



ASATE

QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

09-126013

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** Primidinil-Piperazinas útiles como ligandos
del receptor D₃/D₂

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Ritcher Gedeon Nyrt

DOMICILIO Hungria

74. **APODERADO** Alvaro Correa Ordóñez
C.C. 79.143.366 de Bogotá

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126013- -00000-0000

Fecha: 2009-11-06 16:05:42
Tra. 11 PATENTE I/II
Act 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 94FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: RICHTER GEDEON NYRT

Dirección: Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest, Hungría

Nacionalidad o Domicilio: Hungría

Lugar de Constitución: Hungría

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: BARTÁNE SZÁLAI, Gizella; ÁGAINÉ CSONGOR, Éva; DOMÁNY, György; GYERTYÁN, István; KISS, Béla; LASZY, Judit; SÁGHY, Katalin; SCHMIDT, Éva; FARKAS, Sándor; KOMLÓDI, Zsolt.

Dirección: Avarszállás u. 38, H- 1162 Budapest, Hungría; Rozália u. 35, H-1031 Budapest, Hungría; Fő u. 2/G, H-7695 Obánya, Hungría; Budapesti út 18/13, H- 1161 Budapest, Hungría; Nemeske u. 16/C, H-182 Budapest, Hungría; Madách tér 1, H-2094 Nagykovácsi, Hungría; Ulloi út 60/62., H-1082 Budapest, Hungría; Széher u. 51/B, H-1021 Budapest, Hungría; Olajliget u. 42, H- 1103 Budapest, Hungría; Helsinki út 8., H-1203 Budapest, Hungría.

Nacionalidad o Domicilio: Húngaros

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/HU2008/000032

Fecha 10.04.2008

Publicación Internacional No. WO/2008/125891

Fecha 23.10.2008

⑥ Título (54)

PRIMIDINIL-PIPERAZINAS ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR D₃/D₂

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 239/48; A61K 31/506; A61P 25/00

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

HU

(32) Fecha

11.04.2007

(31) Número de Solicitud

P07 00269

⑨

Comprobante de pago No. 09-72,943

Fecha SEPTIEMBRE 28/2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

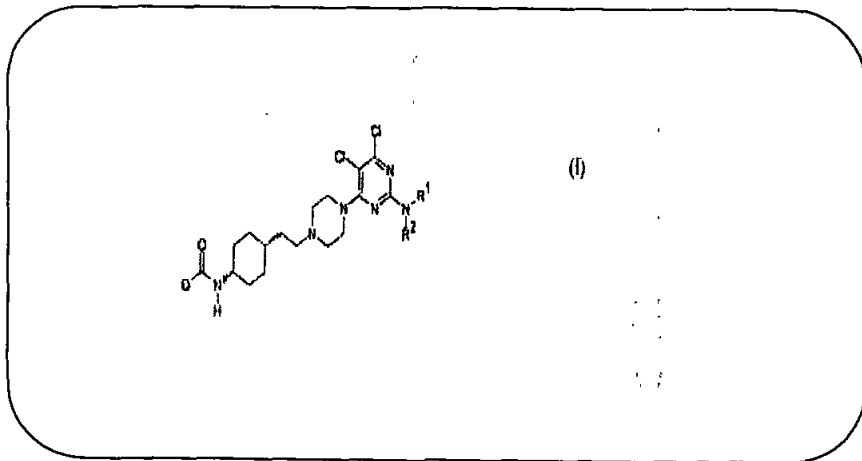
ANEXOS

0000 2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (VER DECLARACION)
- ☒ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RIT : 8001/6089-2

2009/014

0000 3

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 72,943
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-126013-00000-0000

Fecha 2009-11-06 16.05.42 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 94

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45078143	28/09/2009	97,587,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 540,000.00
			TOTAL : \$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Sheet No. 7

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to this international application

RICHTER GEDEON NYRT. is entitled to apply for and be granted
a patent by virtue of the following:

(ii) RICHTER GEDEON NYRT. is entitled as employer of the inventors

BARTÁNE SZALAI, Gizella
ÁGAINÉ CSONGOR, Éva
DOMÁNY, György
GYERTYÁN, István
KISS, Béla
LASZY, Judit
SÁGHY, Katalin
SCHMIDT, Éva
FARKAS, Sándor
KOMLÓDI, Zsolt

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 October 2008 (23.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/125891 A2(51) International Patent Classification:
C07D 239/48 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)42, H-1103 Budapest (HU). KOMLÓDI, Zsolt [HU/HU];
Helsinki út 8., H-1203 Budapest (HU).(21) International Application Number:
PCT/HU2008/000032(74) Agents: RICHTER GEDEON NYRT. et al.; Gyömrői út
19-21., H-1103 Budapest (HU).

(22) International Filing Date: 10 April 2008 (10.04.2008)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P07 00269 11 April 2007 (11.04.2007) HU(71) Applicant (for all designated States except US):
RICHTER GEDEON NYRT [HU/HU]; Gyömrői út
19-21, H-1103 Budapest (HU).

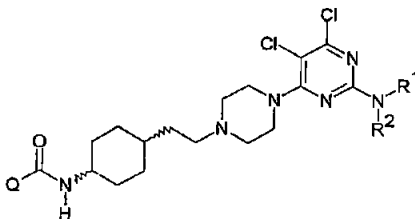
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARTÁNE SZÁ-
LAI, Gizella [HU/HU]; Avarszállás u. 38, H-1162
Budapest (HU). ÁGAINÉ CSONGOR, Éva [HU/HU];
Rozália u. 35, H-1031 Budapest (HU). DOMÁNY,
György [HU/HU]; Fő u. 2/G, H-7695 Óbánya (HU). GY-
ERTYÁN, István [HU/HU]; Budapesti út 18/E, H-1161
Budapest (HU). KISS, Béla [HU/HU]; Nemeske u.
16/C, H-1182 Budapest (HU). LASZY, Judit [HU/HU];
Madách tér 1, H-2094 Nagykovácsi (HU). SÁGHY,
Katalin [HU/HU]; Üllői út 60/62., H-1082 Budapest
(HU). SCHMIDT, Éva [HU/HU]; Széher u. 51/B, H-1021
Budapest (HU). FARKAS, Sándor [HU/HU]; Olajliget u.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report(54) Title: PYRIMIDINYL-PIPERAZINES USEFUL AS D₃/D₂ RECEPTOR LIGANDS

(I)

(57) Abstract: The present invention relates to new dopamine D₃ and D₂ ligands of formula (I): wherein R₁, R₂ and Q are as described herein, and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof. The invention also relates to processes for preparing the same, to compositions containing the same and to their use in the treatment and/or prevention of conditions which requires modulation of dopamine receptors.

PYRIMIDINYL-PIPERAZINES USEFUL AS D₃/D₂ RECEPTOR LIGANDSFIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to new dopamine D₃ and D₂ receptor subtype preferring ligands of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof. The invention also relates to processes for preparing the same, to compositions containing the same and to their use in the treatment and/or prevention of conditions which requires modulation of dopamine receptors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cyclohexane derivatives that are useful as therapeutics for the treatment of pain are described in International Patent Publication No. WO 99/67206.

Compounds containing a cyclohexane, pyrimidine and piperazine ring are described in European Patent No. EP 431,580 and U.S. Patent No. 4,957,921. These compounds act as central nervous system agents and dopaminergic agents, respectively. These compounds, however, do not contain an alkyl-amino group in the 2-position of the pyrimidine ring. Dopamine D₃ receptor modulator compounds containing a pyrimidine and piperazine ring are described in U.S. Patent Application Publication No. 2004/259882. These compounds do not, however, contain a cyclohexane ring.

2-Amino-6-chloro-4-(N-methylpiperazino)pyrimidines as inhibitors of spiroperidol binding are described in, e.g., *J. Med. Chem.*, 25, 1459, (1982).

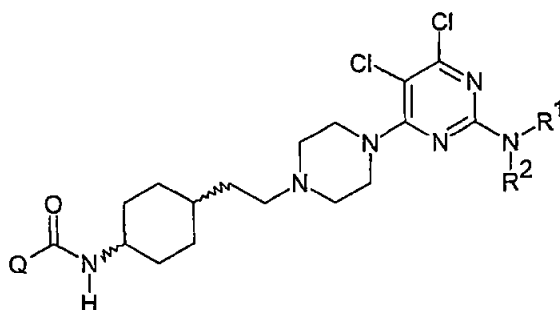
SUMMARY OF THE INVENTION

Surprisingly, it has been found that in contrast to the compounds described above, the compounds of formula (I) of the present invention have high or very high affinity for dopamine D₃ receptors, and moderate to high affinity for dopamine D₂ receptors always in such a combination that the D₃ affinity is 5 to 50 fold higher than the D₂ affinity. In addition, the compounds of the present invention show even higher selectivity over other receptors. For example, these compounds do not show affinity for alpha-1 adrenoceptors, i.e., their inhibitor constants (K_i) are higher or much higher than 1000 nM.

The dual (*i.e.* D₃ and D₂) receptor functional antagonism coupled in the above mentioned particular proportion is especially important as it allows the simultaneous manifestation of the beneficial modulation of both D₃ and D₂ receptors, however, without the appearance of the known disadvantages of each individual receptor action.

5 The compounds of formula (I) will be referred to in this application as "D₃/D₂ ligands".

The present invention relates to new piperazine derivatives of formula (I):



(I)

10 wherein

Q represents C₁₋₄ alkyl, -NR³R⁴, phenyl, optionally substituted phenyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-R⁵-piperazin-1-yl or 4-morpholinyl group;

R¹ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

R² represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

15 R³ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;

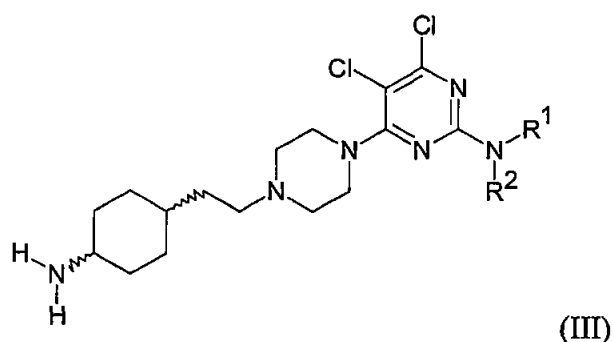
R⁴ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;

R⁵ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof, to processes for preparing the same, to
20 pharmacological compositions containing the same and to their use in the treatment and/or

prevention of pathological conditions which require the modulation of dopamine receptors, such as, but not limited to, psychoses (*e.g.* schizophrenia, schizo-affective disorders), drug (*e.g.* alcohol, cocaine, nicotine, opioids) abuse, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, eating disorders (*e.g.* bulimia nervosa, *etc.*), attention deficit disorders, hyperactivity disorders, psychotic depression, mania, bipolar disorder, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (*e.g.* Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesia), depression and depressive states, anxiety disorders, sexual dysfunctions (*eg.* erectile dysfunctions), sleep disorders, emesis, aggression, autism and pain.

The present invention also relates to compounds of formula (III):



wherein

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group, and

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group.

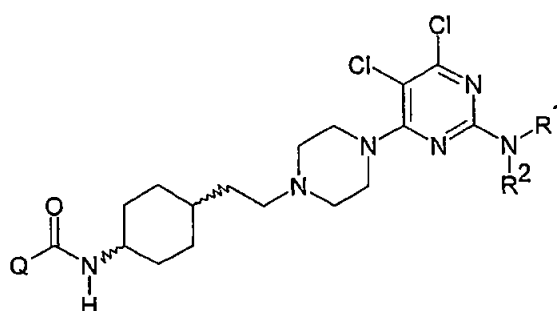
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention relates to compounds of formula (I):

WO 2008/125891

PCT/HU2008/000032

4



(I)

wherein

Q represents C₁₋₄ alkyl, -NR³R⁴, phenyl, optionally substituted phenyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-R⁵-piperazin-1-yl or 4-morpholinyl group;

R¹ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

R² represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

R³ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;

R⁴ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;

R⁵ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or pharmaceutically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof.

The term "optionally substituted phenyl" as used herein means a phenyl group which can be substituted in any position by one or more halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, trifluoromethyl and/or cyano group, or combinations thereof.

The present invention also relates to salts of compounds of formula (I) formed with acids.

Both organic and inorganic acids can be used for the formation of acid addition salts. Suitable inorganic acids include, but are not limited to, hydrochloric acid, sulfuric

acid, nitric acid and phosphoric acid. Representatives of monovalent organic acids include, but are not limited to, formic acid, acetic acid, propionic acid, and different butyric acids, valeric acids and capric acids. Representatives of bivalent organic acids include, but are not limited to, oxalic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid and succinic acid. Other
5 organic acids can also be used, such as hydroxy acids, for example, citric acid, tartaric acid, or aromatic carboxylic acids, for example, benzoic acid or salicylic acid, as well as aliphatic and aromatic sulfonic acids, for example, methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid and p-toluenesulfonic acid. A preferred group of acid addition salts are those in which the acid component itself is physiologically acceptable and does not
10 have a therapeutic effect in the applied dose and/or it does not have unfavourable influence on the effect of the active ingredient. These acid addition salts are pharmaceutically acceptable acid addition salts. Acid addition salts which are not pharmaceutically acceptable acid addition salts can be advantageous in the purification and isolation of the desired compounds of formula (I), and are therefore also included within the scope of the
15 present invention.

Solvates and/or hydrates of compounds of formula (I), as well as solvates and/or hydrates of salts of compounds of formula (I) are also included within the scope of the present invention.

One of ordinary skill in the art will recognize that compounds of Formula I can
20 exist in different tautomeric and geometrical isomeric forms. For example, the compounds of formula (I) exist in the form of *cis* and *trans* isomers with respect to the configuration of the cyclohexane ring. The compounds of present invention are preferably in the *trans* configuration. In addition, certain compounds of formula (I) can exist as stereoisomers and diastereomers. All of these compounds, including *cis* isomers, *trans* isomers, diastereomeric
25 mixtures, racemates, nonracemic mixtures of enantiomers, substantially pure, and pure enantiomers, are within the scope of the present invention. Substantially pure enantiomers contain no more than 5% w/w of the corresponding opposite enantiomer, preferably no more than 2%, most preferably no more than 1%.

The optical isomers can be obtained by resolution of the racemic mixtures
30 according to conventional processes, for example, by the formation of diastereoisomeric salts using an optically active acid or base or formation of covalent diastereomers.

Examples of appropriate acids are tartaric, diacetyltartaric, dibenzoyltartaric, ditoluoyltartaric and camphorsulfonic acid. Mixtures of diastereoisomers can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical and/or chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. The optically active bases or acids are then liberated from the separated diastereomeric salts. A different process for separation of optical isomers involves the use of chiral chromatography (e.g., chiral HPLC columns), with or without conventional derivation, optimally chosen to maximize the separation of the enantiomers. Suitable chiral HPLC columns are manufactured by Diacel, e.g., Chiracel OD and Chiracel OJ among many others, all routinely selectable. Enzymatic separations, with or without derivitization, are also useful. The optically active compounds of formulas (I) can likewise be obtained by utilizing optically active starting materials in chiral synthesis processes under reaction conditions which do not cause racemization.

One of ordinary skill in the art will also recognize that some of the compounds of formula (I) can exist in different polymorphic forms. As known in the art, polymorphism is an ability of a compound to crystallize as more than one distinct crystalline or "polymorphic" species. A polymorph is a solid crystalline phase of a compound with at least two different arrangements or polymorphic forms of that compound molecule in the solid state. Polymorphic forms of any given compound are defined by the same chemical formula or composition and are as distinct in chemical structure as crystalline structures of two different chemical compounds.

As used herein in the present specification and claims a "compound of formula (I)" will be deemed to encompass both the free base and salts, e.g., pharmaceutically acceptable salts, thereof.

In certain embodiments, preferred compounds of the invention are those compounds of formula (I) wherein

Q represents C_{1-4} alkyl, NR^3R^4 or 4-morpholinyl group,

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group;

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group;

R³ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

R⁴ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof.

5 In a further embodiment, the compound of formula (I) is selected from:

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide,

trans-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

10 *trans*-morpholine-4-carboxylic acid (4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-amide,

trans-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide,

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide,

trans-morpholine-4-carboxylic acid (4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-amide,

20 *trans*-3-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-1,1-dimethyl-urea,

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethyl-amino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-1,1-dimethyl-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethyl-urea,

25

trans-*N*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl-propionamide,

trans-*N*-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide,

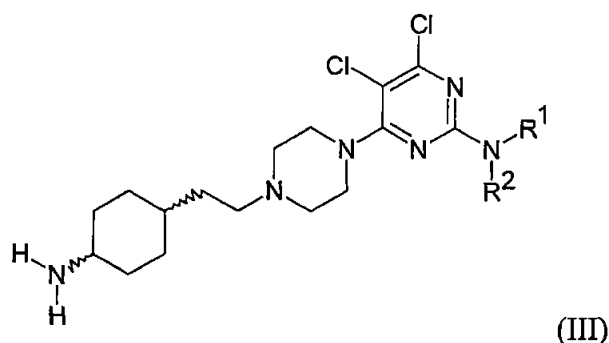
5 *trans*-1-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-methyl-urea,

trans-*N*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-benzamide,

10 *trans*-3-bromo-*N*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-benzamide,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof.

In another embodiment, the present invention includes compounds of formula (III):



15 wherein

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group, and

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group.

In a further embodiment, the compound of formula (III) is selected from:

20 *trans*-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-methyl-amine,

trans-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-dimethyl-amine,

trans-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amine,

5 *trans*-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-amine.

Synthetic Processes

The present invention also provides processes for preparing compounds of formula (I).

10 In one embodiment, the present invention is directed to a process (Method A) for preparing compounds of formula (I) wherein

Q represents C₁₋₄ alkyl, -NR³R⁴, phenyl, optionally substituted phenyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-R⁵-piperazin-1-yl or 4-morpholinyl group,

R¹ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group,

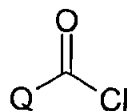
15 R² represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group,

R³ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

R⁴ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,
and

R⁵ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

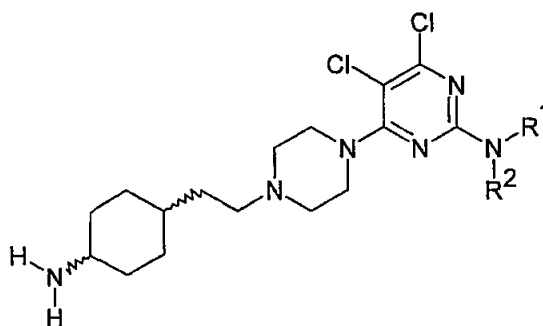
20 said process involving reacting an acid- or carbamoylchloride of formula (II):



(II)

wherein Q is as described above;

with an amine of formula (III):



(III)

5 wherein

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group, and

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group.

The process of Method A may be carried out by methods known to one of ordinary skill in the art, for example, by suspending or dissolving the appropriate amine of formula
10 (III), or a salt thereof, in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, dimethylformamide, chlorinated hydrocarbons or hydrocarbons) and adding the appropriate acid- or carbamoylchloride of formula (II) to this suspension or solution, in the presence of a base (e.g. triethylamine). The reaction can be carried out advantageously between about -10°C and about 60°C . Reaction progress may be monitored by thin layer chromatography. The
15 reaction time is typically about 6-60 h. Work-up of the reaction mixture can be carried out by different known methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

In another embodiment, the present invention is directed to a process (Method B) for preparing compounds of formula (I) wherein

20 Q represents NR^3R^4 ;

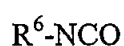
R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group;

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group;

R^3 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;
and

R^4 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

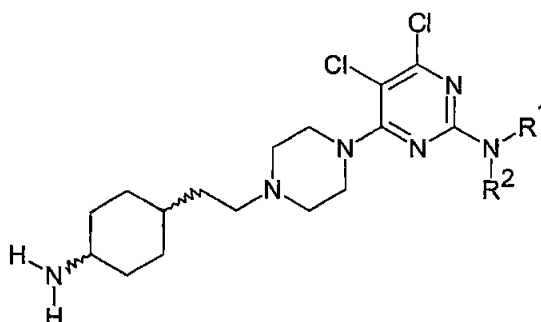
5 said process involving reacting an isocyanate of formula (IV):



(IV)

wherein R^6 represents C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

with an amine of formula (III):



(III)

wherein

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group.

15 The process of Method B may be carried out by methods known to one of ordinary skill in the art, for example, by suspending or dissolving the appropriate amine of formula (III), or a salt thereof, in a suitable solvent (*e.g.* tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, chlorinated hydrocarbons or hydrocarbons) and adding the appropriate isocyanate of formula (IV) to this suspension or solution, if necessary, in the presence of a base (*e.g.*

triethylamine). The reaction can be carried out advantageously between about 5 °C and about 50 °C. Reaction progress may be monitored by thin layer chromatography. The reaction time is typically about 6-10 h. Work-up of the reaction mixture can be carried out by different known methods. The products can be purified, *e.g.* by crystallization or by column chromatography.

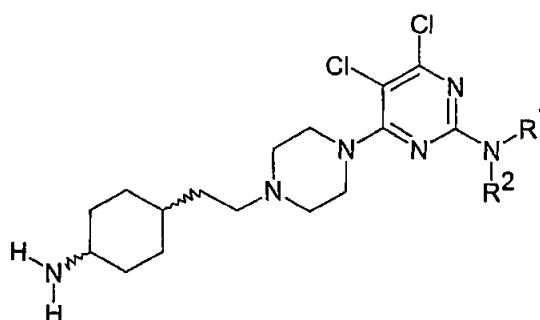
In yet another embodiment, the present invention is directed to a process (Method C) for preparing compounds of formula (I) wherein

Q represents amino

R¹ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group,

10 R² represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group

said process involving reacting a cyanate, *e.g.*, potassium cyanate or sodium cyanate with an amine of formula (III)



(III)

15 wherein

R¹ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group,

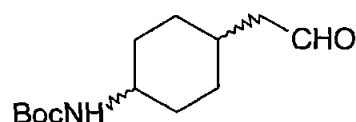
R² represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group.

The process reaction of Method C may be carried out by methods known to one of ordinary skill in the art, for example, the transformation a compound of formula (III) to a compound of formula (I) may be carried out in an alcoholic solvent (*e.g.* methyl or ethyl alcohol) in the presence of a base (*e.g.* triethylamine), and potassium or sodium cyanate

advantageously at reflux temperature. The reaction time is typically about 2-24 hours. Work-up of the reaction mixture can be carried out by different known methods. The products can be purified, *e.g.* by crystallization or by column chromatography.

The acid- or carbamoylchlorides of formula (II) and the isocyanates of formula (IV) are either commercially available or can be synthesized by different methods known to one of ordinary skill in the art. Potassium and sodium cyanate salts are commercially available.

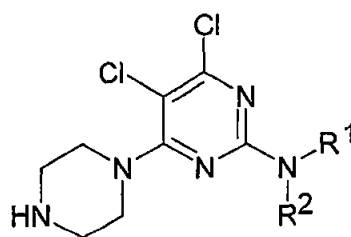
Compounds of formula (III) may be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art, *e.g.* by reacting the aldehyde of formula (V):



(V)

wherein Boc is a tert-butoxycarbonyl group,

with a piperazine of formula (VI):



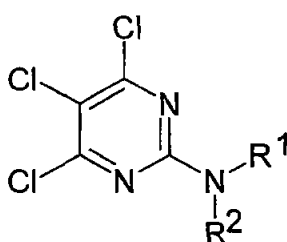
(VI)

wherein the meaning of R^1 and R^2 is as described above for formula (III), under reductive amination conditions, followed by removal of the Boc protecting group. The reaction may be carried out in an inert solvent (*e.g.* chlorinated hydrocarbons, alkanols or ethers) in the presence of a reductive agent, for example, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride. The reaction temperature is between about 0 °C and

about room temperature. The reaction time is typically about 2-24 h. Deprotection may be carried out using, e.g., trifluoroacetic acid or hydrochloric acid in a suitable solvent.

Synthesis of aldehydes of formula (V) are described, e.g., in *J. Med. Chem.* 43, 1878, (2000).

- 5 Compounds of formula (VI) may synthesized by methods known to one of ordinary skill in the art, e.g. by reacting 1-Boc-piperazine with a pyrimidine of a formula (VII).



(VII)

- wherein the meaning of R¹ and R² is as described above for formula (III), under alkylation
10 conditions followed by removal of the Boc protecting group. The reaction may be carried out in an inert solvent (e.g. chlorinated hydrocarbons, hydrocarbons, acetonitrile, *N,N*-dimethylformamide and ketones) in the presence of organic or inorganic base (e. g. triethylamine, sodium or potassium carbonate) advantageously between about 60 °C and about 150 °C . The reaction time is about typically 2-24 hours. Work-up of the reaction
15 mixture can be carried out by different known methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography. Deprotection may be carried out using, e.g., trifluoroacetic acid or hydrochloric acid.

Compounds of a formula (VII) are described, e.g., in *J. Med. Chem.*, 25, 1459, (1982). 1-Boc-piperazine is commercially available.

20 Formulations

For use in medicine, the compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof are usually administered as a standard pharmaceutical composition. The present invention therefore

provides in a further aspect pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof and physiologically acceptable carriers.

5 The compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof may be administered by any convenient method, for example by oral, parental, buccal, sublingual, nasal, rectal or transdermal administration and the pharmaceutical compositions adapted accordingly.

10 The compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof which are active when given orally can be formulated as liquids or solids, for example syrups, suspensions or emulsions, tablets, capsules and lozenges.

15 A liquid formulation of the compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof generally consists of a suspension or solution of the compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or
20 solvates and/or polymorphs thereof in a suitable liquid carrier(s), for example an aqueous solvent, such as water, ethanol or glycerol, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation may also contain one or more suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent, or combinations thereof.

 A composition in the solid form of a tablet can be prepared using any suitable
25 pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations. Examples of such carriers include magnesium stearate, starch, lactose, sucrose, cellulose, *etc.*

 A composition in the solid form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatine capsule; alternatively, a

dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatine capsule.

Parenteral compositions are typically a solution or suspension of the compound of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof in a sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

Compositions of the present invention for nasal administration containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations of the present invention typically comprise a solution or fine suspension of the compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof in a physiologically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in a single or multidose quantities in sterile form is a sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively, the sealed container may be a unitary dispensing device, such as a single dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve which is intended for disposal once the contents of the container have been exhausted. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas, such as compressed air or an organic propellant, such as a fluorochlorohydrocarbon. The aerosol dosage form can also take the form of a pump-atomiser. Compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles, wherein the

active ingredient is formulated with a carrier, such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatine and glycerol *etc.*

Compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base, such as cocoa butter.

Compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof for transdermal administration include ointments, gels and patches.

The compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof are preferably in a unit dose form, such as a tablet, capsule or ampoule.

The following are examples of suitable pharmaceutical formulations of the present invention.

a) Intravenous injection

20	Compound of formula (I)	1-40 mg
	Buffer	to pH ca 7
	Solvent/complexing agent	to 100 ml

b) Bolus injection

25	Compound of formula (I)	1-40 mg
	Buffer	to pH ca 7
	Co-solvent	to 5 ml

Buffer: suitable buffers include citrate, phosphate, sodium hydroxide/hydrochloric acid.

Solvent: typically water but may also include cyclodextrins (1-100 mg) and co-solvents, such as propylene glycol, polyethylene glycol and alcohol.

5

c) Tablet

	Compound of formula (I)	1-40 mg
	Diluent/Filter(may also include cyclodextrins)	50-250 mg
	Binder	5-25 mg
10	Disintegrant (may also include cyclodextrins)	5-50 mg
	Lubricant	1-5 mg
	Cyclodextrin	1-100 mg

Diluent: *e.g.* microcrystalline cellulose, lactose starch.

15

Binder: *e.g.* polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose.

Disintegrant: *e.g.* sodium starch glycolate, crospovidone.

Lubricant: *e.g.* magnesium stearate, sodium stearyl fumarate

d) Oral suspension

20	Compound of formula (I)	1-40 mg
	Suspending agent	0.1-10 mg
	Diluent	20-60 mg
	Preservative	0.01-1.0 mg
	Buffer	to pH ca 5-8
25	Co-solvent	0-40 mg
	Flavour	0.01-1.0 mg
	Colourant	0.001-0.1 mg

Suspending agent: *e.g.* xanthan gum, microcrystalline cellulose.

30

Diluent: *e.g.* sorbitol solution, typically water.

Preservative: *e.g.* sodium benzoate.

Buffer: *e.g.* citrate.

Co-solvent: e.g. alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol, cyclodextrin.

Methods of Treatment

The compounds of formula (I) of the present invention, in contrast to known antipsychotics, have been found to exhibit very high affinity for dopamine D₃ receptors, high-to-moderate affinity for dopamine D₂ receptors and no affinity for adrenergic alpha-1 receptors. The compounds are expected to be useful in the treatment and/or prevention of disease states in which D₃ and/or D₂ receptors are involved in the disease pathology and thus their modulation is required, or in which modulation of D₃ and/or D₂ receptors exerts beneficial effect on the state and/or process of the disease.

Dysfunction of the dopaminergic neurotransmitter system is involved in the pathology of several neuropsychiatric and neurodegenerative disorders such as schizophrenia, mania, bipolar disorders, drug abuse, dementia, cognitive dysfunctions, and Parkinson's disease. The effects of neurotransmitter dopamine is mediated via at least five distinct dopamine receptors belonging to D₁- (*i.e.* D₁ and D₅) or D₂- (*i.e.* D₂, D₃ and D₄) families. D₃ receptors have been shown to have characteristic distribution in the mammalian brain. Namely, they were found in high densities in certain limbic structures such as nucleus accumbens, olfactory tubercle and islands of Calleja. Therefore, preferential targeting of the D₃ receptors may be a promising approach for more selective modulation of certain dopaminergic functions and consequently offers successful therapeutic interventions in several abnormalities such as schizophrenia, emotional or cognitive dysfunctions (see, *e.g.*, Sokoloff, P. *et al.*: Nature 1990, 347:146; Schwartz, J.C. *et al.*: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16:295; Schwartz, J.C. *et al.*: Brain Res. Rev. 2000, 31:277; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49:231; Laszy, J. *et al.*: Psychopharmacol. 2005, 179:567), drug abuse (see, *e.g.*, Pilla, C. *et al.*: Nature 199, 400:371; Heidbreder, C.A. *et al.*: Brain Res. Rev. 2005, 49:77), Parkinson's disease (see, *e.g.*, Levant, B. *et al.*: CNS Drugs 1999, 12:391; Joyce, J.N.: Pharmacol. Therap. 2001, 90:231; Bézard, E. *et al.*: Nature Medicine 2003, 9:762) and pain (see, *e.g.*, Levant, B. *et al.*: Neurosci. Lett. 2001, 303:9).

The dopamine D₂ receptors are widely distributed in the brain and are known to be involved in numerous physiological functions and pathological states. D₂ antagonists are, for example, widely used as antipsychotics. However, it is also well known that massive antagonism of the D₂ receptors leads to unwanted side effects, such as extrapyramidal motor symptoms, psychomotor sedation, cognitive blunting and endocrine alterations. These side effects seriously restrict the therapeutic utilization of D₂ antagonist compounds (see, *e.g.*, Wong, A.H.C. *et al.*: *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003, 27:269.; Stahl, S.M. 2002, *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd Ed. Cambridge University Press).

Cardiovascular side effects (such as orthostatic hypotension associated with dizziness, tachycardia and sometimes syncope) of the first generation antipsychotics (*e.g.* chlorpromazine, thioridazine, chlorprothixene) and second generation antipsychotics (*e.g.* olanzapine, risperidone) are well documented (see, *e.g.*, Pacher, P. and Kecskeméti, V.: *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10:2463; Brunton, L., Lazo, J. and Parker, K. (eds) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition, Mc Graw Hill, 2005, p.462.; Stahl, S.M. 2002, *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd Ed. p. 409, Cambridge University Press, 2000; http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Sep_PIs/RisperdalConsta_PI.pdf; http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Aug_PIs/Zyprexa_PI.pdf). Side effects of this sort hamper or seriously limit the antipsychotic therapy especially in the initial period. All the above mentioned first and second generation antipsychotics show considerable (*i.e.* nanomolar) affinities to adrenergic alpha-1 receptors and it is a common view that the majority of their cardiovascular side effects are mainly related to their alpha-1 antagonist actions. Thus, the lack of adrenergic alpha-1 activity is a highly desirable feature of a potential antipsychotic compound.

The present invention provides novel compounds of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof which have high affinity for dopamine D₃ receptors (K_i values less than 3 nM) and, simultaneously, have high-to-moderate affinity for dopamine D₂ receptors (K_i values of 10 to 50 nM) always in a such combination that the D₃ affinity is

5 to 50-times higher than the D₂ affinity. In addition, compounds of formula (I) have no affinity to adrenergic alpha-1 receptors.

In a further aspect, the present invention provides a method of treating conditions which require preferential modulation of dopamine D₃ and/or D₂ receptors, such as, but not limited to, psychoses (*e.g.* schizophrenia, schizo-affective disorders), cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, bipolar disorder, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesia, eating disorders (*e.g.* bulimia nervosa), attention deficit disorders, hyperactivity disorders, depression and depressive states, anxiety disorders, sexual dysfunctions (*e.g.* erectile dysfunctions), sleep disorders, emesis, aggression, autism, drug (*e.g.* alcohol, cocaine, nicotine, opioids) abuse and pain, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof.

The invention also provides the use of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of conditions which require modulation of dopamine receptors, especially dopamine D₃ and/or D₂ receptors.

A preferred use for D₃/D₂ ligands according to the present invention is in the treatment of schizophrenia, schizo-affective disorders, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, bipolar disorder, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, depression and depressive states, anxiety disorders, and drug abuse (*e.g.* cocaine abuse).

The particular combination of the two receptor-actions described above allows the simultaneous manifestation of the beneficial actions of D₃ functional antagonism (*e.g.* cognitive enhancer effect, inhibition of extrapyramidal motor symptoms, inhibitory action

on drug abuse) and that of the D₂ functional antagonism (e.g. antipsychotic effect). Furthermore, the same combination surprisingly results in cancelling out the disadvantageous features of D₂ antagonism (e.g. extrapyramidal symptoms, psychomotor sedation, cognitive disturbances).

5

EXAMPLES

The present invention will now be further described by way of the following non-limiting examples. In applying the disclosure of these examples, it should be kept clearly in mind that the examples are merely illustrative of the present invention and should not be construed as limiting the scope of the invention in any way as many variations and
10 equivalents that are encompassed by the present invention will become apparent to those skilled in the art upon reading the present disclosure.

The structure of all intermediates and end products were elucidated by IR, NMR and MS spectroscopy.

15

Example 1

4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (intermediate compound 1a)

Methyl-(4,5,6-trichloro-pyrimidin-2-yl)-amine (2.8 g, 12.2 mmol), 1-Boc-piperazine (2.27 g, 12.2 mmol), potassium carbonate (0.84 g 6.1 mmol) in water (2.5 ml)
20 and methyl ethyl ketone (50 ml) were refluxed for 12 hours. After cooling to room temperature the precipitate was filtered, and washed with water to give the title compound (2.6 g, 59 %), melting point: 205-206 °C.

Applying the above procedure the following compounds were prepared:

4-(5,6-dichloro-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-
25 butyl ester, melting point: 129-131 °C (intermediate compound 1b);

4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, melting point: 164-167 °C (intermediate compound 1c);

4-(2-amino-5,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, melting point: 170-175 °C (intermediate compound 1d).

5 **Example 2**

(4,5-Dichloro-6-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amine dihydrochloride
(intermediate compound 2a)

2.6 g (7.2 mmol) 4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was deprotected at 10 °C using 100 ml ethylacetate
10 saturated with gaseous hydrochloric acid. After 4 hours the precipitate was filtered giving the title compound (2.4 g, 100 %), melting at 204-209 °C.

Applying the above procedure the following compounds were prepared:

(4,5-dichloro-6-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-dimethyl-amine dihydrochloride,
melting point: 178-184 °C (intermediate compound 2b);

15 (4,5-dichloro-6-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amine dihydrochloride,
melting point: 200-202 °C (intermediate compound 2c);

(4,5-dichloro-6-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-amine dihydrochloride, melting
point: 183-185 °C (intermediate compound 2d).

Example 3

20 ***Trans*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester** (intermediate compound 3a)

5.36 g (16 mmol) of (4,5-dichloro-6-piperazin-1-yl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amine dihydrochloride and 3.86 g (16 mmol) of *trans*-4-(2-oxoethyl)cyclohexyl-carbamic acid tert-butyl ester were dissolved in dichloromethane (320 ml). 6.7 ml (48 mmol)
25 triethylamine was added, then 5.1 g (24 mmol) sodium triacetoxyborohydride was added portions wise and the reaction mixture was stirred for 20 hours at ambient temperature. 20

% potassium carbonate solution in water (100 ml) was then added. The organic layer was separated, dried and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was triturated with diethyl ether to give the title compound (6.9 g, 88.5 %), melting point: 199-202 °C.

Applying the above procedure the following compounds were prepared:

5 *trans*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester melting point: 169-171 °C (intermediate compound 3b);

trans-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester melting point: 164-168 °C (intermediate
10 compound 3c);

trans-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester, melting point: 197-199 °C (intermediate compound 3d).

Example 4

15 ***Trans*-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-methyl-amine trihydrochloride** (intermediate compound 4a)

 4.88 g (10 mmol) *trans*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected at 10 °C using 100 ml ethylacetate saturated with gaseous hydrochloric acid. After 4 hours the
20 precipitate was filtered giving the title compound (4.9 g, 99 %), melting at 325-326 °C.

Applying the above procedure the following compounds were prepared:

trans-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-dimethyl-amine trihydrochloride, melting point: 329-330 °C (intermediate compound 4b)

25 *trans*-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amine trihydrochloride, melting point: 318-319 °C (intermediate compound 4c)

trans-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-amine trihydrochloride, melting point: 324-326 °C (intermediate compound 4d)

Method A

***Trans-N*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide (Compound 1)**

2.28 g (4.6 mmol) *trans*-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-methyl-amine trihydrochloride was suspended in dichloromethane (50 ml). Triethylamine (3.5 ml, 25.3 mmol) was added followed by the addition of acetyl chloride (0.49 ml, 6.9 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The precipitate was filtered, washed with water and purified using column chromatography to give the title compound (1.39 g, 70 %), MS (EI): 430.2 (MH⁺); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 drop of cc. DCl, δ (ppm)): 0.89-0.96 m (2H); 1.06-1.35 m (3H); 1.55-1.82 m (6H); 1.79 s (3H); 2.76 s (3H); 2.98-3.18 m (4H); 3.37-3.58 m (5H); 4.16-4.29 m (2H); 7.90 br (residual NH); 11.35 br (residual NH).

Method B

***Trans*-1-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethyl-urea (Compound 10)**

0.25 g (0.5 mmol) *trans*-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-methyl-amine trihydrochloride was dissolved in dry dichloromethane (10 ml). Triethylamine (0.28 ml, 2 mmol) was added followed by the addition of ethylisocyanate (0.06 ml, 0.753 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was triturated with water, and the precipitate was filtered to give the title compound (0.17 g, 72 %), MS (EI): 459.2 (MH⁺). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 drop of cc. DCl, δ (ppm)): 0.96 t (3H); 0.88-1.13 m (4H); 1.13-1.31 m (1H); 1.54-1.85 m (6H); 2.74 s (3H); 2.98 q (2H); 2.89-3.16 m (4H); 3.19-3.33 m (1H); 3.34-3.58 m (4H); 4.12-4.30 m (2H).

Method C***Trans*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea (Compound 2)**

0.6 g (1.3 mmol) *trans*-(4-{4-[2-(4-amino-cyclohexyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}-5,6-dichloro-pyrimidin-2-yl)-methyl-amine trihydrochlorid was suspended in methanol. Triethylamine (0.36 ml, 2.6 mmol) was added followed by the addition potassium cyanate (0.26 g, 3.12 mmol). The mixture was refluxed for 10 hours. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was triturated with water, and the precipitate was filtered to give the title compound (0.42 g 75 %) MS (EI): 431.2 (MH⁺). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS)+ 1 drop of cc. DCl, δ (ppm)): 0.91-1.12 m (2H); 1.15-1.36 m (3H); 1.56-1.92 m (6H); 2.76 s (3H); 3.00-3.21 m (4H); 3.30-3.61 m (5H); 4.15-4.31 m (2H).

Applying one of the above methods, using the appropriate reactants, the following compounds were prepared:

trans-morpholine-4-carboxylic acid (4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-amide (Compound 3), MS (EI): 515.2 (MH⁺); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 0.84-1.03 m (2H); 1.08 t (3H); 1.12-1.27 m (3H); 1.27-1.40 m (2H); 1.66-1.83 m (4H); 2.24-2.51 m (6H); 3.16-3.27 m (6H); 3.35-3.42 m (1H); 3.43-3.59 m (8H); 6.14 d (1H); 7.40 br. (1H);

trans-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea (Compound 4), MS (EI): 445.2 (MH⁺); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 drop of cc. TFA, δ (ppm)): 0.86-1.18 m (4H); 1.10 s (3H); 1.15-1.32 m (1H); 1.49-1.61 m (2H); 1.65-1.89 m (4H); 3.03-3.37 m (9H); 3.49-3.62 m (2H); 4.18-4.36 m (2H);

trans-*N*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide (Compound 5), MS (EI): 444.3 (MH⁺); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + 1 drop of cc. TFA (TMS), δ (ppm)): 0.91-1.34 m (5H); 1.45-1.62 m (2H); 1.66-1.85 m (4H); 1.77 s (3H); 3.07 s (6H); 3.07-3.20 m (4H); 3.20-3.36 m (2H); 3.37-3.62 m (3H); 4.22-4.36 m (2H); 7.71 d (1H); 9.77 br (due to protonation);

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide (Compound 6), MS (EI): 444.2 (MH⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)): 1.04-1.14 m (4H); 1.19 t (3H); 1.23-1.30 m (1H); 1.37-1.48 m (2H); 1.77-1.82 m (2H); 1.95 s (3H); 1.94-2.04 m (2H); 2.34-2.43 m (2H); 2.48-2.55 m (4H); 3.30-3.43 m (2H); 3.58-3.77 m (5H); 4.83 t (1H); 5.23 d (1H);

trans-morpholine-4-carboxylic acid (4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-amide (Compound 7), MS (EI): 501.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆+DCl (TMS), δ (ppm)): 0.91-1.04 m (2H); 1.12-1.30 m (3H); 1.55-1.66 m (2H); 1.67-1.84 m (4H); 2.76 s (3H); 3.01-3.15 m (4H); 3.19-3.28 m (4H); 3.34-3.43 m (1H); 3.42-3.63 m (8H); 4.03-4.37 m (2H); 7.45 br (residual NH); 11.22 br (residual NH);

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl-1,1-dimethyl-urea (Compound 8), MS (EI): 459.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 drop of cc. TFA, δ (ppm)): 0.91-1.06 m (2H); 1.14-1.31 m (3H); 1.49-1.64 m (2H); 1.67-1.84 m (4H); 2.77 s (9H); 3.03-3.21 m (4H); 3.21-3.43 m (3H); 3.51-3.62 m (2H); 4.14-4.44 m (2H); 5.49 br. (due to protonation); 7.50 br (1H); 9.83 br (1H);

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-1,1-dimethyl-urea (Compound 9), MS (EI): 473.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 drop of cc. TFA, δ (ppm)): 0.91-1.03 m (2H); 1.09 t (3H); 1.13-1.28 m (3H); 1.50-1.60 m (2H); 1.66-1.84 m (4H); 2.75 s (6H); 3.00-3.19 m (4H); 3.19-3.39 m (5H); 3.48-3.62 m (2H); 4.07-4.36 m (2H); 5.86 br (due to protonation); 7.53 br (1H); 9.91 br (1H);

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-propionamide (Compound 11), MS(EI): 444.2 (MH⁺) ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS) 1 drop of cc. TFA, δ (ppm)): 0.97 t (3H); 0.95-1.05 m (2H); 1.06-1.18 m (2H); 1.18-1.29 m (1H); 1.51-1.59 m (2H); 1.68-1.81 m (4H); 2.03 q (2H); 2.76 s (3H); 3.03-3.34 m (6H); 3.40-3.51 m (1H); 3.51-3.60 m (2H); 4.13-4.39 m (2H); 7.42, 7.52 br. (due to protonation); 7.60 d (1H); 9.72 br. (1H);

trans-N-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide (Compound 12), MS (EI): 416.2 (MH⁺); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)): 0.83-1.28 m (5H); 1.28-1.40 m (2H); 1.65-1.82 m (4H); 1.76 s (3H); 2.26-2.35 m (2H); 2.37-2.48 m (4H); 3.35-3.54 m (5H); 7.65 d (1H); 6.83 s (2H);

5 *trans*-1-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-methyl-urea (Compound 13), MS (EI): 445.3 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 drop of cc. DCl, δ (ppm)): 0.90-1.17 m (4H); 1.19-1.31 m (1H); 1.58-1.84 m (6H); 2.54 s (3H); 2.76 s (3H); 3.02-3.16 m (4H); 3.22-3.33 m (1H); 3.42-3.57 m (4H); 4.10-4.30 m (2H); 7.44 br (residual NH); 11.33 br (residual NH)

10 *trans*-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-benzamide (Compound 14), MS(EI): 492.4 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ (TMS)+ 1 drop of cc. DCl, δ (ppm)): 0.98-1.11 m (2H); 1.21-1.44 m (3H); 1.61-1.70 m (2H); 1.73-1.90 m (4H); 2.76 s (3H); 2.97-3.19 m (4H); 3.42-3.56 m (4H); 3.66-3.83 m (1H); 4.09-4.32 m (2H); 7.41-7.54 m (3H); 7.82-7.87 m (2H); 8.26 br (residual NH); 11.33 br (residual NH);

15

trans-3-bromo-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-benzamide (Compound 15), MS(EI): 571.3 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + MeOD-d₄ (TMS), δ (ppm)): 1.06-1.42 m (5H); 1.48-1.65 m (2H); 1.79-1.88 m (2H); 2.04-2.13 m (2H); 2.43-2.85 m (6H); 2.91 s (3H); 3.62-3.99 m (5H); 7.29-7.32 m (1H); 7.59-7.64 m (1H); 7.66-7.71 m (1H); 7.87-7.90 m (1H).

20

Biological Test Methods

1. D₃ receptor binding

Binding assays were carried out on rat recombinant D₃ receptors (Perkin-Elmer, Cat. No. 6110139) expressed in Sf9 cells using [³H]spiperone (0.44-1.49 nM) as ligand and
 25 haloperidol (10 μM) for determination of non-specific binding. The assay was performed according to the supplier's assay protocol (Cat.No.: 3110139).

2. D₂ Receptor Binding

D₂ receptor binding was determined as described by Creese *et al.* (*Eur. J. Pharmacol.*, 60:55-66, 1979) on rat brain striatal membrane preparation using [³H]spiperone (0.4-1.3 nM) as ligand. Non-specific binding was determined in the presence
5 of 1 μ M (+) butaclamol.

3. Alpha-1 Receptor Binding

Alpha-1 receptor binding studies were performed according to the methods described by Greengrass and Bremner (*Eur. J. Pharmacol.*, 55:323-326, 1979) on rat cortical membrane preparation using [³H]-prazosine (0.22-0.37 nM) as ligand. The non-
10 specific binding was determined in the presence of 10 μ M phentolamine.

4. Amphetamine-Induced Hypermotility

One hour after the oral administration of doses of the test compound or vehicle, male Wistar rats were subcutaneously treated with d-amphetamine (0.5 mg/kg, sc.) and were individually placed in activity cages for one hour. Locomotor activity was measured
15 in a four-channel activity monitor equipped with infrared photobeams. Horizontal movement was determined as the number of beam interruptions. Mean $\pm$ SE of horizontal activity data of each group was calculated. Percent inhibition of amphetamine-induced increase in locomotion was calculated for each dose of the tested compound. The ED-50 value was determined by linear regression fitted to the dose-response plot.

20 5. Catalepsy Test

Thirty minutes after the oral treatment with the test compounds male Wistar rats weighing 200-220 g (n=10/group) were placed in extra-ordinary position: placing both forepaws of the rat on a 10 cm high podium. Animals were considered to be cataleptic if they did not correct their body posture within 30 sec. The frequency of cataleptic animals
25 was determined at one, two, three, four and five hours after the treatment. Minimum effective (cataleptic) dose was defined as the dose causing catalepsy at least at two readings (*i.e.* either at two time points in the same animal or in two different animals at any of the time points).

6. Scopolamine-Induced Learning Disturbance in the Water-Labyrinth

The learning process of rats was assessed in a 3-choice point water-labyrinth system. The number of directional turning errors was recorded in three daily trials for three experimental days. Male Wistar rats weighing 180-200 g (n=10 per groups) were treated orally with vehicle or the test compounds 1 hour before each daily session. Scopolamine (3 mg/kg ip.) as amnestic agent was injected 30 minutes prior to the first daily trial. Mean $\pm$ SE of errors committed in all the trials was calculated in each group. Percent inhibition of scopolamine-induced increase in the number of errors was calculated for each dose of the tested compound.

Dopamine D₃ and D₂ and adrenergic α -1 receptor binding data of selected compounds of the present invention are listed in Table 1. Ki (nM) data are given.

Table 1.

Compound	D ₃	D ₂		α -1	
	Ki (nM)	Ki (nM)	Sel.	Ki (nM)	Sel.
1	< 1	15-50	22	>>1000	n.a.
2	1-3	15-50	27	>>1000	n.a.
6	1-3	15-50	23	>>1000	n.a.
7	1-3	5-15	7	>>1000	n.a.
8	1-3	15-50	7	>>1000	n.a.
10	<1	5-15	17	>>1000	n.a.
11	<1	5-15	43	>>1000	n.a.
Olanzapine	76	96	1.3	25.1	0.33
Risperidone	13	13	1.0	0.88	0.07

n.a.: not applicable, due to the lack of α -1 binding
Sel. = D₂/D₃ selectivity, i.e., Ki for D₂ receptor divided by Ki for D₃ receptor

15

The most prominent side effects of the first generation antipsychotic compounds (e.g. chlorpromazine and haloperidol) and at higher doses even those of second generation (atypical) antipsychotics (e.g. risperidone) are the extrapyramidal symptoms such as pseudo-parkinsonism and tardive dyskinesia and the orthostatic hypotension. The former two are the result of massive blockade of D₂ receptors in the basal ganglia whereas the latter is the consequence of antagonism of α -1 receptors.

20

As can be seen from Table 1, the compounds of the present invention are very highly potent ligands at D₃ receptors (K_i values are less than 3 nM) and moderately potent ligands at dopamine D₂ receptors (K_i values between 5 and 50 nM) showing 5 to 50 fold selectivity for D₃ over D₂ receptors. Coupling the very high D₃ affinity to the moderate D₂ affinity in this particular proportion allows the beneficial (*e.g.* antipsychotic) actions of a D₂ antagonist to be preserved, while at the same time, impeding (by the D₃ effects) the appearance of the disadvantageous consequences of massive D₂ receptor blockade, such as extrapyramidal symptoms or cognitive disturbances. It is therefore anticipated that no or greatly diminished adverse effects related to D₂ receptors will occur in the course of therapeutic application of compounds of the present invention. Furthermore, as well as favourably modulating the dopamine D₂ receptor-mediated functions, action of the compounds of formula (I) of the present invention on dopamine D₃ receptors will also result in additional therapeutically beneficial effects *e.g.* cognitive improvement, diminution of negative and depressive symptoms. In addition, the compounds have no affinity to adrenergic alpha-1 receptors (K_i values are higher than 1000 nM for each compound) and thus have extremely high D₃/alpha-1 selectivity. From the lack of affinity of the compounds to adrenergic alpha-1 receptors the lack of cardiovascular side effects (*e.g.* orthostatic hypotension and associated symptoms such as dizziness, tachycardia) is anticipated.

The beneficial effects of the compounds of formula (I) of the present invention carrying the above described particular combination of D₃ and D₂ receptor binding affinities were demonstrated *in vivo*, in methods used to measure antipsychotic effect (amphetamine hypermotility), cognitive enhancer activity (scopolamine-induced learning disturbance) and extrapyramidal side-effect (catalepsy test). The results are shown in Tables 2 and 3.

Table 2
Effects of compounds of formula (I) on amphetamine-induced hypermotility and in the catalepsy test

compound	Inhibition of amphetamine-induced hypermotility (ED50, mg/kg)	Catalepsy (MED, mg/kg)	TI ^a
1	0.14	100	714
8	0.14	>25	>179
Olanzapine	1.8	40	22
Risperidone	0.15	6.0	40

5 a: therapeutic index - catalepsy MED divided by amphetamine hypermotility ED50

As can be seen from Table 2, compounds of formula (I) of the present invention have highly potent antipsychotic activity (inhibition of amphetamine-induced hypermotility) as can be predicted from their high to moderate dopamine D₂ receptor affinities. With regard to cataleptogenic (*i.e.* extrapyramidal side effect-inducing) potential, compounds of formula (I) of the present invention are highly superior to the reference drugs olanzapine and risperidone both in absolute (MED) and relative (TI) terms. Since olanzapine and risperidone show equal binding affinity to the D₃ and D₂ dopamine receptors (see Table 1) whereas compounds of formula (I) of the present invention preferably bind to the D₃ receptor (their D₃ affinity is 5 to 50 fold higher than the D₂ affinity) in such a way that they have high or very high affinity to dopamine D₃ receptors and moderate to high affinity to dopamine D₂ receptors, the results of Table 2 also demonstrate that such particular combination of D₃ and D₂ affinities indeed result in preservation of the beneficial antipsychotic action with simultaneous elimination of the disadvantageous extrapyramidal side-effect (catalepsy).

Table 3

Effects of compounds of formula (I) on scopolamine-induced learning disturbance

Compound	Dose (mg/kg)	% inhibition ^a
1	0.1	36
	0.2	58
	0.4	61
	0.8	44
8	0.025	38
	0.05	65
	1	31
Olanzapine	1	-12
	3	-49
Risperidone	0.5	-15

a: negative values mean further *impairment* in learning performance

5 Data in Table 3 show that compounds of formula (I) of the present invention do exert cognitive enhancing effect (as evidenced by the considerable inhibition of the learning disrupting effect of scopolamine) in contrast to olanzapine and risperidone which further impaired rather than improved the learning performance of scopolamine treated animals. These findings demonstrate the beneficial effect of the very high to high D₃ receptor affinity characteristic for the compounds of formula (I) of the present invention and also point to the importance of the particular 5 to 50-fold D₃/D₂ selectivity ratio possessed by these compounds. In the case of risperidone and olanzapine, compounds which showed equal affinity to the D₃ and D₂ receptors, the deleterious effect of D₂ antagonism on learning overcame the beneficial cognitive action of D₃ antagonism while in 10 case of compounds of formula (I) of the present invention the 5 to 50-fold higher D₃ receptor affinity cancelled out the disadvantageous effect (cognitive disturbance in this case) of D₂ antagonism. 15

* * * * *

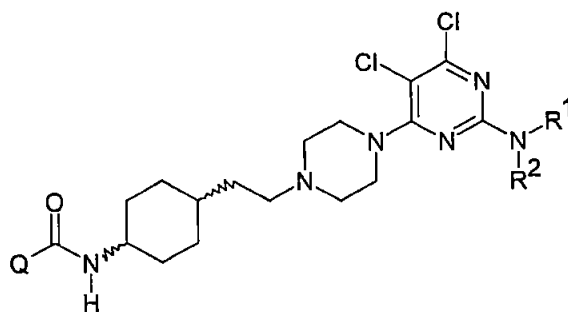
20 While the invention has been depicted and described by reference to exemplary embodiments of the invention, such a reference does not imply a limitation on the invention, and no such limitation is to be inferred. The invention is capable of considerable

modification, alteration, and equivalents in form and function, as will occur to those ordinarily skilled in the pertinent arts having the benefit of this disclosure. The depicted and described embodiments of the invention are exemplary only, and are not exhaustive of the scope of the invention. Consequently, the invention is intended to be limited only by
5 the spirit and scope of the appended claims, giving full cognizance to equivalence in all respects.

The entire disclosures of all applications, patents and publications, cited herein, are hereby incorporated by reference.

We Claim:

1. A compound of formula (I):



(I)

5 wherein

Q represents C₁₋₄ alkyl, -NR³R⁴, phenyl, optionally substituted phenyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-R⁵-piperazin-1-yl or 4-morpholinyl group,

R¹ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

R² represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

10 R³ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;

R⁴ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;

R⁵ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group;

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof.

15 2. A compound of claim 1, wherein

Q represents C₁₋₄ alkyl, -NR³R⁴ or 4-morpholinyl group,

R¹ represents hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl group;

R² represents hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl group;

R³ represents hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl group; and

R⁴ represents hydrogen atom or C₁₋₄ alkyl group.

3. A compound selected from:

- 5 *trans*-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide,
- trans*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,
- trans*-morpholine-4-carboxylic acid (4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-amide,
- 10 *trans*-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,
- trans*-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-dimethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide,
- trans*-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide,
- 15 *trans*-morpholine-4-carboxylic acid (4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-amide,
- trans*-3-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl-1,1-dimethyl-urea,
- 20 *trans*-3-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-ethylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-1,1-dimethyl-urea,
- trans*-1-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethyl-urea,
- trans*-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-propionamide,
- 25

trans-N-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dichloro-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-acetamide,

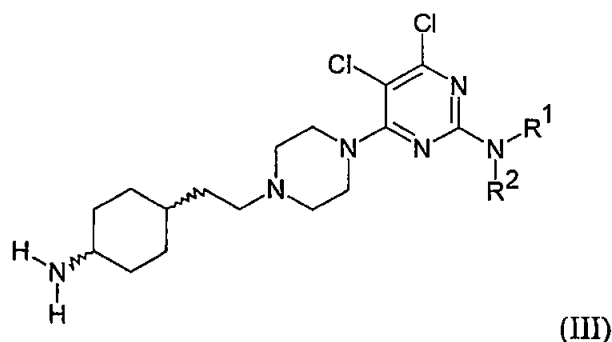
trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-methyl-urea,

5 *trans*-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-benzamide,

trans-3-bromo-N-(4-{2-[4-(5,6-dichloro-2-methylamino-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-benzamide,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or
10 hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof.

4. A compound of formula (III):



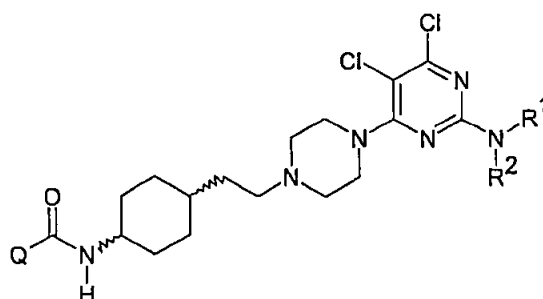
wherein

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group, and

15 R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group.

5. A process for preparing a compound of formula (I):

38



(I)

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof,

5 wherein

Q represents C_{1-4} alkyl, $-NR^3R^4$, phenyl, optionally substituted phenyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4- R^5 -piperazin-1-yl or 4-morpholinyl group,

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

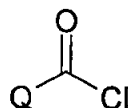
R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

10 R^3 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

R^4 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

R^5 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group

comprising reacting an acid- or carbamoylchloride of formula (II):



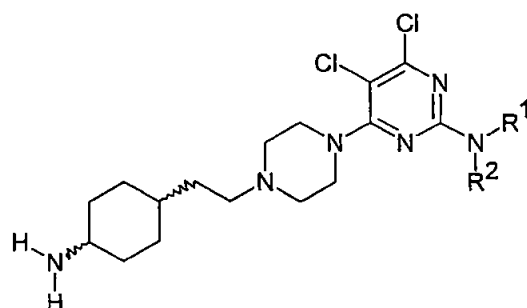
(II)

15

wherein Q is as described above;

with an amine of formula (III):

39



(III)

wherein

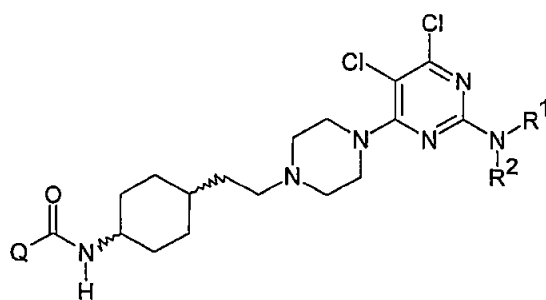
R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

5 R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

and, where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or cis- and/or trans-isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto, by conventional methods,

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates of the
10 compound of formula (I).

6. A process for preparing a compound of formula (I):



(I)

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts
15 and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof,

wherein

Q represents NR^3R^4 ,

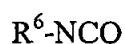
R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

R^3 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

5 R^4 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

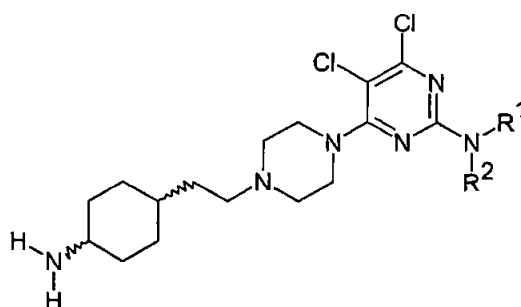
comprising reacting an isocyanate of formula (IV):



(IV)

wherein R^6 represents C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl group

10 with an amine of formula (III):



(III)

wherein

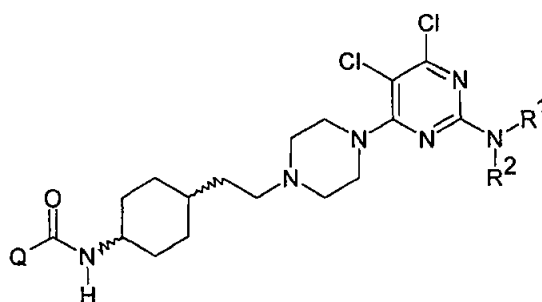
R^1 represents hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group,

15 R^2 represents hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group,

and, where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or cis- and/or trans-isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto, by conventional methods,

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates of the compound of formula (I).

7. A process for preparing a compound of formula (I):



(I)

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof,

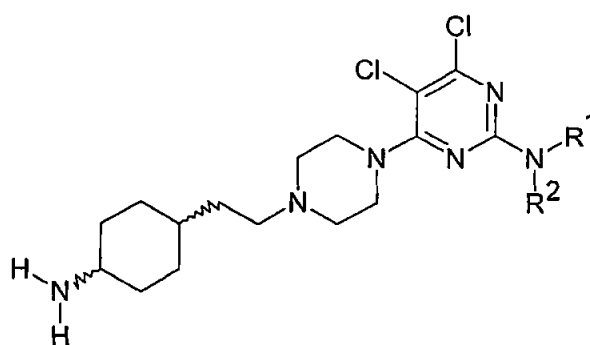
wherein

Q represents amino,

R¹ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group,

R² represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group, comprising

comprising reacting potassium cyanate or sodium cyanate with an amine of formula (III)



(III)

15 wherein

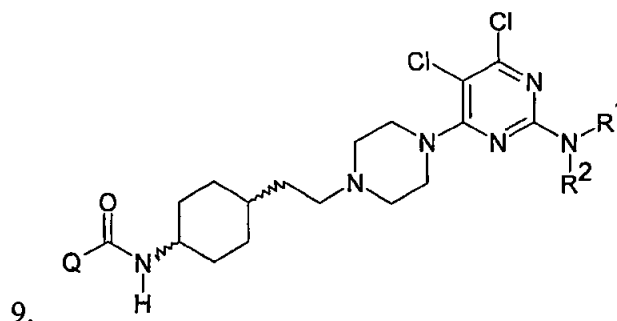
R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group;

R^2 represents hydrogen atom or C_{1-4} alkyl group;

and, where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or cis- and/or trans- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto, by
5 conventional methods,

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates of the compound of formula (I).

8. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I)



(I)

wherein

Q represents C_{1-4} alkyl, $-NR^3R^4$, phenyl, optionally substituted phenyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4- R^5 -piperazin-1-yl or 4-morpholinyl group,

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

15 R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group,

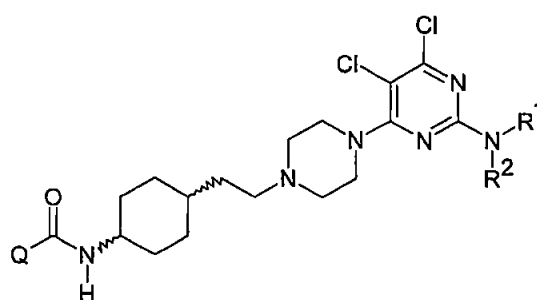
R^3 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

R^4 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

R^5 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof and one or more physiologically acceptable carrier(s).

9. The use of a compound of formula (I):



(I)

wherein

Q represents C_{1-4} alkyl, $-NR^3R^4$, phenyl, optionally substituted phenyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4- R^5 -piperazin-1-yl or 4-morpholinyl group;

R^1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group;

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group;

R^3 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;

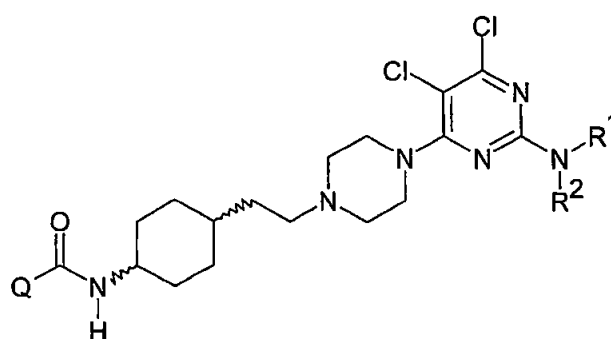
R^4 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl;

R^5 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl group;

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine receptor(s).

10. The use according to claim 9, wherein the dopamine receptor is a dopamine D_3 and/or D_2 receptor.

11. A method of treating and/or preventing a condition which requires modulation of dopamine receptor(s) which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I)



(I)

wherein

Q represents C₁₋₄ alkyl, -NR³R⁴, phenyl, optionally substituted phenyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-R⁵-piperazin-1-yl or 4-morpholinyl group,

R¹ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group,

R² represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group,

R³ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

R⁴ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl group, phenyl or optionally substituted phenyl,

R⁵ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyl group

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or

hydrates and/or solvates and/or polymorphs thereof.

12. The method according to claim 11, wherein the dopamine receptor is a dopamine D₃ and/or D₂ receptor

PATENTE PCT/HU2008/000032**PIRIMIDINIL-PIPERAZINAS ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR D₃/D₂****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con nuevos ligandos que prefieren el subtipo
5 del receptor D₃ y D₂ de dopamina de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o
estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los
mismos. La invención también se relaciona con procesos para preparar los mismos, con
composiciones que contienen los mismos y con su uso en el tratamiento y/o prevención de
afecciones que requieren la modulación de receptores de dopamina.

10 ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Derivados de ciclohexano que son útiles como terapéuticos para el tratamiento de
dolor se describen en la Publicación de Patente Internacional No. WO 99/67206.

Los compuestos que contienen un anillo ciclohexano, pirimidina y piperazina se
describen en la Patente Europea No. EP 431,580 y Patente U.S. No. 4,957,921. Estos compuestos
15 actúan como agentes del sistema nervioso central y agentes dopaminérgicos, respectivamente. Estos
compuestos, sin embargo, no contienen un grupo alquil-amino en la posición 2 del anillo
pirimidina. Los compuestos moduladores de receptor D₃ de dopamina que contienen un anillo
pirimidina y piperazina se describen en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. No.
2004/259882. Estos compuestos, sin embargo, no contienen un anillo ciclohexano.

20 Las 2-Amino-6-cloro-4-(N-metilpiperazino)pirimidinas como inhibidores de unión de
espiroperidol se describen en, por ejemplo, J. Med. Chem., 25, 1459, (1982).

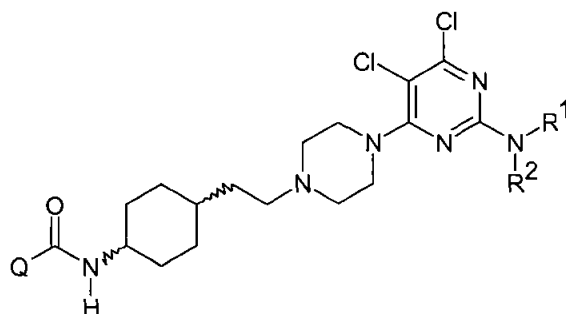
RESUMEN DE LA INVENCION

De forma sorprendente, se ha encontrado que en contraste con los compuestos
descritos anteriormente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen alta o
25 muy alta afinidad para los receptores D₃ de dopamina, y moderada a alta afinidad para los
receptores D₂ de dopamina siempre en tal una combinación que la afinidad D₃ es 5 a 50 veces
mayor que la afinidad D₂. En adición, los compuestos de la presente invención muestran aún
mayor selectividad sobre otros receptores. Por ejemplo, estos compuestos no muestran
afinidad para los alfa-1 adrenoceptores, es decir, sus constantes de inhibidor (K_i) son más altas
30 o mucho más altas que 1000 nM.

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

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

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de piperazina de fórmula (I):



(I)

en donde

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

R¹ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;

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

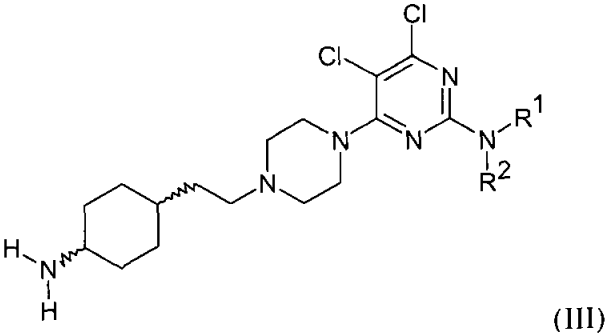
10 R⁴ representa hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R⁵ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos, con procesos para preparar los mismos, con composiciones farmacológicas que contienen los mismos y su uso en el
15 tratamiento y/o prevención de afecciones patológicas que requieren la modulación de receptores de dopamina, tal como, pero no se limita a, sicosis (por ejemplo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), abuso de fármacos (por ejemplo alcohol, cocaína, nicotina, opioides), deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencia, estados sicóticos asociados con demencia,
20 trastornos de alimentación (por ejemplo bulimia nerviosa, etc.), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad, depresión sicótica, manía, trastorno bipolar, trastornos paranoicos y de delirio, trastornos discinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos, discinesia tardía), depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunciones sexuales (por ejemplo
25 disfunciones eréctiles), trastornos del sueño, vómito, agresión, autismo y dolor.

La presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula (III):

3

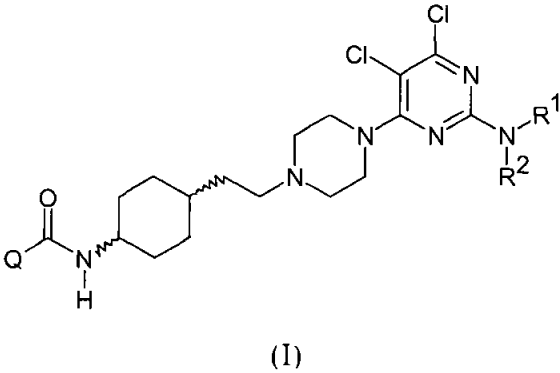


en donde
R¹ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄, y
R² representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I):



en donde
Q representa grupo alquilo C₁₋₄, -NR³R⁴, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-R⁵-piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo;
R¹ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;
R² representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;
R³ representa hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;
R⁴ representa hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;
R⁵ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos.

El término “fenilo opcionalmente sustituido” como se utiliza aquí significa un grupo fenilo que se puede sustituir en cualquier posición por uno o más grupos halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y/o ciano, o combinaciones de los mismos.

La presente invención también se relaciona con sales de los compuestos de fórmula (I) formados con ácidos.

Se pueden utilizar ácidos orgánicos e inorgánicos para la formación de sales de adición de ácido. Ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico,

ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Representativos de ácidos orgánicos monovalentes incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, y diferentes ácidos butíricos, ácidos valéricos y ácidos cápricos. Representativos de ácidos orgánicos bivalentes incluyen, pero no se limitan a, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido succínico. También se pueden utilizar otros ácidos orgánicos, tales como ácidos hidroxí, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, o ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, ácido benzoico o ácido salicílico, así como también ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Un grupo preferido de sales de adición de ácido son aquellas en las que el componente ácido en sí mismo es fisiológicamente aceptable y no tiene un efecto terapéutico en la dosis aplicada y/o tiene influencia favorable sobre el efecto del ingrediente activo. Estas sales de adición de ácido son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido que no son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden ser ventajosas en la purificación y aislamiento de los compuestos deseados de fórmula (I), y son por lo tanto también incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los solvatos y/o hidratos de los compuestos de fórmula (I), así como también solvatos y/o hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Una persona medianamente versada en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas isoméricas tautoméricas y geométricas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) existen en la forma de isómeros cis y trans con respecto a la configuración del anillo ciclohexano. Los compuestos de la presente invención están preferiblemente en la configuración trans. En adición, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros y diastereómeros. Todos estos compuestos, que incluyen isómeros cis, isómeros trans, mezclas diastereoméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, enantiómeros puros y sustancialmente puros, están dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros contienen no más de 5% w/w del enantiómero opuesto correspondiente, preferiblemente no más de 2%, más preferiblemente no más de 1%.

Se pueden obtener los isómeros ópticos mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o base farmacéuticamente activa o formación de diastereómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico. Se pueden separar las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias

químicas y/o físicas mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. Las bases o ácidos ópticamente activos luego se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos involucra el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, 5 columnas de HPLC quiral), con o sin derivación convencional, opcionalmente escogida para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables rutinariamente. Son también útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivación. Los compuestos ópticamente activos de las fórmulas (I) de igual forma se pueden 10 obtener al utilizar materiales de partida ópticamente activos en procesos de síntesis quiral bajo condiciones de reacción que no originan racemización.

Una persona medianamente versada en la técnica también reconocerá que algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas polimórficas. Según se conoce en la técnica, el polimorfismo es una capacidad de un compuesto para cristalizar más de una especie 15 cristalina o "polimórfica". Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto con por lo menos dos disposiciones diferentes o formas polimórficas de aquella molécula de compuesto en el estado sólido. Las formas polimórficas de cualquier compuesto dado se definen por la misma fórmula química o composición y son tan distintas en estructura química como estructuras cristalinas de dos compuestos químicos diferentes.

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

En ciertas realizaciones, los compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde

25 Q representa grupo alquilo C_{1-4} , NR^3R^4 o 4-morfolinilo,

R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

R^3 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

R^4 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-1,1-dimetil-urea,

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etil-amino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea,

15 trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etil-urea,

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

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

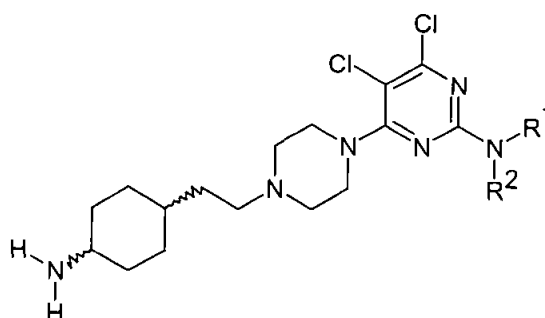
trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metil-urea,

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

25 trans-3-bromo-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,

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

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



(III)

en donde

R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} , y

R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} .

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

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

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

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

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

Procesos Sintéticos

La presente invención también proporciona procesos para preparar compuestos de fórmula (I).

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

Q representa grupo alquilo C_{1-4} , $-NR^3R^4$, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4- R^5 -piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo,

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

20 R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ,

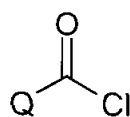
R^3 representa hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido,

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

R^5 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

dicho proceso involucra hacer reaccionar un ácido- o carbamoilcloruro de fórmula (II):

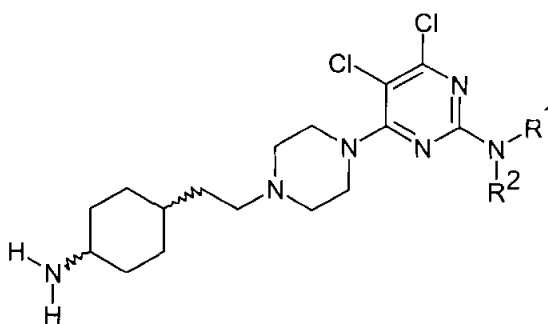
25



(II)

en donde Q es como se describió anteriormente;

con una amina de fórmula (III):



(III)

en donde

R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} , y

R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} .

5 El proceso del Método A se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos por una persona medianamente versada en la técnica, por ejemplo, al suspender o disolver la amina apropiada de fórmula (III), o una sal de la misma, en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida, hidrocarburos clorinados o hidrocarburos) y agregar el ácido apropiado- o carbamoilcloruro de fórmula (II) a esta suspensión o solución, en la
10 presencia de una base (por ejemplo trietilamina). Se puede llevar a cabo la reacción ventajosamente entre aproximadamente $-10^\circ C$ y aproximadamente $60^\circ C$. Se puede monitorear el progreso de la reacción mediante cromatografía de capa fina. El tiempo de reacción es típicamente aproximadamente 6-60 h. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Se pueden purificar los productos, por
15 ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía de columna.

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

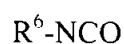
Q representa NR^3R^4 ;

R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

20 R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

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

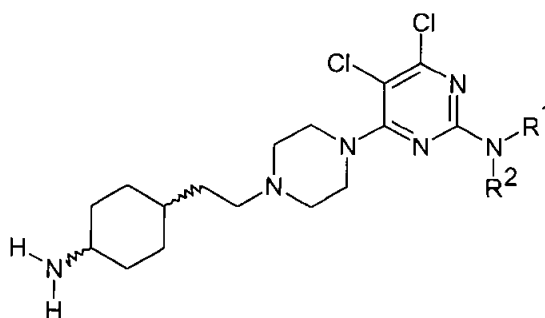
R^4 representa hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido, dicho proceso involucra hacer reaccionar un isocianato de fórmula (IV):



(IV)

25

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



(III)

en donde

R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} .

R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} .

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

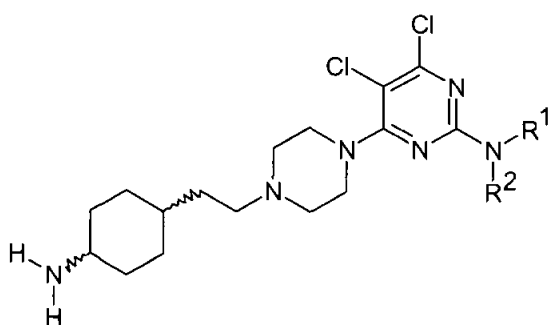
En todavía otra realización, la presente invención se dirige a un proceso (Método C) para preparar compuestos de fórmula (I) en donde

Q representa amino

R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} .

R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}

dicho proceso involucra hacer reaccionar un cianato, por ejemplo, cianato de potasio o cianato de sodio con una amina de fórmula (III)



(III)

en donde

R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} .

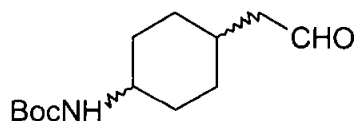
R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} .

El proceso de reacción del Método C se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos por una persona medianamente versada en la técnica, por ejemplo, la transformación de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo en un disolvente alcohólico (por ejemplo metil o etil alcohol) en la presencia de una base (por ejemplo trietilamina), y cianato de potasio o sodio ventajosamente a temperatura

de reflujo. El tiempo de reacción es típicamente aproximadamente 2-24 horas. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Se pueden purificar los productos, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía de columna.

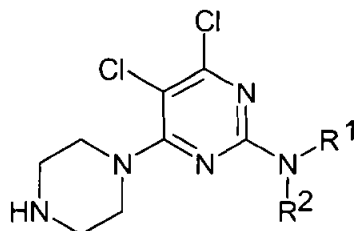
- 5 El ácido - o carbamoilcloruros de fórmula (II) y los isocianatos de fórmula (IV) están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar mediante diferentes métodos conocidos por una persona medianamente versada en la técnica. Las sales de cianato de potasio y sodio sales están disponibles comercialmente.

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (III) mediante métodos conocidos por
10 una persona medianamente versada en la técnica, por ejemplo al hacer reaccionar el aldehído de fórmula (V):



(V)

- en donde Boc es un grupo terc-butoxicarbonilo,
15 con una piperazina de fórmula (VI):

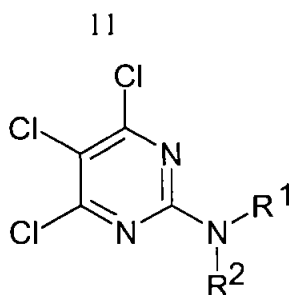


(VI)

- en donde el significado de R¹ y R² es como se describió anteriormente para la fórmula (III), bajo condiciones de aminación reductora, seguido por remoción del grupo protector Boc.
20 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte (por ejemplo hidrocarburos clorinados, alcoholes o éteres) en la presencia de un agente de reducción, por ejemplo, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoborohidruro de sodio. La temperatura de reacción está entre aproximadamente 0° C y aproximadamente temperatura ambiente. El tiempo de reacción es típicamente aproximadamente 2-24 h. Se puede llevar a
25 cabo la desprotección utilizando, por ejemplo, o ácido clorhídrico en n disolvente adecuado.

Se describen la síntesis de aldehídos de fórmula (V), por ejemplo, en J. Med. Chem. 43, 1878, (2000).

- Se pueden sintetizar los compuestos de fórmula (VI) mediante métodos conocidos por una persona medianamente versada en la técnica, por ejemplo al hacer reaccionar 1-Boc-
30 piperazina con una pirimidina de una fórmula (VII).



(VII)

en donde el significado de R^1 y R^2 es como se describió anteriormente para la fórmula (III), bajo condiciones de alquilación seguido por remoción del grupo protector Boc. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte (por ejemplo hidrocarburos clorinados, hidrocarburos, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y cetonas) en la presencia de base orgánica o inorgánica (por ejemplo trietilamina, carbonato de sodio o potasio) ventajosamente entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 150°C . El tiempo de reacción es aproximadamente típicamente 2-24 horas. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Se pueden purificar los productos, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía de columna. Se puede llevar a cabo la desprotección utilizando, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

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

Formulaciones

Para uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos se administran usualmente como una composición farmacéutica estándar. La presente invención por lo tanto proporciona en un aspecto adicional composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos y portadores fisiológicamente aceptables.

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

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos que son activos cuando se dan oralmente se pueden formular como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones,

comprimidos, cápsulas y pastillas.

Una formulación líquida de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos generalmente consiste de
5 una suspensión o solución del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos en un portador líquido adecuado, por ejemplo un disolvente acuoso, tal como agua, etanol o glicerol, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener uno o más agente de suspensión, conservante,
10 saborizante o agente colorante, o combinaciones de los mismos.

Una composición en la forma sólida de un comprimido se puede preparar utilizando cualquier portador farmacéutico adecuado utilizado en forma rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales portadores incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa, etc.

15 Una composición en la forma sólida de una cápsula se puede preparar utilizando procedimientos de encapsulación de rutina. Por ejemplo, los glóbulos que contienen el ingrediente activo se pueden preparar utilizando portadores estándares y luego se carga en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, una dispersión o suspensión se puede preparar utilizando cualquier portador farmacéutico adecuado, por ejemplo gomas acuosas, celulosas,
20 silicatos o aceites y la dispersión o suspensión luego se carga en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales son típicamente una solución o suspensión del compuesto de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o
25 solvatos y/o polimorfos de los mismos en un portador acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinil pirrolidona, lecitina, aceite de araquís o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y luego reconstituir con un disolvente adecuado antes de administración.

Las composiciones de la presente invención para administración nasal que contienen
30 un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol de la presente invención típicamente comprenden una solución o suspensión fina del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros
35 y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y

se presentan usualmente en unas cantidades de dosis única o multidosis en forma estéril en un contenedor sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o relleno para uso con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el contenedor sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitario, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol ajustado con una válvula de medición que está destinada para desecho una vez se han agotado los contenidos. En donde la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, este contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propulsor orgánico, tal como un fluoroclorohidrocarburo. La forma de dosificación en aerosol también puede tomar la forma de un atomizador de bomba. Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos adecuados para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas y pastillas, en donde se formula el ingrediente activo con un portador, tal como azúcar y acacia, tragacanto, o gelatina y glicerol etc.

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

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

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

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

- | | | |
|----|-------------------------------|-----------|
| a) | Inyección intravenosa | |
| | Compuesto de fórmula (I) | 1-40 mg |
| | Amortiguador | a pH ca 7 |
| | Disolvente/agente complejante | a 100 ml |
| b) | Inyección de bolo | |
| | Compuesto de fórmula (I) | 1-40 mg |

Amortiguador a pH ca 7
Codisolvente a 5 ml

Amortiguador: amortiguadores adecuados incluyen citrato, fosfato, hidróxido de sodio/ácido clorhídrico.

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

c) Comprimido

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

Diluyente: por ejemplo celulosa microcristalina, almidón de lactosa.

15 Aglutinante: por ejemplo polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa.

Desintegrante: por ejemplo glicolato de almidón de sodio, crospovidona.

Lubricante: por ejemplo estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio

d) Suspensión oral

Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
20 Agente de suspensión	0.1-10 mg
Diluyente	20-60 mg
Conservante	0.01-1.0 mg
Amortiguador	a pH ca 5-8
Codisolvente	0-40 mg
25 Sabor	0.01-1.0 mg
Colorante	0.001-0.1 mg

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

Diluyente: por ejemplo sorbitol solución, típicamente agua.

30 Conservante: por ejemplo benzoato de sodio.

Amortiguador: por ejemplo citrato.

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

Métodos de Tratamiento

35 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, en contraste con antipsicóticos conocidos, se han encontrado por exhibir muy alta afinidad para los receptores

D₃ de dopamina, afinidad alta a moderada receptores D₂ de dopamina y no afinidad para receptores alfa-1 adrenérgicos. Se espera que los compuestos sean útiles en el tratamiento y/o prevención de estados de enfermedad en los que los receptores D₃ y/o D₂ están involucrados en la patología de la enfermedad y así se requiere su modulación, o en los que la modulación de los receptores D₃ y/o D₂ ejerce efecto benéfico en el estado y/o proceso de la enfermedad.

La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico está involucrado en la patología de varios trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos tales como esquizofrenia, manía, trastornos bipolares, abuso de fármaco, demencia, disfunciones cognitivas, y enfermedad de Parkinson. Se median los efectos de la dopamina neurotransmisora por vía de por lo menos cinco distintos receptores de dopamina pertenecientes a la familia D₁- (es decir D₁ y D₅) o D₂- (es decir D₂, D₃ y D₄). Los receptores D₃ se han mostrado por tener distribución característica en el cerebro de mamífero. A saber, ellos se han encontrado en altas densidades, en ciertas estructuras límbicas tales como nucleus accumbens, tubérculo olfatorio e islas de Calleja. Por lo tanto, el objetivo preferencial de los receptores D₃ pueden ser un método de promisorio para la modulación más selectiva de ciertas funciones dopaminérgicas y consecuentemente ofrece intervenciones terapéuticas exitosas en varias anormalidades tales como esquizofrenia, disfunciones emocionales o cognitivas (ver, por ejemplo, Sokoloff, P. et al.: *Nature* 1990, 347:146; Schwartz, J.C. et al.: *Clin. Neuropharmacol.* 1993, 16:295; Schwartz, J.C. et al.: *Brain Res. Rev.* 2000, 31:277; Levant, B.: *Pharmacol. Rev.* 1997, 49:231; Laszy, J. et al.: *Psychopharmacol.* 2005, 179:567), abuso de fármaco (ver, por ejemplo, Pilla, C. et al.: *Nature* 199, 400:371; Heidbreder, C.A. et al.: *Brain Res. Rev.* 2005, 49:77), enfermedad de Parkinson (ver, por ejemplo, Levant, B. et al.: *CNS Drugs* 1999, 12:391; Joyce, J.N.: *Pharmacol. Therap.* 2001, 90:231; Bézard, E. et al.: *Nature Medicine* 2003, 9:762) y dolor (ver, por ejemplo, Levant, B. et al.: *Neurosci. Lett.* 2001, 303:9).

Los receptores D₂ de dopamina se distribuyen ampliamente en el cerebro y se conocen por estar involucrados en numerosas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas D₂, por ejemplo, se utilizan ampliamente como antipsicóticos. Sin embargo, es también bien conocido que el antagonismo masivo de los receptores D₂ llevan a efectos colaterales no deseados, tales como síntomas motrices extrapiramidales, sedación sicomotriz, abultamiento cognitivo y alteraciones endocrinas. Estos efectos colaterales restringen seriamente la utilización terapéutica de los compuestos antagonistas D₂ (ver, por ejemplo, Wong, A.H.C. et al.: *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003, 27:269.; Stahl, S.M. 2002, *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd Ed. Cambridge University Press).

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

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos que tienen alta afinidad para los receptores D₃ de dopamina (valores K_i menores de 3 nM) y, de forma simultánea, tienen alta a moderada afinidad para los receptores D₂ de dopamina (valores K_i de 10 a 50 nM) siempre en una tal combinación que la afinidad D₃ es 5 a 50 veces mayor que la afinidad D₂. En adición, los compuestos de fórmula (I) no tienen afinidad a los receptores alfa-1 adrenérgicos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona a método para tratar afecciones que requieren modulación de receptores de dopamina D₃ y/o D₂ preferencial, tal como, pero no se limita a, psicosis (por ejemplo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados con demencia, depresión psicótica, manía, trastorno bipolar, trastornos paranoicos y de delirio, trastornos discinesicos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos, discinesia tardía, trastornos de alimentación (por ejemplo bulimia nerviosa), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunciones sexuales (por ejemplo disfunciones eréctiles), trastornos del sueño, vómito, agresión, autismo, abuso de fármaco (por ejemplo alcohol, cocaína, nicotina, opioides) y dolor, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) y/o

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

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

Un uso preferido para los ligandos D₃/D₂ de acuerdo con la presente invención está en el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, deterioro cognitivo acompañado de esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencia, estados sicóticos asociados con demencia, depresión sicótica, manía, trastorno bipolar, trastornos paranoicos y de delirio, trastornos discínéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, y abuso de fármaco (por ejemplo abuso de cocaína).

La combinación particular de las acciones de los dos receptores descrita anteriormente permite la manifestación simultánea de las acciones benéficas del antagonismo funcional D₃ (por ejemplo efecto mejorador cognitivo, inhibición de síntomas motrices extrapiramidales, acción inhibidora sobre abuso de fármaco) y aquel del antagonismo funcional D₂ (por ejemplo efecto antipsicótico). Adicionalmente, la misma combinación resulta de forma sorprendente en la cancelación de las características desventajosas del antagonismo D₂ (por ejemplo síntomas extrapiramidales, sedación sicomotriz, alteraciones cognitivas).

EJEMPLOS

La presente invención ahora será descrita adicionalmente por vía de los siguientes ejemplos no limitantes. En la aplicación de la descripción de estos ejemplos, se debe mantener en mente claramente que los ejemplos son solamente ilustrativos de la presente invención y no se deben constituir como limitantes del alcance de la invención en ninguna forma ya que muchas variaciones y equivalentes que están abarcadas por la presente invención serán evidentes a aquellos expertos en la técnica luego de leer la presente descripción.

Se aclara la estructura de todos los intermedios y productos terminados IR, RMN y espectroscopia MS.

Ejemplo 1

Éster de terc-butilo de ácido 4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (compuesto intermedio 1a)

Se refluuyen Metil-(4,5,6-tricloro-pirimidin-2-il)-amina (2.8 g, 12.2 mmol), 1-Boc-piperazina (2.27 g, 12.2 mmol), carbonato de potasio (0.84 g 6.1 mmol) en agua (2.5 ml) y metil etil cetona (50 ml) durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el

precipitado se filtra, y se lava con agua para dar el compuesto del título (2.6 g, 59 %), punto de fusión: 205-206° C.

Aplicando el procedimiento anterior se preparan los siguientes compuestos:

Éster de terc-butilo de ácido 4-(5,6-dicloro-2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico, punto de fusión: 129-131° C (compuesto intermedio 1b);

Éster de terc-butilo de ácido 4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico, punto de fusión: 164-167° C (compuesto intermedio 1c);

Éster de terc-butilo de ácido 4-(2-amino-5,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico, punto de fusión: 70-175° C (compuesto intermedio 1d).

10 Ejemplo 2

Diclorhidrato de (4,5-Dicloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-metil-amina (compuesto intermedio 2a)

Se desprotege 2.6 g (7.2 mmol) de éster de terc-butilo de ácido 4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico a 10° C utilizando 100 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gaseoso. Después de 4 horas el precipitado se filtra dando el compuesto del título (2.4 g, 100 %), fusión a 204-209° C.

Aplicando el procedimiento anterior se preparan los siguientes compuestos:

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

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

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

Ejemplo 3

25 Éster de terc-butilo de ácido Trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico (compuesto intermedio 3a)

Se disuelven 5.36 g (16 mmol) de diclorhidrato de (4,5-Dicloro-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-metil-amina y 3.86 g (16 mmol) de éster de butilo de ácido trans-4-(2-oxoetil)ciclohexil-carbámico en diclorometano (320 ml). Se agrega 6.7 ml (48 mmol) de trietilamina, luego se agrega 5.1 g (24 mmol) de triacetoborohidruro de sodio en forma de porción y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Luego se agrega 20% de solución de carbonato de potasio en agua (100 ml). La capa orgánica se separa, se seca y se evapora hasta secado in vacuo. Se tritura el residuo con éter de dietilo para dar el compuesto del título (6.9 g, 88.5 %), punto de fusión: 199-202° C.

35 Aplicando el procedimiento anterior se preparan los siguientes compuestos:

Éster de terc-butilo de ácido trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-dimetilamino-pirimidin-4-

il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico punto de fusión: 169-171° C (compuesto intermedio 3b);

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

Éster de terc-butilo de ácido trans-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico, punto de fusión: 197-199° C (compuesto intermedio 3d).

Ejemplo 4

Triclorhidrato de Trans-(4-{4-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperazin-1-il}-5,6-dicloro-pirimidin-2-il)-metil-amina (compuesto intermedio 4a)

Se desprotege 4.88 g (10 mmol) de éster de terc-butilo de ácido Trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico a 10° C utilizando 100 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gaseoso. Después de 4 horas el precipitado se filtra dando el compuesto del título (4.9 g, 99 %), fusión a 325-326° C.

Aplicando el procedimiento anterior se preparan los siguientes compuestos:

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

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

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

Método A

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

Se suspende 2.28 g (4.6 mmol) de triclorhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperazin-1-il}-5,6-dicloro-pirimidin-2-il)-metil-amina en diclorometano (50 ml). Se agrega trietilamina (3.5 ml, 25.3 mmol) seguida por la adición de cloruro de acetilo (0.49 ml, 6.9 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra, se lava con agua y se purifica utilizando cromatografía de columna para dar el compuesto del título (1.39 g, 70 %), MS (EI): 430.2 (MH⁺); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc. DCl, □ (ppm)): 0.89-0.96 m (2H); 1.06-1.35 m (3H); 1.55-1.82 m (6H); 1.79 s (3H); 2.76 s (3H); 2.98-3.18 m (4H); 3.37-3.58 m (5H); 4.16-4.29 m (2H); 7.90 br (NH residual); 11.35 br (NH residual).

Método B

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

ciclohexil)-3-etil-urea (Compuesto 10)

Se disuelve 0.25 g (0.5 mmol) de triclórhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperazin-1-il}-5,6-dicloro-pirimidin-2-il)-metil-amina en diclorometano seco (10 ml). Se agrega trietilamina (0.28 ml, 2 mmol) seguida por la adición de etilisocianato (0.06 ml, 0.753 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se remueve el disolvente in vacuo. Se tritura el residuo con agua, y el precipitado se filtra para dar el compuesto del título (0.17 g, 72 %) MS (EI): 459.2 (MH⁺). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc. DCl, □ (ppm)): 0.96 t (3H); 0.88-1.13 m (4H); 1.13-1.31 m (1H); 1.54-1.85 m (6H); 2.74 s (3H); 2.98 q (2H); 2.89-3.16 m (4H); 3.19-3.33 m (1H); 3.34-3.58 m (4H); 4.12-4.30 m (2H).

Método C

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

Se suspende 0.6 g (1.3 mmol) de triclórhidrato de trans-(4-{4-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperazin-1-il}-5,6-dicloro-pirimidin-2-il)-metil-amina en metanol. Se agrega trietilamina (0.36 ml, 2.6 mmol) seguida por la adición de cianato de potasio (0.26 g, 3.12 mmol). La mezcla se refluje durante 10 horas. Se remueve el disolvente in vacuo. Se tritura el residuo con agua, y el precipitado se filtra para dar el compuesto del título (0.42 g 75 %) MS (EI): 431.2 (MH⁺). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc. DCl, □ (ppm)): 0.91-1.12 m (2H); 1.15-1.36 m (3H); 1.56-1.92 m (6H); 2.76 s (3H); 3.00-3.21 m (4H); 3.30-3.61 m (5H); 4.15-4.31 m (2H).

La aplicación de uno de los métodos anteriores, utilizando los reactivos apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

ácido trans-morfolina-4-carboxílico (4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida (Compuesto 3), MS (EI): 515.2 (MH⁺); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS), □ (ppm)): 0.84-1.03 m (2H); 1.08 t (3H); 1.12-1.27 m (3H); 1.27-1.40 m (2H); 1.66-1.83 m (4H); 2.24-2.51 m (6H); 3.16-3.27 m (6H); 3.35-3.42 m (1H); 3.43-3.59 m (8H); 6.14 d (1H); 7.40 br. (1H);

trans-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea (Compuesto 4), MS (EI): 445.2 (MH⁺); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc. TFA, □ (ppm)): 0.86-1.18 m (4H); 1.10 s (3H); 1.15-1.32 m (1H); 1.49-1.61 m (2H); 1.65-1.89 m (4H); 3.03-3.37 m (9H); 3.49-3.62 m (2H); 4.18-4.36 m (2H);

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida (Compuesto 5), MS (EI): 444.3 (MH⁺); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ + 1 gota de cc. TFA (TMS), □ (ppm)): 0.91-1.34 m (5H); 1.45-1.62 m (2H); 1.66-1.85 m (4H); 1.77 s (3H); 3.07 s (6H); 3.07-3.20 m (4H); 3.20-3.36 m (2H); 3.37-3.62 m (3H);

4.22-4.36 m (2H); 7.71 d (1H); 9.77 br (debido a protonación);

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-
ciclohexil)-acetamida (Compuesto 6), MS (EI): 444.2 (MH⁺); ¹H RMN (300 MHz,
CDCl₃ (TMS), □ (ppm)): 1.04-1.14 m (4H); 1.19 t (3H); 1.23-1.30 m (1H); 1.37-1.48 m (2H);
5 1.77-1.82 m (2H); 1.95 s (3H); 1.94-2.04 m (2H); 2.34-2.43 m (2H); 2.48-2.55 m (4H); 3.30-
3.43 m (2H); 3.58-3.77 m (5H); 4.83 t (1H); 5.23 d (1H);

ácido trans-morfolina-4-carboxílico (4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida (Compuesto 7), MS (EI): 501.2 (MH⁺); ¹H RMN
(500 MHz, DMSO-d₆+DCI (TMS), □ (ppm)): 0.91-1.04 m (2H); 1.12-1.30 m (3H); 1.55-1.66
10 m (2H); 1.67-1.84 m (4H); 2.76 s (3H); 3.01-3.15 m (4H); 3.19-3.28 m (4H); 3.34-3.43 m
(1H); 3.42-3.63 m (8H); 4.03-4.37 m (2H); 7.45 br (NH residual); 11.22 br (NH residual);

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-
ciclohexil-1,1-dimetil-urea (Compuesto 8), MS (EI): 459.2 (MH⁺); ¹H RMN (500 MHz,
DMSO-d₆ (TMS) +1 gota de cc. TFA, □ (ppm)): 0.91-1.06 m (2H); 1.14-1.31 m (3H); 1.49-
15 1.64 m (2H); 1.67-1.84 m (4H); 2.77 s (9H); 3.03-3.21 m (4H); 3.21-3.43 m (3H); 3.51-3.62
m (2H); 4.14-4.44 m (2H); 5.49 br. (debido a protonación); 7.50 br (1H); 9.83 br (1H);

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-
ciclohexil)-1,1-dimetil-urea (Compuesto 9), MS (EI): 473.2 (MH⁺); ¹H RMN (500 MHz,
DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc. TFA, □ (ppm)): 0.91-1.03 m (2H); 1.09 t (3H); 1.13-1.28 m
20 (3H); 1.50-1.60 m (2H); 1.66-1.84 m (4H); 2.75 s (6H); 3.00-3.19 m (4H); 3.19-3.39 m (5H);
3.48-3.62 m (2H); 4.07-4.36 m (2H); 5.86 br (debido a protonación); 7.53 br (1H); 9.91 br
(1H);

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-
ciclohexil-propionamida (Compuesto 11), MS(EI): 444.2 (MH⁺) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-
25 d₆ (TMS) 1 gota de cc. TFA, □ (ppm)): 0.97 t (3H); 0.95-1.05 m (2H); 1.06-1.18 m (2H);
1.18-1.29 m (1H); 1.51-1.59 m (2H); 1.68-1.81 m (4H); 2.03 q (2H); 2.76 s (3H); 3.03-3.34 m
(6H); 3.40-3.51 m (1H); 3.51-3.60 m (2H); 4.13-4.39 m (2H); 7.42, 7.52 br. (debido a
protonación); 7.60 d (1H); 9.72 br. (1H);

trans-N-(4-{2-[4-(2-amino-5,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-
30 acetamida (Compuesto 12), MS (EI): 416.2 (MH⁺); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ (TMS), □
(ppm)): 0.83-1.28 m (5H); 1.28-1.40 m (2H); 1.65-1.82 m (4H); 1.76 s (3H); 2.26-2.35 m
(2H); 2.37-2.48 m (4H); 3.35-3.54 m (5H); 7.65 d (1H); 6.83 s (2H);

trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-
ciclohexil)-3-metil-urea (Compuesto 13), MS (EI): 445,3 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz,
35 DMSO-d₆ (TMS) + 1 gota de cc. DCI, □ (ppm)): 0.90-1.17 m (4H); 1.19-1.31 m (1H); 1.58-
1.84 m (6H); 2.54 s (3H); 2.76 s (3H); 3.02-3.16 m (4H); 3.22-3.33 m (1H); 3.42-3.57 m (4H);

4.10-4.30 m (2H); 7.44 br (NH residual); 11.33 br (NH residual)

trans-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida (Compuesto 14), MS(EI): 492.4 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ (TMS)+ 1 gota de cc. DCl, □ (ppm)): 0.98-1.11 m (2H); 1.21-1.44 m (3H); 1.61-1.70 m (2H); 1.73-1.90 m (4H); 2.76 s (3H); 2.97-3.19 m (4H); 3.42-3.56 m (4H); 3.66-3.83 m (1H); 4.09-4.32 m (2H); 7.41-7.54 m (3H); 7.82-7.87 m (2H); 8.26 br (NH residual); 11.33 br (NH residual);

trans-3-bromo-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida (Compuesto 15), MS(EI): 571.3 (MH⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ + MeOD-d₄ (TMS), □ (ppm)): 1.06-1.42 m (5H); 1.48-1.65 m (2H); 1.79-1.88 m (2H); 2.04-2.13 m (2H); 2.43-2.85 m (6H); 2.91 s (3H); 3.62-3.99 m (5H); 7.29-7.32 m (1H); 7.59-7.64 m (1H); 7.66-7.71 m (1H); 7.87-7.90 m (1H).

Métodos de Prueba Biológica

1. Unión del receptor D₃

Se llevan a cabo ensayos de unión en receptores D₃ recombinantes de rata (Perkin-Elmer, Cat. No. 6110139) expresados en células Sf9 utilizando [³H]spiperona (0.44-1.49 nM) como ligando y haloperidol (10 μM) para la determinación de unión no específica. Se desarrolla el ensayo de acuerdo con el protocolo de ensayo del proveedor (Cat.No.: 3110139).

2. Unión del Receptor D₂

Se determina la unión de receptor D₂ como se describe por Creese et al. (Eur. J. Pharmacol., 60:55-66, 1979) en preparación de membrana estriada de cerebro de rata utilizando [³H]spiperona (0.4-1.3 nM) como ligando. Se determina la unión no específica en la presencia de 1 μM (+) butaclamol.

3. Unión de Receptor alfa-1

Se desarrollan estudios de unión de receptor alfa-1 de acuerdo con los métodos descritos por Greengrass and Bremner (Eur. J. Pharmacol., 55:323-326, 1979) en preparación de membrana cortical de rata utilizando [³H]-prazosina (0.22-0.37 nM) como ligando. Se determina la unión no específica en la presencia de 10 μM de fentolamina.

4. Hipermovilidad Inducida Por Anfetamina

Una hora después de la administración oral de dosis del compuesto o vehículo de prueba, se tratan subcutáneamente ratas Wistar machos con d-anfetamina (0.5 mg/kg, sc.) y se colocan individualmente en jaulas para actividad durante una hora. Se mide la actividad locomotriz en un monitor de actividad de cuatro canales equipado con fotohaces infrarrojos. Se determina el movimiento horizontal como el número de interrupciones de haz. Se calcula la media ± DE de los datos de actividad horizontal de cada grupo. Se calcula el porcentaje de inhibición de incremento inducido por anfetamina en la locomoción para cada dosis del

compuesto de prueba. Se determina el valor ED-50 mediante regresión lineal ajustada a la gráfica de respuesta de dosis.

5. Prueba de Catalepsia

Treinta minutos después del tratamiento oral con los compuestos de prueba se colocan
5 ratas Wistar machos que pesan 200-220 g (n=10/grupo) en posición extraordinaria: colocar
ambas patas delanteras de la rata sobre un podio de 10 cm de alto. Se consideran que los
animales son catalépticos si ellos no corrigen su postura corporal dentro de 30 seg. Se
determina la frecuencia de los animales catalépticos en una, dos, tres, cuatro y cinco horas
después del tratamiento. Se define la dosis efectiva mínima (cataléptica) como la dosis que
10 origina catalepsia por lo menos en dos lecturas (es decir cualquiera en los dos puntos de
tiempo en el mismo animal o en dos animales diferentes en cualquiera de los puntos de
tiempo).

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

15 Se evalúan los procesos de aprendizaje de las ratas en un sistema de laberinto de agua
de 3 puntos escogidos. Se registra el número de errores de vueltas direccionales en tres
ensayos diarios para tres días de experimentos. Se tratan oralmente ratas Wistar machos que
pesan 180-200 g (n=10 por grupos) con vehículo o los compuestos de prueba 1 hora antes de
cada sesión diaria. Se inyecta la escopolamina (3 mg/kg ip.) como amnésico 30 minutos antes
20 del primer ensayo diario. Se calcula la media $\pm$ DE de los errores cometidos en todos los
ensayos en cada grupo. Se calcula el porcentaje de inhibición del incremento inducido por
escopolamina en el número de errores para cada dosis del compuesto de prueba.

Los datos de Dopamina D₃ y D₂ y de unión de receptor alfa-1 adrenérgico de los
compuestos seleccionados de la presente invención se listan en la Tabla 1. se dan los datos K_i
25 (nM).

Tabla 1.

Compuesto	D ₃	D ₂		α -1	
	Ki (nM)	Ki (nM)	Sel.	Ki (nM)	Sel.
1	< 1	15-50	22	>>1000	n.a.
2	1-3	15-50	27	>>1000	n.a.
6	1-3	15-50	23	>>1000	n.a.
7	1-3	5-15	7	>>1000	n.a.
8	1-3	15-50	7	>>1000	n.a.
10	<1	5-15	17	>>1000	n.a.
11	<1	5-15	43	>>1000	n.a.
Olanzapina	76	96	1.3	25.1	0.33
Risperidona	13	13	1.0	0.88	0.07

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

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

5 Los efectos colaterales más prominentes de los compuestos antipsicóticos de primera generación (por ejemplo clorpromazina y haloperidol) y en dosis más altas aún de aquellos antipsicóticos de segunda generación (atípicos) (por ejemplo risperidona) son los síntomas extrapiramidales tales como pseudo-parkinsonismo y discinesia tardía y la hipotensión ortostática. Los dos anteriores son el resultado de bloqueo masivo de los receptores D₂ en los
10 ganglios basales mientras que el último es la consecuencia de antagonismo de los receptores alfa-1.

Como se puede ver a partir de la Tabla 1, los compuestos de la presente invención son ligandos muy altamente potentes en los receptores D₃ (valores KI son de menos de 3 nM) y ligandos moderadamente potentes en los receptores D₂ de dopamina (valores KI entre 5 y 50
15 nM) que muestran 5 a 50 veces mayor selectividad para receptores D₃ sobre D₂. El acoplamiento de la muy alta afinidad D₃ a la afinidad D₂ moderada en esta proporción particular permite las acciones benéficas (por ejemplo antipsicóticas) de un antagonista D₂ a ser preservado, mientras que en el mismo tiempo, impide (por los efectos D₃) la aparición de las consecuencias desventajosas del bloqueo del receptor D₂ masivo, tal como síntomas
20 extrapiramidales o alteraciones cognitivas. Por lo tanto se anticipa que no disminuyen o disminuyen grandemente los efectos adversos relacionados con los receptores D₂ lo que ocurrirá en el curso de la aplicación terapéutica de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, así como también la modulación favorable de las funciones mediadas por el receptor D₂ de dopamina, la acción de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención

sobre los receptores D₃ de dopamina también resultará en efectos terapéuticamente benéficos adicionales por ejemplo mejora cognitiva, disminución de síntomas negativos y depresivos. En adición, los compuestos no tienen afinidad a los receptores alfa-1 adrenérgicos (valores KI son más altas que 1000 nM para cada compuesto) y así tienen selectividad D₃/alfa-1 extremadamente alta. A partir de la carencia de afinidad de los compuestos con los receptores alfa-1 adrenérgicos se anticipa la carencia de los efectos colaterales cardiovasculares (por ejemplo hipotensión ortostática y síntomas asociados tales como mareo, taquicardia).

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

Tabla 2

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

compuesto	Inhibición de hipermovilidad inducida por anfetamina (ED50, mg/kg)	Catalepsia (MED, mg/kg)	TI ^a
1	0.14	100	714
8	0.14	>25	>179
Olanzapina	1.8	40	22
Risperidona	0.15	6.0	40

a: índice terapéutico - catalepsia MED dividida por hipermovilidad por anfetamina ED50

Como se puede ver a partir de la Tabla 2, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen actividad antipsicótica altamente potente (inhibición de hipermovilidad inducida por anfetamina) como se puede predecir a partir de sus afinidades del receptor D₂ de dopamina altas a moderadas. Con respecto al potencial cataleptogénico (es decir que induce efecto colateral extrapiramidal), los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son altamente superiores a los fármacos de referencia olanzapina y risperidona en términos absolutos (MED) y relativos (TI). Aunque la olanzapina y risperidona muestran igual afinidad de unión a los receptores de dopamina D₃ y D₂ (ver Tabla 1) mientras que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención preferiblemente se unen al receptor D₃ (su afinidad D₃ es 5 a 50 veces mayor que la afinidad D₂) en tal una forma que ellos tienen alta o muy alta afinidad a los receptores D₃ de dopamina y moderada a alta afinidad a los receptores D₂ de dopamina, los resultados de la Tabla 2 también demuestran que tal combinación particular de

afinidades D₃ y D₂ efectivamente resulta en la preservación de la acción antipsicótica benéfica con eliminación simultánea del efecto colateral extrapiramidal desventajoso (catalepsia).

Tabla 3

Efectos de los compuestos de fórmula (I) sobre alteración de aprendizaje inducido por escopolamina

Compuesto	Dosis (mg/kg)	% de inhibición ^a
1	0.1	36
	0.2	58
	0.4	61
	0.8	44
8	0.025	38
	0.05	65
	1	31
Olanzapina	1	-12
	3	-49
Risperidona	0.5	-15

a: valores negativos significan deterioro adicional en el desarrollo del aprendizaje

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

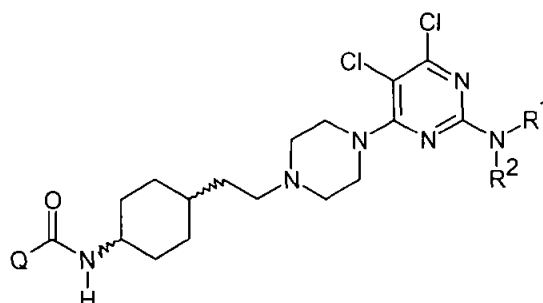
Mientras que la invención se ha bosquejado y descrito como referencia a las realizaciones de ejemplo de la invención, tal una referencia no implica una limitación en la invención, y no se infiere tal limitación. La invención es capaz de modificación considerable, alteración, y equivalentes en forma y función, como ocurrirá a aquellos medianamente versados en las técnicas pertinentes que tienen el beneficio de esta descripción. Las

realizaciones bosquejadas y descritas de la invención son solo de ejemplo, y no son exhaustivas del alcance de la invención. Consecuentemente, la invención está destinada a ser limitada solo por el espíritu y alcance de las reivindicaciones adjuntas, dando conocimiento completo a la equivalencia en todos los aspectos.

- 5 Las descripciones completas de todas las solicitudes, patentes y publicaciones, citadas aquí, se incorporan por lo tanto como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en donde

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

R¹ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;

R² representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;

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

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

R⁵ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;

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

15 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde

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

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

R² representa átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;

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

20 R⁴ representa átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄.

3. Un compuesto seleccionado de:

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

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

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

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

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

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

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

5 trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-1,1-dimetil-urea,

trans-3-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-etil-amino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea,

10 trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etil-urea,

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

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

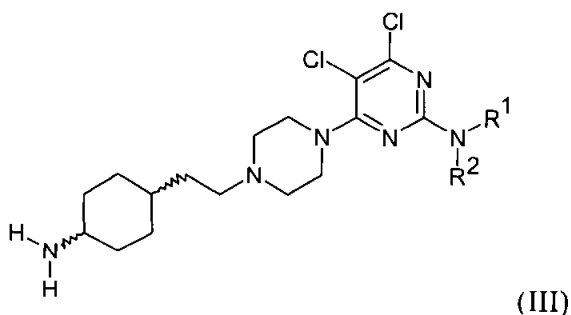
15 trans-1-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metil-urea,

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

20 trans-3-bromo-N-(4-{2-[4-(5,6-dicloro-2-metilamino-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,

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

4. Un compuesto de fórmula (III):

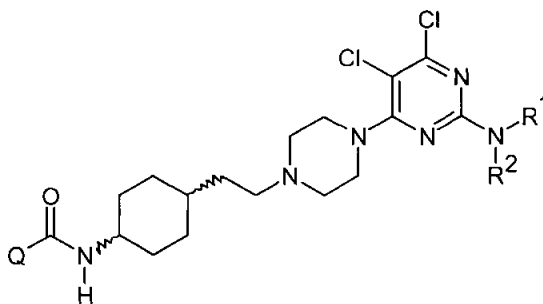


25 en donde

R¹ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄, y

R² representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄.

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



(I)

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o
5 hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos,
en donde

Q representa grupo alquilo C_{1-4} , $-NR^3R^4$, fenilo, fenilo opcionalmente
sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4- R^5 -piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo,

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

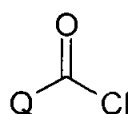
10 R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} .

R^3 representa hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido,

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

R^5 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}

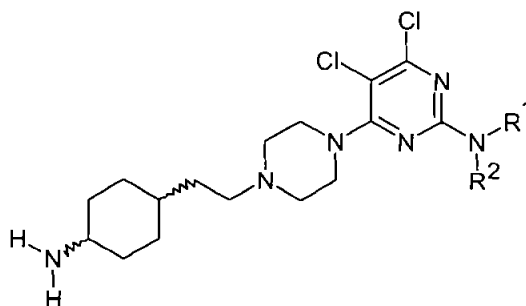
que comprende hacer reaccionar un ácido o carbamoilcloruro de fórmula (II):



(II)

en donde Q es como se describió anteriormente;

con una amina de fórmula (III):



(III)

en donde

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

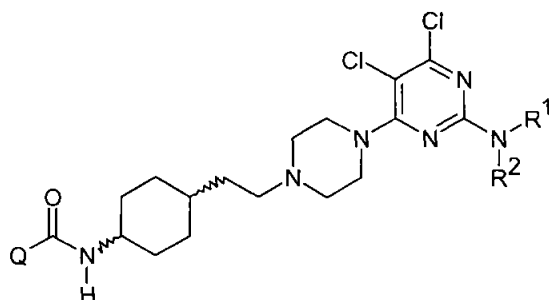
R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ,

y, cuando es apropiado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o cis- y/o

trans-isómeros de los compuestos de fórmula (I), o intermedios de los, mediante métodos convencionales,

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

- 5 6. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

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

10 en donde

Q representa NR^3R^4 ,

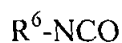
R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ,

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

R^3 representa hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido,

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

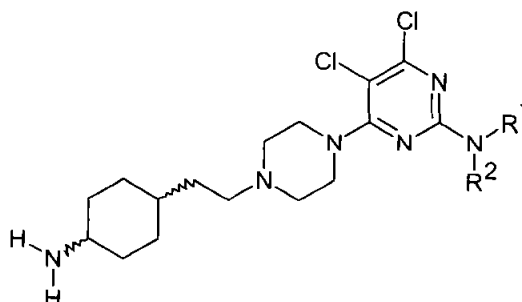
que comprende hacer reaccionar un isocianato de fórmula (IV):



(IV)

en donde R^6 representa grupo alquilo C_{1-4} , grupo fenilo o fenilo opcionalmente sustituido

20 con una amina de fórmula (III):



(III)

en donde

R^1 representa átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ,

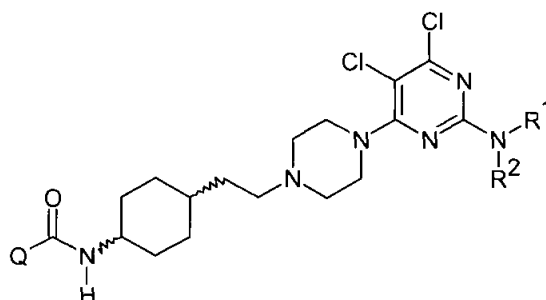
25 R^2 representa átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ,

y, cuando es apropiado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o cis- y/o

trans-isómeros de los compuestos de fórmula (I), o intermedios de los mismos, mediante métodos convencionales,

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

- 5 7. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

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

10 en donde

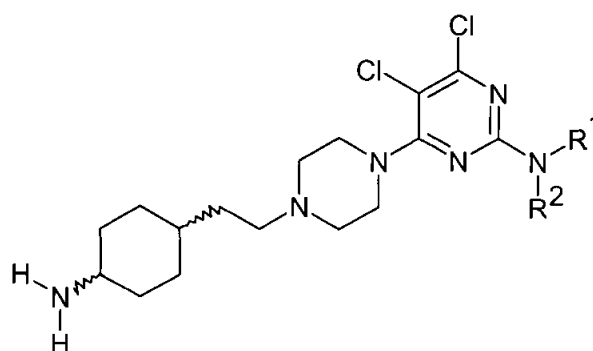
Q representa amino,

R¹ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄,

R² representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄, comprende

que comprende hacer reaccionar cianato de potasio o cianato de sodio con una amina

15 de fórmula (III)



(III)

en donde

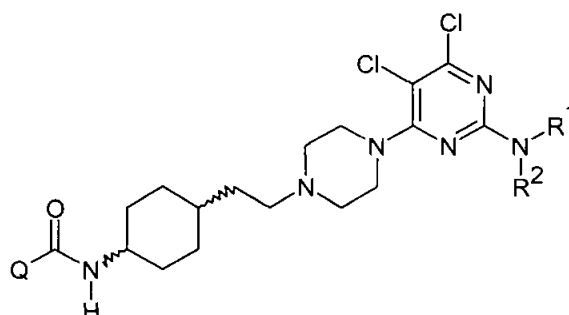
R¹ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄;

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

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

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

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 en donde

Q representa grupo alquilo C_{1-4} , $-NR^3R^4$, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4- R^5 -piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo,

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

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

10 R^3 representa hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido,

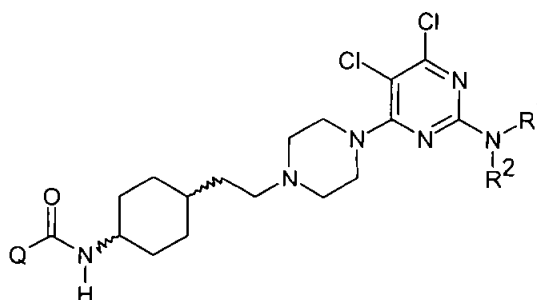
R^4 representa hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido,

R^5 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos y uno o más portadores fisiológicamente

15 aceptables.

9. El uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde

20 Q representa grupo alquilo C_{1-4} , $-NR^3R^4$, fenilo, fenilo opcionalmente sustituido, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4- R^5 -piperazin-1-ilo o 4-morfolinilo;

R^1 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

R^2 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

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

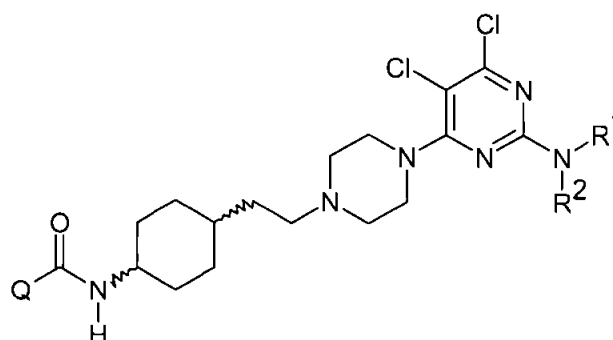
25 R^4 representa hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R^5 representa hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4} ;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una afección que requiere modulación de los receptores de dopamina.

5 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el receptor de dopamina es un receptor de dopamina D₃ y/o D₂.

11. Un método para tratar y/o evitar una afección que requiere modulación de receptores de dopamina que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

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

15 R¹ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄,

R² representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄,

R³ representa hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₄, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido,

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

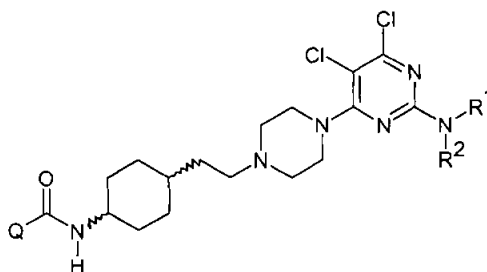
R⁵ representa hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄

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

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el receptor de dopamina es un receptor de dopamina D₃ y/o D₂.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con nuevos ligandos de dopamina D₃ y D₂ de fórmula (I):



(I)

5

en donde R₁, R₂ y Q son como se describe aquí, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos. La invención también se relaciona con procesos para preparar los mismos, con composiciones que contienen los mismos y con su uso en el tratamiento y/o prevención de

10 afecciones que requieren modulación de receptores de dopamina.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 239/48; A61K 31/506; A61P 25/00		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT		
(30) Prioridad	(31) No. P07 00269	32) Fecha 11.04.2007	(33) País HU	
		(72) Inventor(es) BARTÁNE SZALAI, Gizella; ÁGAINÉ CSONGOR, Éva; Y OTROS		
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ		
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 11.11.2009		(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 23.10.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 10.04.2008			N° publicación: WO/2008/125891
	No. de solicitud PCT/HU2008/000032			
(54) Título: PIRIMIDINIL-PIPERAZINAS ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR D ₃ /D ₂				

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula (I):

(I)

en donde

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

R1 representa hidrógeno o grupo alquilo C1-4;

R2 representa hidrógeno o grupo alquilo C1-4;

R3 representa hidrógeno, grupo alquilo C1-4, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R4 representa hidrógeno, grupo alquilo C1-4, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido;

R5 representa hidrógeno o grupo alquilo C1-4;

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

000086

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO****DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 239/48; A61K 31/506; A61P 25/00

(71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT

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

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	P07 00269	11.04.2007	HU

(85) Fecha inicio fase nacional: 11.11.2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 23.10.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 10.04.2008

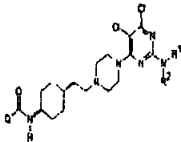
N° publicación: WO/2008/125891

No. de solicitud PCT/HU2008/000032

(54) Título: PIRIMIDINIL-PIPERAZINAS ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR D₃/D₂

000087

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
TARJETA ARCHIVO TEMATICO			
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION	PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD <u> </u> DISEÑO INDUSTRIAL <u> </u>
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : C07D 239/48; A61K 31/506; A61P 25/00			
(71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT			
(72) Inventor(es) BARTÁNE SZALAI, Gizella; ÁGAINÉ CSONGOR, Éva; DOMÁNY, György; GYERTYÁN, István; KISS, Béla; LASZY, Judit; SÁGHY, Katalin; SCHMIDT, Éva; FARKAS, Sándor; KOMLÓDI, Zsolt			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	P07 00269	11.04.2007	HU
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11.11.2009		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 23.10.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 10.04.2008		No. Publicación : WO/2008/125891	
No. de solicitud PCT/HU2008/000032			
(54) Título: PRIMIDINIL-PIPERAZINAS ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR D ₃ /D ₂			
(57) Resumen: La presente invención se relaciona con nuevos ligandos de dopamina D ₃ y D ₂ de fórmula (I): en donde R ₁ , R ₂ y Q son como se describe aquí, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos y/o polimorfos de los mismos. La invención también se relaciona con procesos para preparar los mismos, con composiciones que contienen los mismos y con su uso en el tratamiento y/o prevención de afecciones que requieren modulación de receptores de dopamina.			



(I)

AL DILIGENCIAR POR FAVOR NO VARIAR EL TAMAÑO DE LA TARJETA

ESTA SE IMPRIME EN CARTULINA BLANCA

PODER

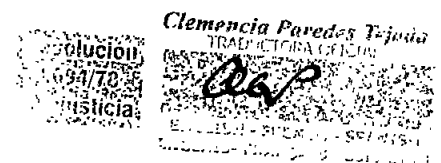
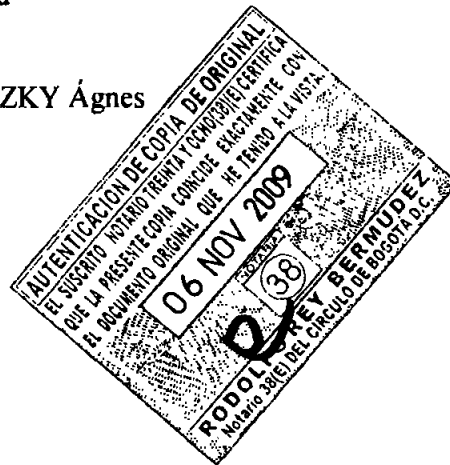
Traducción original en español e Inglés

Dado y firmado en Budapest
El 9 de Septiembre de 2009

Sello de Richter Gedeon Nyrt.

Firmado por Dr. CSUTORÁS László
Gerente Departamento de Propiedad
Intelectual

Firmado por TÓTHNÉ HAZLINSZKY Ágnes
Gerente de Área



CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los nueve días del mes de Septiembre de 2009, el suscrito Notario

DA FE

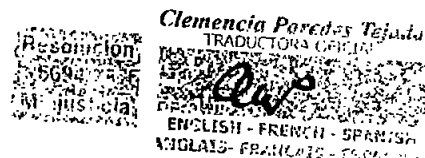
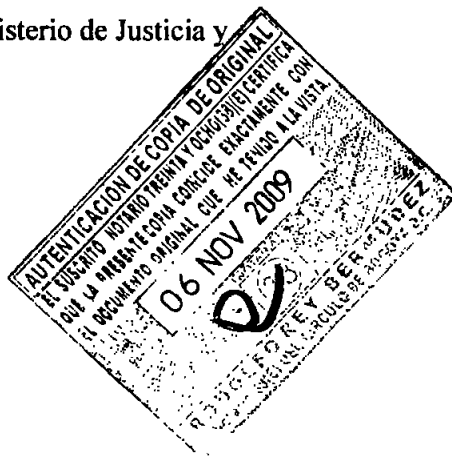
- 1.-
 - 1.) Dr. CSUTORÁS Lázlóné
 - 2.) TÓTHNÉ HANSLINSZKY Agnèsmayores de edad y domiciliadas en
 - 1) 2093 Budajeno, Szolo u. 25.
 - 2) 1196 Budapes, Jókai u. 76suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
 - 1) Gerente, Departamento de propiedad Intelectual
 - 2) Gerente de Áreade la persona jurídica Richter Gedeon Nyrt..
con sede en
H-1103 Budapest, Gyomroi út 19-21

está legalmente constituida, que tiene representación legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

4. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
5. que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Extracto de Registro Comercial emitido por el Ministerio de Justicia y Cumplimiento de la Ley el 25 de Agosto de 2009

Notario Público
Certificación Notarial Adjunta



Dr. Bókai Judit Közjegyző
Budapest; II ker. Kapás u. 31., V.em.43
Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86
Tel. 201-5083, 212-4265, Fax 212-4275

EUROCERT

MCZ EN ISO 9001:2001

Licencia Inglesa No: 35.167/1991.IM.III
Archivo No. 111015/6440 – 6439/2009

Por la presente certifico que el documento adjunto aquí fue firmado por la Dra. Csutorás Lászlóné (nacida en Szigetvár el 24 de Enero de 1953; nombre de la madre: Gaál Erzsébet) identificada por su Pasaporte Húngaro No. BB1741234, residente en Hungría, H-2093 Budajenő, Szolo u. 25., y por

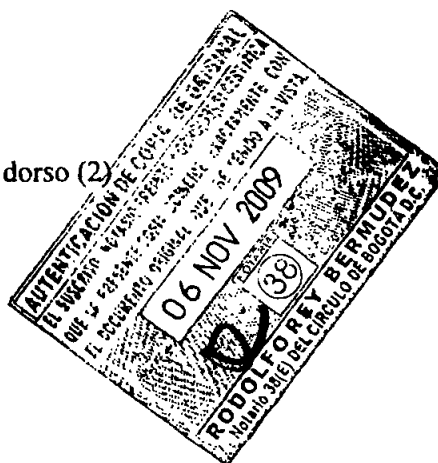
Ms. Tóthné Haszlinzsky Agnes Katalin (nacida en Budapest el 18 de Septiembre de 1955; nombre de la madre: Dr. Tamásy Lente Vilma) identificada por su Tarjeta de Identidad No. 956848BA, residente en Hungría, 1196 Budapest, Jókai u. 76. _____

Además certifico que la Dra. Csutorás Lászlóné y Ms. Tóthné Haszlinzsky Agnes Katalin tienen derecho a actuar como Gerente del Departamento de Propiedad Intelectual y Gerente de Área de Richter Gedeon Nyrt. de H-1103 Budapest, Gyömrői u. 19-21., Hungría, identificada por el Extracto de Registro Comercial del Tribunal Metropolitano como Tribunal de Registro, bajo el registro No. 01-10-040944. _____

Budapest, Septiembre 9 de 2009 (dos mil nueve)

Firmado Ilegible
Dr. Bókai Judit
Notario

Sello del Notario Dr. Bókai Judit Al frente (1), al dorso (2)



Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
Clemencia Paredes Tejada
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

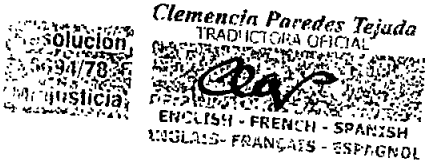
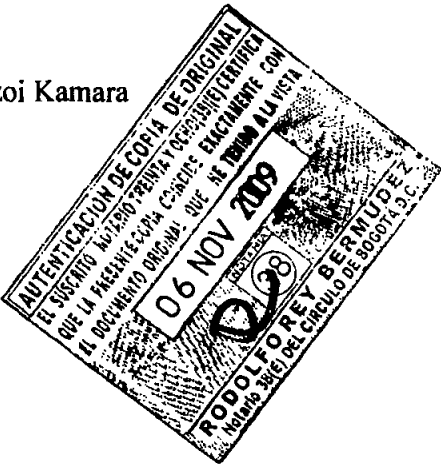
APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República de Hungría
2. Este documento público ha sido firmado por: dr.Bókai Judit
3. actuando en capacidad de Notario
4. tiene el sello de dr.Bókai Judit , Notario

CERTIFICADO

5. en Budapest
6. el 10 de Septiembre de 2009
7. por Cámara de Notarías de Ley Civil de Hungría
8. bajo el No. A01/2009/4506
9. Sello/Estampilla: Magyar Országos Közjegyzői Kamara
10. Firmado Ilegible

Dr. Gyimóthy Eszter



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

Richter Gedeon Nyrt.

located at

**Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY**

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO**

of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; recordal of license of use agreements, liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of all matters relating to domain names; filing and prosecution of oppositions, cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, precautionary injunctions, infringement actions, and all administrative and judicial actions available for the prosecution of proceedings related to industrial property matters, unfair competition and protection of consumers,

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce to intellectual property rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Budapest

On the 9th day of September of 2009**Richter Gedeon Nyrt.**

[Signature]
Dr. CSUTORÁS Lászlóné
Manager, Intellectual
Property Department

[Signature]
TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Agnes
Area Manager

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

Richter Gedeon Nyrt.

domiciliada en

**Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY**

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
RICARDO METKE MÉNDEZ y/o
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o
OLGA GEORGETTE OTERO**

de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A. miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

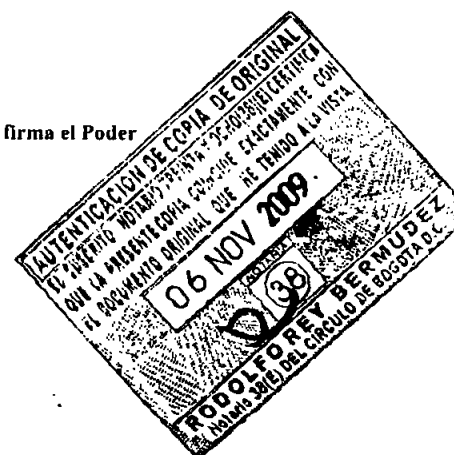
Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de todos los asuntos relacionados con nombres de dominio; presentación y tramitación de oposiciones, acciones de cancelación, acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho, medidas cautelares, acciones por infracción de derechos, y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección del consumidor,

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos de propiedad industrial, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de los derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los días del mes de de 2009

Firma de la persona que firma el Poder





Dr. Bókai Judit közjegyző

Budapest, II. ker. Kapás u. 31., V. em. 43.

Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86.

Tel: 201-5083, 212-4265, Fax: 212-4275



English Licence No: 35.167/1991.IM.III.

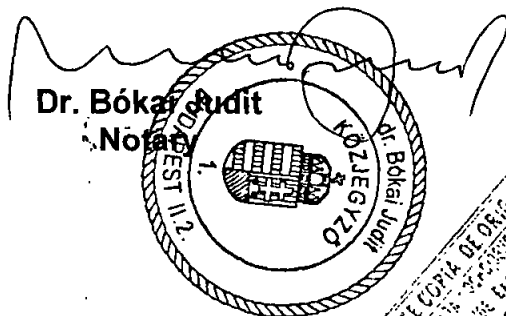
File No.: 111015/ 6440 - 6439 /2009.

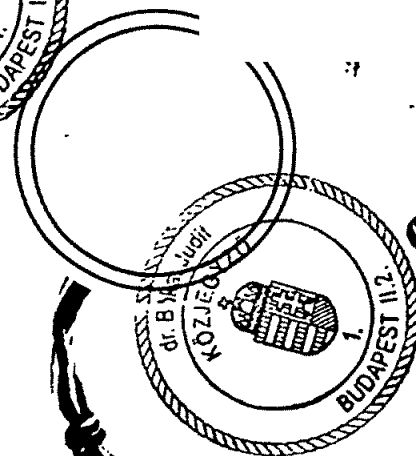
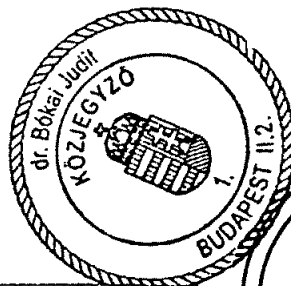
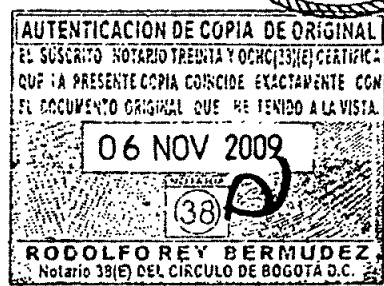
--- I hereby certify that the document attached hereto was signed by **Dr. Csutorás Lászlóné** (born Szigetvár, on 24th of January 1953., mother's name: Gaál Erzsébet), identified by her Hungarian Passport No. BB1741234, residing in Hungary, H-2093 Budajenő, Szőlő u. 25., and by

Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin (born: Budapest, on 18th of September 1955., mother's name: dr. Tamásy Lenke Vilma), identified by her Hungarian Identity Card No. 956848BA, residing in Hungary, 1196 Budapest, Jókai u. 76.

--- I further certify that **Dr. Csutorás Lászlóné and Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin** are entitled to act as Manager, Intellectual Property Department, and Area Manager of Richter Gedeon Nyrt. of H-1103 Budapest, Gyömrői u.19-21., Hungary, identified by the Trade Register Extract of the Metropolitan Court as Court of Registration under the registration No.01-10-040944.

--- Budapest, this 09th (ninth) day of September in the year of 2009 (two thousand and nine).





APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Ország: **MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Country: **REPUBLIC OF HUNGARY**

Ezt a közokiratot
This public document

2. Írta alá: **dr. Bókai Judit**
Has been signed by:

3. Minőségében eljárva: **közjegyző / Notary**
Acting in the capacity of:

4. Az okirat pecsétjével
(bélyegzőlenyomatával) van ellátva: **dr. Bókai Judit közjegyző / Notary**
Bears the seal/ Stamp of:

Tanúsítja
Certified

5. Helység: **Budapest**
At:

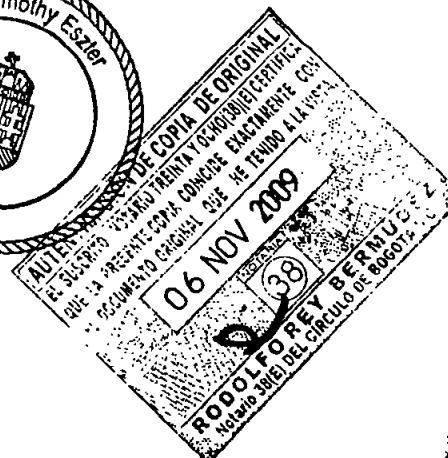
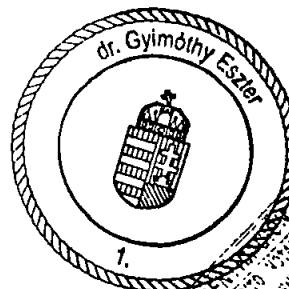
6. Időpont: **2009. szeptember 10.**
Date: (év) (hónap) (nap)
(year) (month) (day)

7. Kiállító: **Magyar Országos Közjegyzői Kamara**
By: **Hungarian Chamber of Civil Law Notaries**

8. Ügyszám: **A01/2009/4506**
No.:

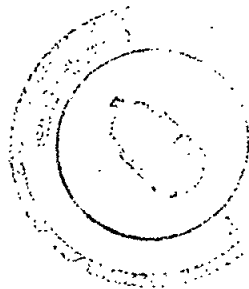
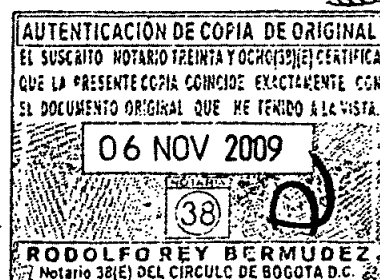
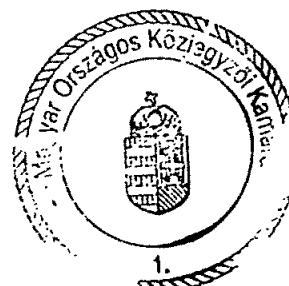
9. Pecsét (bélyegzőlenyomat):
Seal/tamp:

10. Aláírás:
Signature:



dm# 209231

72009/251





No. 09-126013- -00000-0000

Fecha: 2009-11-06 16:05:42 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 94

95

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	()
-Descripción de la invención.	☒	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

06 de Noviembre 109



96

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
RICHTER GEDEON NYRT

REFERENCIA	Radicación No.	9 126013
	Solicitud internacional	pct/hu2008/000032
	Fecha inicio fase nacional	11/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12534

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 NOV. 2009
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo