tal como se describe en el presente documento y en B. Trost *et al.*, Journal of the American Chemical Society (2002), 124(135):10396-10415; Paknikar, S. K. *et al.*, Journal of the Indian Institute of Science (2002), 81(2):175-179; y Brummell, David G. *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(1):78-93.

Los compuestos de fórmula I (y también los compuestos de fórmula II tal como se define más adelante en el presente documento) en las que n es 1 contienen una funcionalidad de sulfóxido -SO- que es un centro de quiralidad. De esta forma, los compuestos de fórmulas I y II pueden presentarse en la forma racémica, en la forma (S) o en la forma (R). Las formas enantioméricas de estos compuestos pueden o bien separarse mediante la cromatografía en columna quiral usando fases estacionarias quirales como CHIRALPAK AD, CHIRALPAK OD u otras, con, por ejemplo, mezclas de heptano-etanol-trietilamina de composición variable como eluyente, o bien pueden prepararse mediante oxidación enantioselectiva de los precursores de sulfanilo según, por ejemplo, los siguientes métodos descritos en la bibliografía o variaciones de la misma, seguido por una o más etapas de recristalización (H. Kagan *et al.*, Bull Soc Chim Fr (1996), 133, 1109-1115; F. Di Furia *et al.*, Synthesis, 1984, 325-326; Mike S. Anson *et al.*, Synlett 2002, 7, 1055-1060; B. Kohi *et al.*, documento WO 2004/052882; F. Rebiere *et al.*, documento WO 2005/028428; F. Rebiere *et al.*, US 2005022257; S. von Unge *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry 11 (2000), 3819-3825, y referencias citadas en el presente documento).

Si no se indica lo contrario, las reacciones descritas anteriormente se llevan a cabo generalmente 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 utilizando microondas, alguna de las cuales ha demostrado ser de valor, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a las reacciones utilizando microondas, véase Tetrahedron 2001, 57, pág. 9199 ff. pág. 9225 ff. y también, de una manera 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 polares apróticos tales como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetoxietano y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno, cetonas tales como acetona o metil etil cetona, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano y dicloroetano, ésteres como acetato de etilo y butirato de metilo, ácidos carboxílicos como ácido acético o ácido propiónico, y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol.

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

El producto en bruto se aísla de manera habitual, como por ejemplo mediante separación por filtración, destilación del disolvente o extrayendo de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes pueden purificarse de una

manera habitual, tal como por ejemplo por medo de recristalización de un disolvente, por medio de cromatografía o por medio de la conversión en una sal de adición de ácido.

5 Las sales de adición de ácido se preparan de una manera habitual mezclando la base libre con un ácido correspondiente, según sea apropiado en disolución en un disolvente orgánico tal como por ejemplo un alcohol inferior como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, un éter tal como metil terc-butil éter o diisopropil éter, una cetona tal como acetona o metil etil cetona, o un éster como acetato de etilo. Por ejemplo, la base libre de fórmula I y cantidades adecuadas del ácido correspondiente, tales como de 1 a 4 moles por mol de fórmula I, se disuelven en un disolvente adecuado, preferiblemente en un alcohol inferior como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol. Puede aplicarse calentamiento para disolver los sólidos, si es necesario. Podrían añadirse disolventes, en los que la sal de adición de ácido de I es insoluble (anti-disolventes), para precipitar la sal. Anti-disolventes adecuados comprenden alquil C₁-C₄ ésteres de ácidos alifáticos C₁-C₄ tales como acetato de etilo, hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos tales como hexano, ciclohexano, heptano, etc., di-alquil C₁-C₄ éteres tales como metil terc-butil éter o diisopropil éter. Una parte o la totalidad del anti-disolvente puede agregarse a la disolución caliente de la sal y se enfría la disolución así obtenida; entonces se añade el resto del anti-disolvente hasta que la concentración de la sal en el licor madre es de tan solo aproximadamente 10 mg/l o inferior.

20 Los compuestos según la invención de fórmula I son sorprendentemente ligandos del receptor de dopamina D₃ altamente selectivos. Debido a su baja afinidad por otros receptores tales como los receptores D₁, receptores D₄, receptores α 1-adrenérgicos y/o α 2-adrenérgicos, receptores muscarínicos, receptores de histamina, receptores de opiáceos y, en particular, receptores de dopamina D₂, puede esperarse que los compuestos den lugar a menos efectos secundarios que los agentes neurolépticos clásicos, que son antagonistas del receptor D₂.

La alta afinidad de los compuestos según la invención por receptores D₃ se refleja en valores de K_i muy bajos *in vitro*, como norma inferiores a 60 nM (nmol/l), preferiblemente inferiores a 30 nM y, en particular inferiores a 20 nM. El desplazamiento de [¹²⁵I]-yodosulprida puede usarse, por ejemplo, en estudios de unión al receptor para determinar las afinidades de unión por los receptores D₃.

25 La selectividad de los compuestos de la invención para el receptor D₂ con relación al receptor D₃, expresada como K_i(D₂)/K_i(D₃), es como norma al menos 20, preferiblemente al menos 40. El desplazamiento de [³H]SCH23390, [¹²⁵I]yodosulprida o [¹²⁵I]espiperona puede usarse, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de unión al receptor en receptores D₁, D₂ y D₄.

30 Debido a su perfil de unión, los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades que responden a ligandos de dopamina D₃, es decir, puede esperarse que sean eficaces para tratar aquellos trastornos o enfermedades médicas en que ejercer una influencia sobre los receptores de dopamina D₃ (modulación) conduce a una mejora en el cuadro clínico o para la enfermedad que está curándose. Ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

35 Trastornos o enfermedades del sistema nervioso central se entiende que significa trastornos que afectan a la médula espinal y, en particular, al cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastornos" indica alteraciones y/o anomalías que como norma se consideran que son funciones o estados patológicos y que pueden manifestarse por sí mismos en forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Aunque el tratamiento según la invención puede dirigirse hacia trastornos individuales, es decir, anomalías o estados patológicos, también es posible que varias anomalías, que pueden estar asociadas de manera causal entre sí, se combinen en patrones o síndromes que pueden tratarse según la invención.

40 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 aguda o psicosis concurrente de causa orgánica o exógena como por ejemplo en asociación con alteraciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; psicosis endógena tal como esquizofrenia y esquizotipo y alteraciones delirantes; alteraciones afectivas tales como depresiones, trastorno depresivo mayor, manías y/o estados maniaco-depresivos; formas mixtas de las alteraciones descritas anteriormente; alteraciones neuróticas y somatoformes y también alteraciones en asociación con estrés; alteraciones disociativas tales como pérdida de conocimiento, obnubilación, alteraciones dobles de conocimiento y personalidad; autismo; alteraciones en atención y comportamiento del vigilia/sueño como alteraciones conductuales y alteraciones emocionales cuyo comienzo se encuentra en la niñez y juventud como por ejemplo hiperactividad en niños, deficiencias intelectuales como alteraciones de atención (trastornos por déficit de atención con o sin hiperactividad), alteraciones de la memoria y alteraciones cognitivas tales como aprendizaje y memoria afectados (función cognitiva afectada), demencia, narcolepsia y alteraciones del sueño como síndrome de las piernas inquietas; 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 no especificadas.

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

5 También pueden tratarse enfermedades adictivas (drogodependencia), es decir, trastornos psíquicos y alteraciones conductuales que se producen por la adicción a sustancias psicotrópicas tales como sustancias farmacéuticas o narcóticas, y también otros comportamientos de adicción tales como adicción al juego y/o trastornos de control de impulsos no clasificados en otra parte. Los ejemplos de sustancias adictivas incluyen opioides tales como morfina, heroína y codeína; cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo GABA - canal de cloruro, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes como por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotores tales como 3,4-metilendioxi-N-metilamfetamina (éxtasis); anfetaminas y sustancias similares a anfetaminas tales como metilfenidato; y otros estimulantes que incluyen cafeína. Sustancias adictivas que han de tenerse en cuenta particularmente son opioides, cocaína, anfetaminas o sustancias similares a anfetaminas, nicotina y alcohol.

15 Con respecto al tratamiento de enfermedades de adicción, se da preferencia particular a aquellos compuestos según la invención de fórmula I que no poseen por sí mismas ningún efecto psicotrópico. Esto también puede observarse en una prueba que usa ratas, que tras haberse administrado compuestos que pueden usarse según la invención, reducen su 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 receptores de dopamina D₃.

20 Según otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, a aquellos trastornos que pueden estar influidos, dentro del contexto de un tratamiento médico conveniente, por la unión de patrones de unión administrados preferiblemente de manera exógena (ligandos) a receptores de dopamina D₃.

25 Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos según la invención se caracterizan frecuentemente por desarrollo progresivo, es decir, los estados descritos anteriormente cambian a lo largo del transcurso del tiempo; como norma, la gravedad aumenta y los estados pueden confluir posiblemente entre sí o pueden aparecer otros estados además de los que ya existen.

30 Los compuestos según la invención pueden usarse para tratar un gran número de signos, síntomas y/o disfunciones que están relacionados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, los estados mencionados anteriormente. Estos signos, síntomas y/o disfunciones incluyen, por ejemplo, una relación alterada con la realidad, falta de comprensión y capacidad para cumplir normas sociales habituales o demandas de la forma de vida, cambios en el temperamento, cambios en impulsos individuales, tales como hambre, sueño, sed, etc., y en el estado de ánimo, alteraciones en la capacidad para observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular inestabilidad emocional, alucinaciones, alteraciones del yo, perturbación, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas delirantes, habla cantarina, falta de sincinesia, marcha a pasos corto, postura flexionada del tronco y las extremidades, temblor, pobreza de expresión facial, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad y capacidad de decisión impedidas, capacidad de asociación empobrecida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, alteraciones del pánico, síntomas de abstinencia en asociación con dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes discinéticos y trastornos por tic, tales como corea de Huntington y síndrome de Gilles de la Tourette, síndromes por vértigo tales como vértigo periférico posicional, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondria y similares.

45 Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como profilaxis de recaída o profilaxis en fases, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos. El tratamiento puede estar orientado sintomáticamente, como por ejemplo para la supresión de los síntomas. Puede efectuarse a lo largo de un período corto, orientarse a medio plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, como por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

Sorprendentemente, pueden lograrse altos niveles cerebrales superiores a 100 o incluso a 200 ng/g o incluso a 500 ng/g (determinado en ratas como el valor C_{máx}) cuando se administran los compuestos de la invención.

50 Por tanto, los compuestos según la invención son preferiblemente adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central, en particular para tratar trastornos afectivos; alteraciones neuróticas, alteraciones por estrés y alteraciones somatoformes y psicosis, y, en particular, para tratar esquizofrenia y depresión. Debido a su alta selectividad con respecto al receptor D₃, los compuestos I según la invención también son adecuados para tratar alteraciones de la función renal, en particular alteraciones de la función renal que están producidas por diabetes mellitus (véase el documento WO 00/67847) y, especialmente, nefropatía diabética.

Además, los compuestos de la presente invención pueden poseer otras propiedades farmacológicas y/o toxicológicas que los hace especialmente adecuados para el desarrollo como productos farmacéuticos. Como ejemplo, podría esperarse que los compuestos de fórmula I que tienen baja afinidad por el receptor de HERG tengan una posibilidad reducida de inducir prolongación de QT (considerada como un factor de predicción de riesgo de producir arritmia cardíaca. Para comprobar un comentario de la prolongación de QT véase por ejemplo A. Cavalli *et al.*, J. Med. Chem. 2002, 45:3844-3853 y la bibliografía citada en el mismo; un ensayo de HERG está disponible comercialmente de GENION Forschungsgesellschaft mbH, Hamburgo, Alemania).

Dentro del contexto del tratamiento, el compuesto según la invención es adecuado para usarse en un método. En este método, se administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos, como norma formulados según la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo que va a tratarse, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productivo o animal doméstico. Si está indicado un tratamiento de este tipo y en qué forma va a tener lugar, depende del caso individual y se somete a evaluación médica (diagnóstico) que tiene en cuenta signos, síntomas y/o disfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.

Como norma, el tratamiento se lleva a cabo por medio de la administración diaria única o repetida, según sea apropiado de manera conjunta o alternativa, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen el compuesto activo de tal manera que se suministra a un individuo que va a tratarse una dosis diaria preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 hasta 1000 mg/kg, más preferiblemente de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg de peso corporal en el caso de la administración oral, o de desde aproximadamente 0,01 hasta a 100 mg/kg, más preferiblemente de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal en el caso de la administración parenteral.

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

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas farmacéuticas sólidas tales como polvos, gránulos, comprimidos (en particular comprimidos con película), pastillas para chupar, sobres, sellos, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda; supositorios o formas farmacéuticas vaginales; formas farmacéuticas semisólidas tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o emplastos; y también formas farmacéuticas líquidas tales como disoluciones, emulsiones (en particular emulsiones de aceite en agua), suspensiones tales como lociones, preparaciones para inyección y preparaciones para infusión, y colirios y gotas para los oídos. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para administrar inhibidores según la invención. Además, también es posible usar liposomas o microesferas.

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 vehículos, portadores o medios para el compuesto activo.

Los excipientes adecuados se enumeran en las monografías farmacéuticas especializadas. Además, las formulaciones pueden comprender portadores o sustancias auxiliares habituales farmacéuticamente aceptables, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; anti-irritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes de enmascaramiento del olor; agentes correctores del sabor; resina; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes neutralizantes; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes de reposición de grasas y de exceso de grasas; materiales de partida para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de extensión; estabilizadores; esterilizantes; bases de supositorio; agentes auxiliares para comprimidos, tales como aglutinantes, cargas, deslizantes, disgregantes o recubrimientos; propelentes; agentes de secado; opacificantes; espesantes; ceras, plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación a este respecto se basa en el conocimiento especializado tal como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia de sustancias auxiliares para la farmacia, cosméticos y campos relacionados], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

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

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.), cuartete (q), quintete (quint.) y multiplete (m).

Ejemplos de preparación:

I. Preparación de productos intermedios:

a. Preparación de compuestos IV de 2-terc-butil-pirimidina

a.1 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina

10 a.1.1: 2-Ciclobutanoil-acetato de metilo

Se disolvieron 22 g de ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona) (152,7 mmol) y 36,9 ml de piridina (457,2 mmol) en 200 ml de diclorometano. Se añadieron 18,1 g de cloruro de ácido ciclobutilcarbónico a de 0 a 10°C. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se lavó con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo aceitoso en 300 ml de metanol y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Rendimiento: 21,2 g.

EM (ESI) m/z: 157,1 [M+H]⁺

20 ^1H -RMN (CDCl_3): δ [ppm] 3,7 (s, 3H), 3,4 (s, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,1-2,25 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 1H), 1,8-1,9 (m, 1H).

a.1.2: 2-terc-Butil-4-hidroxi-6-ciclobutil-pirimidina

Se disolvieron/suspendieron 9,2 g de cloruro de terc-butil-amidinio (67,3 mmol, Maybridge) y 12,6 g de 2-ciclobutanoil-acetato de metilo (80,7 mmol) en 100 ml de metanol. Se añadieron en porciones 14,5 g de metanolato de sodio (268,4 mmol) a la disolución a 10°C. Entonces se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente la mitad del volumen y se filtró. Se extrajo el filtrado con agua y diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró hasta sequedad. Se agitó el residuo con acetona y se recogió el precipitado por filtración. Rendimiento: 11,9 g (85,7%).

EM (ESI) m/z: 207,2 [M+H]⁺

30 a.1.3: 2-terc-Butil-4-cloro-6-ciclobutil-pirimidina

Se disolvieron 9,9 g de terc-butil-4-hidroxi-6-ciclobutil-pirimidina (48 mmol) en 80 ml de tolueno y 1 ml de dimetilformamida. Se añadieron gota a gota 10,7 ml de POCl_3 (114,8 mmol) a 10°C. Se continuó la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró hasta sequedad para dar 10,8 g de un aceite amarillento (cuant.).

a.1.4: 2-terc-Butil-4-(piperazin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidina

Se disolvieron 24,8 g de piperazina (287,9 mmol) en 350 ml de etanol y se calentaron a reflujo. Se añadieron gota a gota a la disolución 24,9 g de 2-terc-butil-4-cloro-6-ciclobutil-pirimidina (48,06 mmol) disueltos en 50 ml de etanol. Se sometió la disolución a reflujo durante 3 horas adicionales, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido cítrico al 5% (ac.) y se ajustó la fase acuosa a pH alcalino con NaOH 2 N. Volvió a extraerse la fase acuosa alcalina con acetato de etilo y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad para producir 8,6 g (65,2%) del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 275,2 [M+H]⁺

45 ^1H -RMN (CDCl_3): δ [ppm] 6,1 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 2,9 (m, 4H), 2,3 (m, 4H), 1,8-2,1 (m, 3H), 1,3 (s, 9H)

a.1.5: 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina

5 Se disolvieron 3,5 g de 2-terc-butil-4-(piperazin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidina (12,75 mmol), 2,3 g de 1-bromo-3-cloro-propano (14,6 mmol) y 2,8 ml de trietilamina (20,1 mmol) en 70 ml de dimetilformamida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y durante otras 3 horas a 40°C. Entonces se extrajo la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Entonces se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano como eluyente) para producir 3,0 g (67%) del compuesto del título.

a.2 Se obtuvo 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-(1-metilciclopropil)-pirimidina por analogía con el método descrito en a.1: EM (ESI) m/z: 351,2 [M+H]⁺

10 a.3 Se obtuvo 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-n-propilpirimidina por analogía con el método descrito en a.1: EM (ESI) m/z: 339,2 [M+H]⁺

a.4 Se obtuvo 2-terc-butil-6-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-pirimidina por analogía con el método descrito en a.1: EM (ESI) m/z: 353,3 [M+H]⁺

15 a.5 Se obtuvo 2-terc-butil-6-trifluorometil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-pirimidina por analogía con el método descrito en a.1.

b. Preparación de 3-mercapto-4-metil-triazoles III

b.1 4-Metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol

20 Se añadieron en porciones 62,4 g de N,N'-carbonildiimidazol (0,385 mol) en el plazo de 10 min. a una mezcla de 22 g de ácido acético (0,366 mol) y 300 ml de dimetilformamida. La temperatura se elevó desde 22°C hasta aproximadamente 26°C. Después de completarse la adición, se continuó la agitación durante 30 min. Luego se añadieron 38,5 g de 4-metil-3-tiosemicarbazida (0,366 mol) y 100 ml de piridina. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C y se agitó durante 4 horas a esta temperatura. Se continuó la agitación durante 14 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trató el residuo con 200 ml de isopropanol y 150 ml de acetato de etilo y volvió a disolverse a 80°C. La cristalización del producto comenzó durante el enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml de isopropanol y se agitó la suspensión obtenida durante 1 hora a temperatura ambiente. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó dos veces con 75 ml de isopropanol cada vez y se secó a vacío a 40°C para producir 20,4 g del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 130,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 13,4 (s, ancho, 1H), 3,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H)

30 b.2. 4-Metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol

35 Se disolvieron 5 g de ácido metoxi-acético (55,5 mmol) en 70 ml de dimetilformamida. Se añadieron en porciones 11,73 g de 1,1'-carbonildiimidazol (72,3 mmol) en el plazo de 10 min. Después de 30 min. a temperatura ambiente se añadieron 23 ml de piridina. Luego se añadieron 5,84 g de 4-metil-3-tiosemicarbazida (55,5 mmol) y se agitó la disolución obtenida a temperatura ambiente durante la noche, y durante 3 horas adicionales a 100°C. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en 70 ml de disolución de cloruro de sodio acuosa saturada y 30 ml de agua. Se extrajo la fase acuosa seis veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente hasta sequedad para producir 17 g del compuesto del título bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo, obteniendo así 7,1 g del compuesto del título purificado

40 EM (ESI) m/z: 160,1 [M+H]⁺

b.3 Se obtuvo 5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol por analogía con el método b.2: EM (ESI) m/z: 144,1 [M+H]⁺

b.4 Se adquirió 4-metil-5-(4-fluorofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Chembridge Corporation.

b.5 Se obtuvo 5-ciclobutil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol por analogía con el método b.2: EM (ESI) m/z: 170,1 [M+H]⁺

b.6 Se adquirió 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Aldrich.

45 b.7 Se adquirió 4-metil-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Chembridge Corporation.

b.8 Se obtuvo 5-ciclopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol por analogía con el método b.2: EM (ESI) m/z: 156,1 [M+H]⁺

b.9 Se adquirió 4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Acros.

b.10 Se obtuvo 4-metil-5-(1-metilpirrol-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol por analogía con el método b.2.

5 c: Preparación de compuestos II

c.1 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina

10 Se disolvieron 0,8 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (2,28 mmol), 0,29 g de 4-metil-3-mercapto-1,2,4-triazol (2,52 mmol), 0,15 g de hidróxido de litio y una punta de una espátula de yoduro de potasio en 20 ml de dimetilformamida. Se agitó la mezcla durante 14 horas a temperatura ambiente y luego se extrajo con agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano-metanol (2-10%)) para producir un residuo aceitoso que se precipitó con acetonitrilo produciendo así 0,46 g del compuesto del título (47%).

EM (ESI) m/z: 430,5 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8,1 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 3,15 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,25 (m, 4H), 2,0 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,3 (s, 9H).

c.2 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina

20 Se agitaron 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-terc-butil-pirimidina (2,83 mmol), 0,4 g de 4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3,09 mmol), 0,2 g de hidróxido de litio (8,35 mmol) y una punta de espátula de yoduro de potasio en 20 ml de dimetilformamida durante 2 horas a 80°C. Después de la adición de agua y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y evaporación del disolvente, se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (1-6%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente.

25 Se disolvió el residuo en isopropanol y se añadió una disolución de HCl en isopropanol. Con la adición de diisopropil éter, el producto formó una masa aceitosa. Se decantó el disolvente y se evaporó el aceite restante hasta sequedad para producir 0,6 g (41%) del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 446,3 [M+H]⁺

30 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 12,0 (s, 1H, ancho), 6,8 (s, 1H, ancho), 4,7 (m, 2H, ancho), 3,4-3,7 (m, 4H, muy ancho), 3,6 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,0-3,4 (m, 2H, muy ancho), 2,6 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 1,4 (s, 18H, ancho)

c.3 Trifluoroacetato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclopentil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

35 Se disolvieron 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (2,74 mmol) y 0,55 g de 4-metil-5-ciclopentil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3,0 mmol) en 10 ml de n-butanol. Después de la adición de 0,197 g de hidróxido de litio (8,22 mmol) y 0,205 g de yoduro de sodio (1,37 mmol), se calentó la mezcla de reacción hasta 79°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, se filtró la disolución y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se repartió el residuo entre 30 ml de acetato de etilo, 20 ml de agua y 20 ml de disolución saturada acuosa de cloruro de sodio. Volvió a extraerse la fase acuosa extraer dos veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa en una columna C18-Symmetry (Waters). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se liofilizaron para producir 0,25 g del compuesto del título.

40

EM (ESI) m/z: 512,3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 7,05 (s, 1H), 3,75 (m, ancho, 4H), 3,5 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,3 (s, 9H)

45 c.4 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-difluorometil-pirimidina

Se disolvieron 0,6 g de 4-metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3,77 mmol), 0,09 g de hidróxido de litio (3,77 mmol) y 0,28 g de yoduro de sodio (1,88 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. En el plazo de 2 horas, se añadió a 70°C una disolución de 1,31 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-difluorometil-pirimidina (3,77 mmol) en 5 ml de dimetilformamida. Se continuó la agitación durante 1 hora a 80°C. Después del enfriamiento, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo aceitoso restante entre 30 ml de acetato de etilo, 15 ml de agua y 15 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Volvió a extraerse la fase acuosa dos veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando en sucesión diclorometano-acetato de etilo 1:1, acetato de etilo y acetato de etilo-metanol 5:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto, se evaporaron los disolventes y volvió a disolverse el residuo en 15 ml de acetato de etilo. Se añadió una disolución 4 N de HCl en dietil éter para precipitar la sal de clorhidrato. Se decantó la disolución y se secó el residuo.

Rendimiento: 0,55 g.

EM (ESI) m/z: 470,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,95 (s, 1H, ancho), 9,8 (s, 3H, ancho), 7,0 (s, 1H), 6,8 (t, 1H, CHF₂), 4,7 (s, 2H), 4,6 (m, 2H, ancho), 3,45-3,7 (m, 4H, ancho), 3,6 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,95-3,2 (m, 2H, ancho), 2,2 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 1,2 (m, 1H)

c.5 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina

Se agitaron 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-terc-butil-pirimidina (2,83 mmol), 0,35 g de 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3,04 mmol), 0,2 g de hidróxido de litio (8,35 mmol) y una punta de espátula de yoduro de potasio durante 72 horas en 20 ml de dimetilformamida. Se añadieron agua y acetato de etilo y se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. Se sometió el residuo a una cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2-10%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto, se evaporó el disolvente y volvió a disolverse el residuo en isopropanol. Se trató la disolución con HCl/isopropanol. Se añadió diisopropil éter mediante lo cual se formó un precipitado aceitoso. Se decantó el disolvente y se evaporó el aceite restante hasta sequedad para producir 1,1 g (77%) del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 432,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 12,5 (s, 1H, ancho), 12,1 (s, 1H, ancho), 9,65 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,0 (m, ancho, 1H), 4,7 (m, ancho, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,65 (m, ancho, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,45 (m, 18H).

c.6 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-difluorometil-pirimidina

Se disolvieron 0,5 g de 4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2,73 mmol), 0,07 g de hidróxido de litio (2,73 mmol) y 0,2 g de yoduro de sodio (1,36 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. En el plazo de 1 hora, se añadió a 70°C una disolución de 0,95 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-difluorometil-pirimidina (2,73 mmol) en 4 ml de dimetilformamida. Se continuó la agitación durante 3 horas a 70°C. Después del enfriamiento, se evaporó el disolvente y se repartió el residuo aceitoso restante entre 30 ml de acetato de etilo, 15 ml de agua más 10 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Volvió a extraerse la fase acuosa dos veces con 15 ml de acetato de etilo cada vez y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo. Se combinaron las fracciones que contenían el producto, se evaporó el disolvente y volvió a disolverse el residuo en 20 ml de acetato de etilo. Se añadió una disolución 1 N de HCl en dietil éter para precipitar el compuesto del título como la sal de clorhidrato. Se evaporó la disolución con cuidado hasta sequedad para producir 0,64 g del compuesto del título como un material cristalino blanco.

EM (ESI) m/z: 494,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ 11,8 (s, 1H, ancho), 7,1 (s, 1H), 6,7-7,0 (t, 1H, CHF₂), 3,7 (s, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

c.7 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-difluorometil-pirimidina

Se agitaron 1,0 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-difluorometil-pirimidina (2,88 mmol), 0,5 g de 4-metil-5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2,92 mmol), 0,17 g de hidróxido de litio (7,1 mmol) y una punta de espátula

- de yoduro de potasio en 30 ml de dimetilformamida durante 14 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y evaporación del disolvente, se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en isopropanol y se añadió una disolución de HCl en isopropanol. Se recogió el precipitado así formado y se secó exhaustivamente para producir 0,6 g (37,5%) del compuesto del título.
- 5 EM (ESI) m/z: 482,4 [M+H]⁺
- ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 7,0 (s, 1H), 6,8 (t, 1H, CHF₂), 4,6 (m, ancho, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,55 (m, ancho, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,3 (s, 9H).
- 10 Se prepararon los compuestos II de los ejemplos c.8 a c.29 de una manera similar a la descrita en los ejemplos c.1 a c.7:
- c.8 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina
- 15 La reacción de 0,5 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-terc-butil-pirimidina (1,42 mmol) y 0,28 g de 4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (1,53 mmol) produjo 0,35 g (43%) del compuesto del título como un sólido blanco.
- EM (ESI) m/z: 500,3 [M+H]⁺
- ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 12,5 (s, 1H, ancho), 12,1 (s, 1H, ancho), 6,9 (s, 1H), 4,7 (m, 2H, ancho), 3,85 (m, ancho, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,45 (m, 18H).
- 20 c.9 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina
- La reacción de 0,5 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-terc-butil-pirimidina (1,42 mmol) con 0,22 g de 4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (1,42 mmol) produjo 0,32 g del compuesto del título.
- EM (ESI) m/z: 472,4 [M+H]⁺
- 25 c.10 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina
- La reacción de 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-propil-pirimidina (2,95 mmol) con 0,42 g de 4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3,25 mmol) produjo 0,5 g (33,6%) del compuesto del título como un sólido.
- EM (ESI) m/z: 432,2 [M+H]⁺
- 30 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,4 (s, 1H, ancho), 12,1 (s, 1H, ancho), 7,15 (s, 1H), 5,0 (m, ancho, 1H), 4,5 (s, ancho, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,7 (m, ancho, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,25 (m, ancho, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (m, 3H)
- c.11 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina
- 35 La reacción de 0,3 g de 4-metil-5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2,09 mmol) con 0,71 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-propil-pirimidina (2,09 mmol) produjo 0,63 g del compuesto del título.
- EM (ESI) m/z: 446,3 [M+H]⁺
- 40 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,25 (s, 1H, ancho), 12,1 (s, 1H, ancho), 7,15 (s, 1H), 5,0 (m, 1H, ancho), 4,4 (m, 1H, ancho), 3,0-4,0 (m, ancho, 6H), 3,6 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (m, 3H), 0,95 (m, 3H)
- c.12 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

ES 2 417 488 T3

Se hicieron reaccionar 0,35 g de 4-metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2,19 mmol) con 0,75 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-propil-pirimidina (2,19 mmol) para producir 0,79 g del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 462,3 [M+H]⁺

5 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,4 (s, 1H, ancho), 12,1 (s, 1H, ancho), 7,9 (s, ancho, 2H), 7,2 (s, 1H), 5,0 (m, 1H, ancho), 4,7 (s, 3H), 4,5 (m, 1H, ancho), 3,85 (m, 1H), 3,9-3,5 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,1-3,45 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,95 (m, 3H)

c.13 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

10 Se hizo reaccionar 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (2,74 mmol) con 0,55 g de 4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3 mmol) para producir 0,7 g (43,7%) del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 512,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,7 (s, 1H, ancho), 7,25 (s, 1H), 4,55 (m, ancho, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,3 (s, 9H)

15 c.14 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

Se hicieron reaccionar 3 g de 4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (23,22 mmol) con 8,47 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (23,22 mmol) para producir 8,7 g del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 458,4 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,9 (s, 1H, ancho), 7,2 (s, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 7H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 1,3 (s, 9H)

c.15 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

25 Se hicieron reaccionar 1,5 g de 4-metil-5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (10,75 mmol) con 3,92 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (10,75 mmol) para producir 3,0 g del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 472,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,9 (s, 1H, ancho), 7,25 (s, 1H), 4,4-5,0 (m, 2H, ancho), 3,25-3,75 (m, ancho, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 12H).

30 c.16 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

Se hicieron reaccionar 1,5 g de 4-metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (9,42 mmol) con 3,44 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (9,42 mmol) para producir 3,1 g del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 488,3 [M+H]⁺

35 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,4 (s, 1H, ancho), 12,1 (s, 1H, ancho), 7,9 (s, ancho, 2H), 7,2 (s, 1H), 5,0 (m, 1H, ancho), 4,7 (s, 3H), 4,5 (m, 1H, ancho), 3,85 (m, 1H), 3,9-3,5 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,1-3,45 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,95 (m, 3H)

c.17 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

40 Se hicieron reaccionar 0,53 g de 4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3 mmol) con 1,09 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina para producir 0,77 g del compuesto del título como un sólido.

Punto de fusión: 182-184°C

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6,6 (s, 1H), 3,75 (m, 4H, ancho), 3,6 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,6 (m, ancho, 6H), 2,0 (m, ancho, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,3 (s, 9H), 1,1 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)

c.18 Acetato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

5 Se hizo reaccionar 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (2,74 mmol) con 0,46 g de 4-metil-5-ciclobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2,74 mmol) para producir después de la liofilización 0,12 g del producto.

EM (ESI) m/z: 498,2 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 7,05 (s, 1H), 3,75 (m, ancho, 4H), 3,4 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,35 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

c.19 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-etil-pirimidina

Se hizo reaccionar 1 g de 4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (6,44 mmol) con 2,09 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-etil-pirimidina (6,44 mmol) para producir 1,2 g del compuesto del título.

15 EM (ESI) m/z: 444,4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,35 (s, 1H, ancho), 12,1 (s, 1H, ancho), 7,15 (s, 1H), 5,0 (m, 1H, muy ancho), 4,5 (m, 1H, muy ancho), 3,05-4,0 (varios m, muy ancho, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,2-1,35 (m, 7H)

20 c.20 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-difluorometil-pirimidina

Se hicieron reaccionar 0,488 g de 4-metil-5-ciclobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2,88 mmol) con 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-difluorometil-pirimidina (2,88 mmol) para producir 0,44 g del producto como un sólido blanco después del secado.

EM (ESI) m/z: 480,4 [M+H]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,8 (s, ancho, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (t, 1H, CHF₂), 4,6 (m, ancho, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,55 (m, ancho, 4H), 3,5 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,35-2,55 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,3 (s, 9H)

c.21 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-difluorometil-pirimidina

30 Se hicieron reaccionar 0,67 g de 4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (4,32 mmol) con 1,5 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-difluorometil-pirimidina (4,32 mmol) para producir 0,45 g del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 466,4 [M+H]⁺

35 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,95 (s, 1H, ancho), 9,8 (s, 3H, ancho), 7,0 (s, 1H), 6,8 (t, 1H, CHF₂), 4,7 (s, 2H), 4,6 (m, 2H, ancho), 3,45-3,7 (m, 3H, ancho), 3,6 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,95-3,2 (m, 2H, ancho), 2,2 (m, 2H), 2,0 (s, 1H), 1,3 (s, 9H), 1,2 (m, 1H)

c.22 Fumarato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

La reacción de 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-propil-pirimidina (2,95 mmol) con 0,37 g de 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3,21 mmol) produjo 0,33 g (21%) del compuesto del título como un sólido.

EM (ESI) m/z: 418,1 [M+H]⁺

40 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8,6 (s, 1H), 6,65 (s, 2H, fumarato), 6,45 (s, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,6 (m, 6H), 2,45 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,9 (m, 3H)

c.23 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

Se hizo reaccionar 1 g de 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (8,7 mmol) con 3,2 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (8,7 mmol) para producir 2,1 g del compuesto del título como un sólido.

5 Punto de fusión: 92-95°C

EM (ESI) m/z: 444 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,15 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,75 (m, ancho, 4), 3,6 (s, 3H), 2,55 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 1,35 (s, 9H)

10 c.24 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-difluorometil-pirimidina

Se hicieron reaccionar 0,33 g de 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2,88 mmol) con 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-difluorometil-pirimidina (2,88 mmol) para producir 0,444 g del producto como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 426,4 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,9 (s, ancho, 1H), 9,6 (s, 1H), 7,65 (s, ancho, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,8 (t, 1H, CHF₂), 4,65 (m, ancho, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,6 (m, ancho, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

c.25 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

20 La reacción de 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-propil-pirimidina (2,95 mmol) con 0,6 g de 4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3,28 mmol), produjo 0,3 g (18%) del compuesto del título como sal de clorhidrato cristalina.

EM (ESI) m/z: 486,2 [M+H]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,3 (s, 1H, ancho), 12,1 (s, 1H, ancho), 7,15 (s, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,95 (m, 3H)

c.26 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

Se hicieron reaccionar 0,5 g de 4-metil-5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (3,18 mmol) con 1,16 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (3,18 mmol) para producir 1,1 g del compuesto del título.

30 EM (ESI) m/z: 486,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,6 (s, 1H, ancho), 7,2 (s, 1H), 4,1 (m, 2H, ancho), 3,7 (s, 3H), 3,6 (m, 4H, ancho), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4 (d, 6H), 1,3 (s, 9H)

c.27 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

35 Se hicieron reaccionar 0,5 g de 4-metil-5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2,92 mmol) con 1,07 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (2,92 mmol) para producir 1,05 g del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 500,3 [M+H]⁺

c.28 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-etil-pirimidina

40 Se hicieron reaccionar 0,36 g de 4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (1,96 mmol) con 0,64 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-etil-pirimidina (1,96 mmol) para producir 500 mg del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 472,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,1 (s, ancho, 1H), 11,95 (s, ancho, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,9 (m, ancho, 1H), 4,45 (m, ancho, 1H), 3,75 (m, ancho, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,6 (m, ancho, 3H), 3,4 (m, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,15 (m, ancho, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,3 (m, 3H)

- 5 c.29 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-difluorometil-pirimidina

Se hicieron reaccionar 0,619 g de 4-metil-5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (4,32 mmol) con 1,5 g de 2-terc-butil-4-{4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il}-6-difluorometil-pirimidina (4,32 mmol) para producir 0,5 g del compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 454,2 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,95 (s, 1H, ancho), 10,2 (s, 1H, ancho), 7,1 (s, 1H), 6,8 (t, 1H, CHF₂), 4,65 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 4H, ancho), 3,45 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,95-3,2 (m, 4H, ancho), 2,2 (m, 2H), 1,25-1,4 (m, 12H)

Los compuestos II de los ejemplos c.30 a c.38 pueden obtenerse por analogía con los métodos descritos en los ejemplos c.1 o c.2:

- 15 c.30 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-(1-metilciclopropil)-pirimidina

c.31 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-(4-fluorofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

c.32 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

- 20 c.33 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-(1-metilpirrol-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

c.34 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina

- 25 c.35 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina

c.36 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina

c.37 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-(1-metilpirrol-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina

- 30 c.38 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-isopropil-pirimidina

c.39 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

ESI-EM: 444,25 [M+H]⁺

- 35 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,7 (s, ancho, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,45-3,7 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 4H), 3,0-3,1 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 1,05 (m, 2H).

c.40 Clorhidrato de 2,6-di-terc-butil-4-{4-[3-(2-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

ESI-EM: 432,25 [M+H]⁺

- 40 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 12,5 (s, ancho, 1H), 12,15 (s, ancho, 1H), 8,0 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 5,0 (m, ancho, 1H), 4,7 (m, ancho, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,6-3,9 (varios m, ancho, 4H), 3,3 (m, 2H), 3,1-3,3 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 18H).

c.41 2,6-Di-terc-butil-4-{4-[3-(1H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

ESI-EM: 418,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 7,9 (s, 1H), 6,3 (s, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 6H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

5 c.42 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopentil-pirimidina

ESI-EM: 444,25 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,1 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 1H), 2,45-2,6 (m, 6H), 1,9-2,1 (m, 4H), 1,7-1,85 (m, 4H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

c.43 2,6-Di-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

10 ESI-EM: 432,25 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 7,95 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,6-3,7 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 2H), 2,5 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

c.44 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

ESI-EM: 418,5 [M+H]⁺.

15 II. Preparación de los compuestos I

EJEMPLO 1:

2,4-Di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

20 Se disolvieron 10 g de 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (18,01 mmol) en 300 ml de agua. A temperatura ambiente, se añadieron 9 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N (18,01 mmol). Se enfrió la disolución hasta 5°C y se añadieron en porciones 5,54 g (9,0 mmol) de oxona. Después de consumirse el material de partida, se aisló el producto de reacción bruto y se sometió a una cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo, acetato de etilo-metanol de 15:1 a 8:1. Se aislaron 1,16 g de 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (ejemplo 4) y 6,5 g de 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina. Se disolvió este último producto en 10 ml de n-hexano y se cristalizó durante la noche en el refrigerador para producir 5,6 g del producto deseado.

25

ESI-EM: 462,3 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6,25 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 6H), 2,45-2,65 (m, 9H), 2,0-2,2 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,3 (s, 9H).

EJEMPLO 2:

30 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se obtuvieron 38 mg como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 462,3 [M+H]⁺

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

35 **EJEMPLO 3:**

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se obtuvieron 550 mg como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 446,3 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,25 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 6H), 3,4 (m, 1H), 2,45-2,6 (m, 6H), 2,25 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,95-2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

EJEMPLO 4:

5 2,4-Di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se obtuvieron 1,16 g a partir de la cromatografía en gel de sílice del ejemplo 1.

ESI-EM: 478,3 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6,25 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,45-2,65 (m, 9H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,2-1,4 (18H).

10 **EJEMPLO 5:**

Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se obtuvieron 200 mg como se describió para el ejemplo 1. Se formó la sal de clorhidrato mediante la adición de HCl/dietil éter y evaporación cuidadosa del disolvente.

ESI-EM: 462,5 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] 14,3 (s, ancho, 1H), 12,1 (s, ancho, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,05 (m, ancho, 1H), 4,5 (m, ancho, 1H), 3,85 (m, ancho, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,5-3,75 (m, 5H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (9H), 1,3 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 6:

2-terc-Butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-(1-metil-ciclopropil)-pirimidina

20 Se obtuvieron 144 mg como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 460,4 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6,3 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 6H), 2,45-2,65 (m, 9H), 2,0-2,2 (m, 2H), 1,4 (s, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 0,7 (m, 2H).

EJEMPLO 7:

25 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

Se obtuvieron 360 mg como se describió para el ejemplo 1. Se formó la sal de clorhidrato mediante la adición de HCl/dietil éter y evaporación cuidadosa del disolvente.

ESI-EM: 474,1 [M+H]⁺

30 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,8 (s, muy ancho, 1H), 7,2 (s, 1H), 4,7 (m, muy ancho, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,45-3,7 (m, ancho, 6H), 3,25 (m, ancho, 2H), 3,1 (m, ancho, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

EJEMPLO 8:

Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se obtuvieron 100 mg como se describió para el ejemplo 1. Se formó la sal de clorhidrato mediante la adición de HCl/dietil éter y evaporación cuidadosa del disolvente.

35 ESI-EM: 448,5 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,15 (s, muy ancho, 1H), 12,05 (s, muy ancho, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,0 (m, ancho, 1H), 4,2-4,7 (m, ancho, 1H), 3,85 (m, ancho, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,45-3,75 (m, ancho, 5H), 3,3 (m, ancho, 2H), 3,2 (m, ancho, 2H), 2,9 (m, ancho, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 9:

5 2,4-Di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se obtuvieron 30 mg como se describió para el ejemplo 1.

EJEMPLO 10:

2-terc-Butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-(1-metil-ciclopropil)-pirimidina

Se obtuvieron 24 mg como se describió para el ejemplo 1.

10 ESI-EM: 476,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 11:

2-terc-Butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

Se obtuvieron 21,9 mg como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 490,1 [M+H]⁺

15 **EJEMPLO 12:**

2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se obtuvieron 19,3 mg como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 478,5 [M+H]⁺

EJEMPLO 13:

20 Enantiómero n.º 1 de 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se realizó la separación quiral de 100 mg de mezcla racémica de 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (ejemplo 1) (0,5 µg/ml) en una columna Chiracel OD utilizando como eluyente una mezcla que contenía n-hexano/etanol/ácido trifluoroacético (8:2:0,01) para producir 16 mg del enantiómero 1 y 28 mg del enantiómero 2 (ejemplo 14).

25 **EJEMPLO 14:**

Enantiómero n.º 2 de 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se obtuvieron 28 mg del enantiómero 2 a partir de la separación quiral de 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (ejemplo 1) como se describió anteriormente.

EJEMPLO 15:

30 2-terc-Butil-4-{4-[3-[5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

Se obtuvieron 1,3 g como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 554,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 7,65 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,7 (m, 6H), 2,6 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

EJEMPLO 16:

Clorhidrato de 2-terc-butil-4-(4-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil]-propil}-piperazin-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

5 Se obtuvieron 166 mg como se describió para el ejemplo 1. Se formó la sal de clorhidrato mediante la adición de HCl/dietil éter y evaporación cuidadosa del disolvente.

ESI-EM: 570,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11,5 (s, muy ancho, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 4,65 (m, muy ancho, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,5-3,6 (m, ancho, 4H), 3,25 (m, ancho, 2H), 3,1 (m, ancho, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

EJEMPLO 17:

10 2,4-Di-terc-butil-6-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 464,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,2 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,5-2,6 (varios m, 6H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,3 (s, 9H).

15 **EJEMPLO 18:**

2,4-Di-terc-butil-6-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 448,2 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,2 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,55-3,7 (m, 6H), 2,6 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,3 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

EJEMPLO 19:

Clorhidrato de 2-terc-butil-4-(4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il)-6-trifluorometil-pirimidina

Se adquirió 1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Prosyntest, Estonia.

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

25 ESI-EM: 476,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] 11,65 (s, ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 4,35-4,85 (varios m, ancho, 3H), 4,0 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,0-3,15 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

EJEMPLO 20:

Clorhidrato de 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

30 Se adquirió 2-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-tiol.

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 464,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] 12,1 (s, ancho, 1H), 8,3 (s, 1H), 6,8 (s, ancho, 1H), 4,25-5,1 (varios m, ancho, 4H), 4,2 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 3,45-3,8 (varios m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (m, ancho, 2H), 2,2-2,3 (m, 2H), 1,4 (s, ancho, 18H).

EJEMPLO 21:

Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

Se adquirió 1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Prosyntest, Estonia.

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

5 ESI-EM: 460,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] 11,55 (s, ancho, 1H), 8,8 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 4,5-5,0 (varios m, ancho, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,4-3,6 (varios m, 4H), 3,3 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

EJEMPLO 22:

2,4-Di-terc-butil-6-{4-[3-(1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

10 Se adquirió 1H-[1,2,4]triazol-3-tiol.

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 450,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] 8,9 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,5 (m, 2H), 2,4 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,2-1,35 (2s, 18H).

15 **EJEMPLO 23:**

2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-isopropil-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 450,2 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] 8,85 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,3 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,4 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 1,2 (d, 6H).

EJEMPLO 24:

2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopentil-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 476,3 [M+H]⁺

25 ¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,2 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,45-2,6 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

EJEMPLO 25:

2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopentil-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

30 ESI-EM: 460,14 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,2 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,6 (m, 6H), 2,95 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,45-2,6 (m, 5H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,3 (s, 9H).

EJEMPLO 26:

2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 450,2 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,2 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 4H), 2,45-2,6 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 27:

2,6-Di-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se adquirió 1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Prosyntest, Estonia.

- 10 Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 464,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,2 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,4-3,5 (m, 2H), 2,4-2,55 (m, 6H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

EJEMPLO 28:

- 15 Clorhidrato de 2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se adquirió 1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Prosyntest, Estonia.

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 434,2 [M+H]⁺

- 20 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14,3 (s, ancho, 1H), 12,1 (s, ancho, 1H), 8,8 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,0 (m, ancho, 1H), 4,5 (m, ancho, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,05-3,9 (varios m, ancho, 10H), 2,9-3,0 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,9-1,0 (m, 3H).

EJEMPLO 29:

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

- 25 ESI-EM: 450,5 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8,2 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,4-3,5 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 8H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 0,9-1,0 (t, 3H).

EJEMPLO 30:

Clorhidrato de 2,6-di-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

- 30 Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8,8 (s, 1H), 6,75 (s, ancho, 1H), 4,65 (m, ancho, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,5-3,9 (varios m, ancho, 8H), 3,2-3,35 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,2-1,5 (ancho, 18H).

EJEMPLO 31:

2-terc-Butil-6-{4-[3-(1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-propil]-piperazin-1-il}-6-(1-metil)ciclopropil-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

EJEMPLO 32:

(S)-2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

5 ESI-EM: 434,25 [M+H]⁺

EJEMPLO 33:

(R)-2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina

Se obtuvo el compuesto del título como se describió para el ejemplo 1.

ESI-EM: 434,25 [M+H]⁺

10 Los compuestos de los ejemplos 34 a 164 dados en las tablas 1, 2, 3 ó 4 se prepararon o pueden prepararse por analogía con los métodos descritos en los ejemplos anteriores.

Tabla 1: Compuestos de fórmula I, en la que Ar es Ar-1.

Ejemplo	R ¹	X	R ²
34	ciclopropilo	SO	trifluorometilo
35	ciclopropilo	SO ₂	trifluorometilo
36	ciclobutilo	SO	trifluorometilo
37	ciclobutilo	SO ₂	trifluorometilo
38	fenilo	SO	trifluorometilo
39	fenilo	SO ₂	trifluorometilo
40	metoximetilo	SO	trifluorometilo
41	metoximetilo	SO ₂	trifluorometilo

(continuación)

Ejemplo	R ¹	X	R ²
42	trifluorometilo	SO	Trifluorometilo
43	trifluorometilo	SO ₂	trifluorometilo
44	N-metil-pirrol-2-ilo	SO	trifluorometilo
45	N-metil-pirrol-2-ilo	SO ₂	trifluorometilo
46	ciclopropilo	SO	terc-butilo
47	ciclopropilo	SO ₂	terc-butilo
48	ciclobutilo	SO	terc-butilo
49	ciclobutilo	SO ₂	terc-butilo
50	fenilo	SO	terc-butilo
51	fenilo	SO ₂	terc-butilo
52	metoximetilo	SO	terc-butilo
53	metoximetilo	SO ₂	terc-butilo
54	trifluorometilo	SO	terc-butilo
55	trifluorometilo	SO ₂	terc-butilo
56	N-metil-pirrol-2-ilo	SO	terc-butilo
57	N-metil-pirrol-2-ilo	SO ₂	terc-butilo
58	etilo	SO	trifluorometilo
59	etilo	SO ₂	trifluorometilo
60	H	(S)-SO	trifluorometilo
61	H	(S)-SO	propilo
62	H	(S)-SO	isopropilo
63	H	(S)-SO	difluorometilo
64	H	(S)-SO	ciclobutilo
65	H	(S)-SO	ciclopentilo
66	H	(R)-SO	trifluorometilo
67	H	(R)-SO	propilo
68	H	(R)-SO	isopropilo

(continuación)

Ejemplo	R ¹	X	R ²
69	H	(R)-SO	Difluorometilo
70	H	(R)-SO	ciclobutilo
71	H	(R)-SO	ciclopentilo
72	H	SO ₂	trifluorometilo
73	H	SO ₂	propilo
74	H	SO ₂	difluorometilo
75	H	SO ₂	ciclobutilo
76	H	(S)-SO	trifluorometilo
77	H	(S)-SO	difluorometilo
78	H	(S)-SO	terc-butilo
79	H	(S)-SO	propilo

Tabla 2: Compuestos de fórmula I, en la que Ar es Ar-2 y R^{1a} es H.

Ejemplo	R ¹	X	R ²
80	H	(S)-SO	ciclobutilo
81	H	(S)-SO	isopropilo
82	H	(R)-SO	trifluorometilo
83	H	(R)-SO	difluorometilo
84	H	(R)-SO	terc-butilo
85	H	(R)-SO	propilo
86	H	(R)-SO	ciclobutilo
87	H	(R)-SO	isopropilo
88	metilo	SO ₂	trifluorometilo
89	metilo	SO ₂	propilo
90	metilo	SO ₂	difluorometilo
91	metilo	SO ₂	ciclobutilo
92	metilo	(S)-SO	trifluorometilo

(continuación)

Ejemplo	R ¹	X	R ²
93	metilo	(S)-SO	Difluorometilo
94	metilo	(S)-SO	terc-butilo
95	metilo	(S)-SO	propilo
96	metilo	(S)-SO	ciclobutilo
97	metilo	(S)-SO	isopropilo
98	metilo	(R)-SO	trifluorometilo
99	metilo	(R)-SO	difluorometilo
100	metilo	(R)-SO	terc-butilo
101	metilo	(R)-SO	propilo
102	metilo	(R)-SO	ciclobutilo
103	metilo	(R)-SO	isopropilo

Tabla 3: Compuestos de fórmula I, en la que Ar es Ar-2 y R^{1a} es metilo.

Ejemplo	R ¹	X	R ²
104	H	SO ₂	difluorometilo
105	H	SO ₂	ciclobutilo
106	H	(S)-SO	trifluorometilo
107	H	(S)-SO	difluorometilo
108	H	(S)-SO	terc-butilo
109	H	(S)-SO	propilo
110	H	(S)-SO	ciclobutilo
111	H	(S)-SO	isopropilo
112	H	(R)-SO	trifluorometilo
113	H	(R)-SO	difluorometilo
114	H	(R)-SO	terc-butilo
115	H	(R)-SO	propilo
116	H	(R)-SO	ciclobutilo

(continuación)

Ejemplo	R ¹	X	R ²
117	H	(R)-SO	Isopropilo
118	metilo	SO ₂	trifluorometilo
119	metilo	SO ₂	propilo
120	metilo	SO ₂	difluorometilo
121	metilo	SO ₂	ciclobutilo
122	metilo	(S)-SO	trifluorometilo
123	metilo	(S)-SO	difluorometilo
124	metilo	(S)-SO	terc-butilo
125	metilo	(S)-SO	propilo
126	metilo	(S)-SO	ciclobutilo
127	metilo	(S)-SO	isopropilo
128	metilo	(R)-SO	trifluorometilo
129	metilo	(R)-SO	difluorometilo
130	metilo	(R)-SO	terc-butilo
131	metilo	(R)-SO	propilo
132	metilo	(R)-SO	ciclobutilo
133	metilo	(R)-SO	isopropilo

Tabla 4: Compuestos de fórmula I, en la que Ar es Ar-3 y R^{1a} es metilo.

Ejemplo	R ¹	X	R ²
134	H	SO ₂	difluorometilo
135	H	SO ₂	trifluorometilo
136	H	SO ₂	ciclobutilo
137	H	(S)-SO	trifluorometilo
138	H	(S)-SO	difluorometilo
139	H	(S)-SO	terc-butilo
140	H	(S)-SO	propilo

(continuación)

Ejemplo	R ¹	X	R ²
141	H	(S)-SO	Ciclobutilo
142	H	(S)-SO	isopropilo
143	H	(R)-SO	trifluorometilo
144	H	(R)-SO	difluorometilo
145	H	(R)-SO	terc-butilo
146	H	(R)-SO	propilo
147	H	(R)-SO	ciclobutilo
148	H	(R)-SO	isopropilo
149	metilo	SO ₂	trifluorometilo
150	metilo	SO ₂	propilo
151	metilo	SO ₂	difluorometilo
152	metilo	SO ₂	ciclobutilo
153	metilo	(S)-SO	trifluorometilo
154	metilo	(S)-SO	difluorometilo
155	metilo	(S)-SO	terc-butilo
156	metilo	(S)-SO	propilo
157	metilo	(S)-SO	ciclobutilo
158	metilo	(S)-SO	isopropilo
159	metilo	(R)-SO	trifluorometilo
160	metilo	(R)-SO	difluorometilo
161	metilo	(R)-SO	terc-butilo
162	metilo	(R)-SO	propilo
163	metilo	(R)-SO	ciclobutilo
164	metilo	(R)-SO	isopropilo

III. Ejemplos de formas de administración galénicas

A) Comprimidos

- 5 Se preparan comprimidos de la siguiente composición mediante compresión en una prensa de comprimidos de la manera habitual:

40 mg de sustancia del ejemplo 4

120 mg de almidón de maíz

13,5 mg de gelatina

45 mg de lactosa

5 2,25 mg de Aerosil® (ácido silícico químicamente puro en dispersión submicroscópicamente fina)

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

B) Comprimidos recubiertos con azúcar

20 mg de sustancia del ejemplo 4

60 mg de composición del núcleo

10 70 mg de composición de sacarificación

La composición del núcleo consiste en 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40. 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 que se han preparado de esta forma se dotan posteriormente de un recubrimiento resistente al jugo gástrico.

15 IV. Investigaciones biológicas

1. Estudios de unión a receptor:

La sustancia que va a someterse a prueba se disolvió o bien en metanol/Chremophor® (BASF-AG) o bien en sulfóxido de dimetilo y luego se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

Receptor de dopamina D₃:

20 La mezcla de ensayo (0,250 ml) estaba compuesta por membranas derivadas de ~10⁶ células HEK-293 que presentaban receptores de dopamina D₃ humanos expresados de manera estable, [¹²⁵I]-yodosulprida 0,1 nM y tampón de incubación (unión total) o, además, sustancia de prueba (curva de inhibición) o espiperona 1 μM (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se empleó por triplicado.

25 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%, quinolona 10 μM y ácido ascórbico al 0,1% (preparado reciente diariamente). Se ajustó el tampón a pH 7,4 con HCl.

Receptor de dopamina D_{2L}:

30 La mezcla de ensayo (1 ml) estaba compuesta por membranas de ~10⁶ células HEK-293 que presentaban receptores de dopamina D_{2L} humanos expresados de manera estable (isoforma larga) y [¹²⁵I]yodoespiperona 0,01 nM y tampón de incubación (unión total) o, además, sustancia de prueba (curva de inhibición) o haloperidol 1 μM (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se empleó 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 tampón a pH 7,4 con HCl.

Medición y análisis:

35 Después de haberse incubado a 25°C durante 60 minutos, se filtraron las mezclas de ensayo a través de un filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B a vacío utilizando un dispositivo de recolección de células. Se transfirieron los filtros a viales de centelleo utilizando un sistema de transferencia de filtro. Después de haberse añadido 4 ml de Ultima Gold® (Packard), se agitaron las muestras durante una hora y luego se contó la radiactividad en un contador beta (Packard, Tricarb 2000 ó 2200CA). Los valores de cpm se convirtieron en dpm utilizando una serie de extinción
40 convencional y el programa que pertenece al instrumento.

Se analizaron las curvas de inhibición por medio de análisis de regresión no lineal iterativo utilizando el sistema de análisis estático (SAE) que es similar al programa "LIGAND" descrito por Munson y Rodbard.

En estas pruebas, los compuestos según la invención muestran afinidades muy buenas para el receptor D₃ (K_i < 10 nM, frecuentemente < 5 nM) y se unen selectivamente al receptor D₃.

5 Los resultados de las pruebas de unión se facilitan en la tabla 2, junto con los resultados obtenidos utilizando dos compuestos de referencia A y B que se consideran representativos de compuestos de triazol descritos previamente. Las afinidades relativas de D₃ y D₂ demuestran la alta selectividad de los compuestos de la invención para el receptor D₃.

10 2. Determinación de la concentración de compuestos en el plasma y el cerebro después de la dosificación de los compuestos en animales.

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

15 Cada rata recibió una dosis de 10 mg/kg (5 ml/kg) por vía oral mediante sonda nasogástrica. A las 0,5, 3 y 8 horas después de la administración del fármaco, se sometieron tres animales a anestesia profunda utilizando isoflurano y se sacrificaron mediante sangrado (punción cardíaca) con anestesia profunda con isoflurano. Se recogerán muestras de sangre con EDTA y tejido de cerebro de cada rata. Después de la recolección, se colocaron inmediatamente las muestras en un baño de hielo, y en el plazo de 2 horas después de la recogida de la muestra, se centrifugó la sangre a aproximadamente 4°C. Se colocaron las muestras de cerebro y plasma resultantes en tubos de vidrio limpios y se almacenaron en un congelador hasta el análisis.

20 Se sometieron las muestras de plasma a ensayo para detectar el compuesto original utilizando procedimientos apropiados de cromatografía de líquidos – espectrometría de masas. Los resultados para los compuestos I se facilitan en las tablas 2 e ilustran las altas concentraciones en el cerebro que pueden alcanzarse con los compuestos de la invención.

25 Tabla 5: Propiedades de compuestos de fórmula I, en la que Ar es Ar-1

Ej. n.º	R ¹	n	R ²	K _i D ₃ [nM]	Selectividad [K _i (D ₂)/K _i (D ₃)]	Nivel en el cerebro [ng/g]
1	metilo	1	terc-butilo (racemato)	19,5	26	1670
2	hidrógeno	2	ciclobutilo	52	14	n.d.
3	hidrógeno	1	ciclobutilo	12	44	n.d.
4	metilo	2	terc-butilo	6,1	34	1920
5	etilo	1	n-propilo	38	37	n.d.
6	metilo	1	1-metilo-ciclopropilo	28,7	20	n.d.
8	metilo	1	n-propilo	56	33	n.d.
9	metilo	2	n-propilo	18,3	45	n.d.
10	metilo	2	1-metilo-ciclopropilo	7,8	37	n.d.
12	etilo	2	n-propilo	12,8	55	n.d.
13	metilo	1	terc-butilo(enantiómero 1)	n.d.	n.d.	n.d.
14	metilo	1	terc-butilo(enantiómero 2)	n.d.	n.d.	n.d.

(continuación)

Ej. n.º	R ¹	n	R ²	K _i D ₃ [nM]	Selectividad [K _i (D ₂)/K _i (D ₃)]	Nivel en el cerebro [ng/g]
15	4-fluorofenilo	1	trifluorometilo	12,6	100	n.d.
16	4-fluorofenilo	2	trifluorometilo	17,7	56	n.d.

Tabla 6: Propiedades de unión de compuestos de fórmula I, ejemplos 17 a 31

Ej. n.º	K _i D ₃ [nM]	Selectividad [K _i (D ₂)/K _i (D ₃)]	Nivel en el cerebro [ng/g]
17	5,95	53	n.d.
18	25	17	n.d.
19	32	17	n.d.
20	26,2	8	n.d.
21	16,6	18	n.d.
22	47,4	19	n.d.
23	59,8	49	n.d.
24	7,5	20	n.d.
25	23,3	30	n.d.
26	44,6	33	n.d.
27	9,7	24	n.d.
28	9,9	158	n.d.
29	20,3	59	n.d.
30	3,5	51	n.d.
31	22,6	37	n.d.
n.d. = no determinado			
Ej.: ejemplo			

- 5 En los estudios de unión a receptor descritos en IV.1 los compuestos II de los ejemplos de referencia c.3, c.4, c.6, c.7, c.12, c.15, c.16, c.17, c.18, c.20, c.21, c.27, c.28 y c.29 mostraron valores K_i D₃ inferiores a 5 nM y selectividades [K_i(D₂)/K_i(D₃)] superiores a 50.

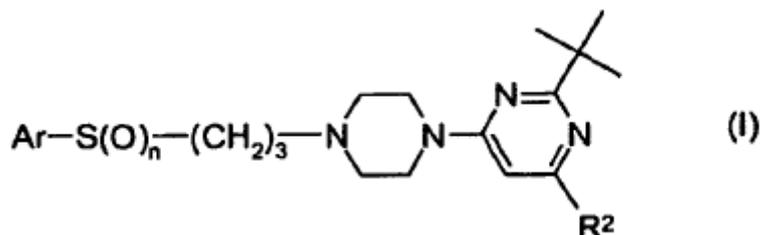
Los niveles en el cerebro determinados para los compuestos c.9, c.16, c.17 y c.19 mediante el método descrito en IV.2 superaron 200 ng/g.

Tabla 7: Propiedades de los compuestos de referencia de la fórmula II

Ej. n.º	D ₃ [nM]	D ₂ /D ₃	Nivel en el cerebro [ng/g]
c.4	1,5	96	290
c.7	1,2	115	n.d.
c.11	1,7	470	840
c.12	2,4	143	780
c.13	1,3	157	n.d.
c.14	1,5	135	n.d.
c.15	2	364	1410
c.16	0,65	237	n.d.
c.17	0,9	293	n.d.
c.18	2,9	134	n.d.
n.d. no determinado			
Ej.: ejemplo			

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de triazol de fórmula I



en la que

n es 1 ó 2,

5 Ar es un radical 1,2,4-triazol unido a C que porta un radical R¹ en el átomo de carbono restante y un radical R^{1a} en uno de los átomos de nitrógeno;

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoximetilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoximetilo C₁-C₄ fluorado, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar fenilo y heteroarilo sustituidos o no sustituidos por 1, 2, 3 ó 4 radicales R^a seleccionados independientemente entre sí de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, CN, NO₂, OR³, NR³R⁴, C(O)NR³R⁴, O-C(O)NR³R⁴, SO₂NR³R⁴, COOR⁵, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, O-C(O)R⁷, COR⁷ o cicloalquilmétilo C₃-C₅, pudiendo portar también fenilo y heteroarilo un grupo fenilo o un radical heteroaromático unido a C, aromático de 5 ó 6 miembros, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales, independientemente entre sí, seleccionados de O, S y N, pudiendo portar al menos dos radicales mencionados 1, 2, 3 ó 4 de los radicales R^a mencionados anteriormente,

15 R^{1a} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado o cicloalquilo C₃-C₆ fluorado,

20 R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ independientemente entre sí son H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con OH, alcoxilo C₁-C₄ o fenilo, haloalquilo C₁-C₄ o fenilo, que puede portar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, NR^{3a}R^{4a}, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ y halógeno, siendo R^{3a} y R^{4a} independientemente entre sí, H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con OH, alcoxilo C₁-C₄ o fenilo, haloalquilo C₁-C₄ o fenilo, que puede portar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, amino, NH(alquilo C₁-C₄) y N(alquilo C₁-C₄)₂, R⁴ también puede ser un radical COR⁸, siendo R⁸ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o fenilo, que puede portar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, NR³R⁴, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ y halógeno, R³ y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros unido a N, que puede comprender un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional como miembro del anillo y que puede portar 1, 2, 3 ó 4 grupos alquilo C₁-C₆,

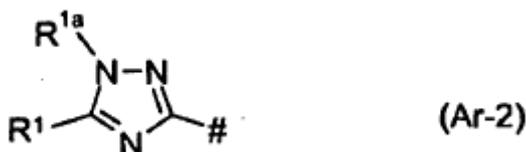
y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de estos compuestos.

30 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es un radical de fórmula Ar-1,



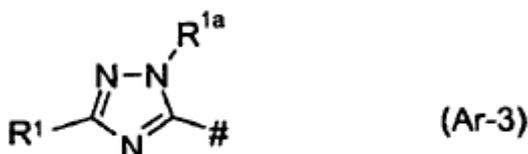
en la que # indica la posición de unión al átomo de azufre del grupo S(O)_n y R¹ es tal como se define en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es un radical de fórmula Ar-2,



en la que # indica la posición de unión al átomo de azufre del grupo S(O)_n y R¹ y R^{1a} son tal como se definen en la reivindicación 1.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es un radical de fórmula Ar-3,



5

en la que # indica la posición de unión al átomo de azufre del grupo S(O)_n y R¹ y R^{1a} son tal como se definen en la reivindicación 1.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, alcoximetilo C₁-C₄ y trifluorometilo

10 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que R¹ es hidrógeno o metilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₃-C₄ o alquilo C₁-C₂ fluorado.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

15 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que R² es terc-butilo.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R¹ es hidrógeno.

11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R¹ es metilo.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que R² se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y difluorometilo.

20 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que R² es trifluorometilo.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹ es hidrógeno.

15. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹ es metilo.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que R² es cicloalquilo C₃-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄ fluorado.

25 17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R¹ es hidrógeno.

18. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R¹ es metilo.

19. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;

- 2-terc-butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;

ES 2 417 488 T3

- 2-terc-butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-etil-4-metil-4H-(1,2,4)triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil}-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-(1-metil-ciclopropil)-pirimidina;
- 5 - 2-terc-butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina;
- 2-di-terc-butil-6-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-(1-metil-ciclopropil)-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina;
- 10 - 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-(4-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil]-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-(4-{3-[5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl]-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina;
- 15 - 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina;
- 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina;
- 20 - 2,4-di-terc-butil-6-{4-[3-(1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-isopropil-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopentil-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopentil-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina;
- 25 - 2,6-di-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina;
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina;
- 2,6-di-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2-terc-butil-6-{4-[3-(1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperazin-1-il}-6-(1-metil)ciclopropil-pirimidina;
- 30 - (S)-2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina;
- (R)-2-terc-butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-propil]-piperazin-1-il}-6-propil-pirimidina;

y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de estos compuestos.

20. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 junto con al menos un portador o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

5 21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en tratar un trastorno médico del sistema nervioso central susceptible al tratamiento con un antagonista del receptor de dopamina D₃ o un agonista de dopamina D₃.

22. Compuesto para su uso según la reivindicación 21, en el que el trastorno médico es esquizofrenia.