



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

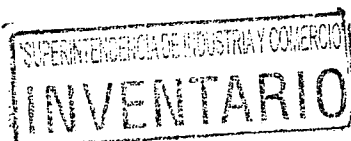
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo



CSA125609

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-65792

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: **COMPUESTOS DE 1,2,4,-TRIAZIN-3,5-DIONA**
ADECUADOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR
DE DOPAMINA D₃

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 403/12, A61K 31/53,**
A61P 25/00

71. SOLICITANTE: **ABBOTT GMBH & CO. KG**

DOMICILIO: **Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden,**
ALEMANIA

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C.,

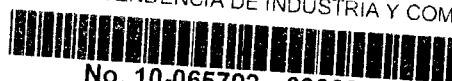
1 JUN. 2010

Ind. C
02-06-2010



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-065792- -00000-0000

Fecha: 2010-06-01 13:31:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 94FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ABBOTT GMBH & CO. KG

Dirección: Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
ALEMANIA

Nacionalidad o Domicilio: Wiesbaden - ALEMANIA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número ☐ Cual ☐

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 07 70 Fax: 755 01 58

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número 39779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/064795

Fecha 31/10/2008

Publicación Internacional No. WO 2009/056625 A1

Fecha 07/05/2009

⑥

Título (54)

COMPUESTOS DE 1,2,4,-TRIAZIN-3,5-DIONA ADECUADOS PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE DOPAMINA
D₃

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 403/12, A61K 31/53, A61P 25/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

02/11/2007

07119927,7

⑨

Comprobante de pago No.

10-43,576 y 10-43,577

Fecha

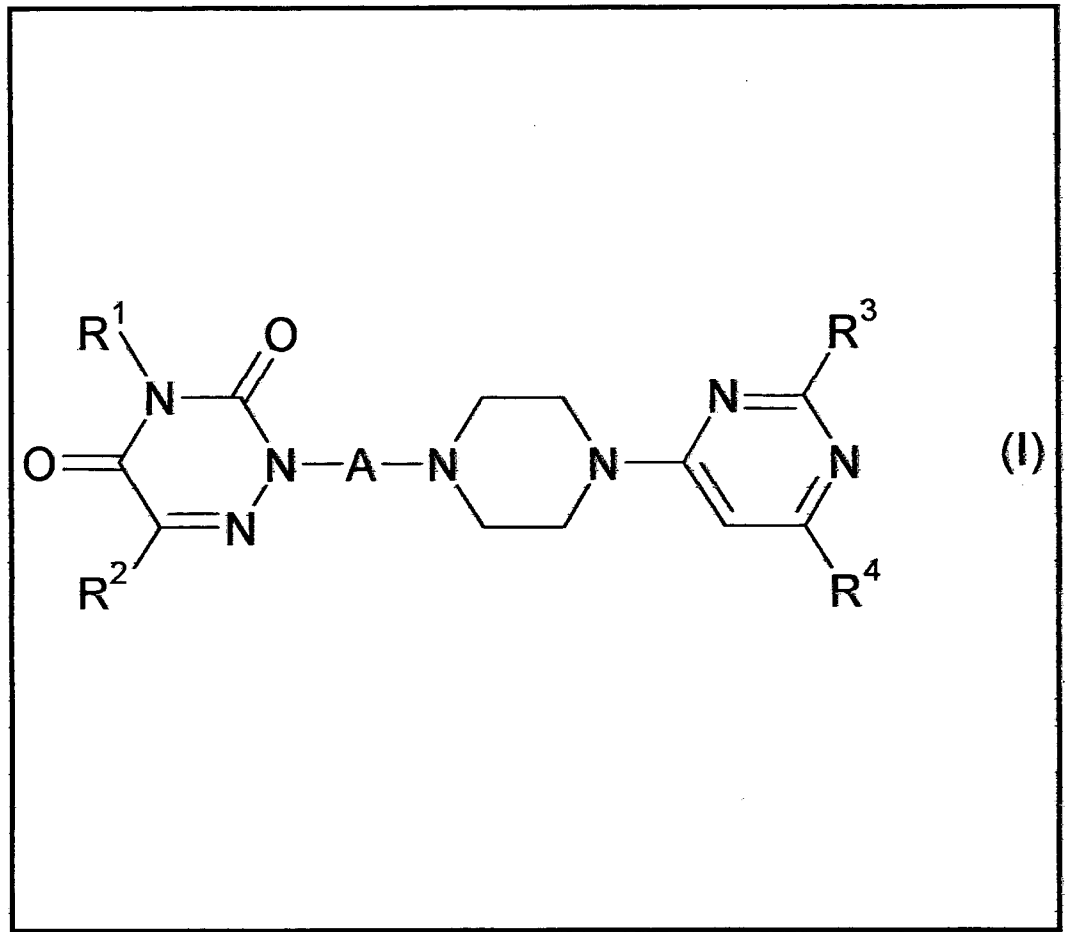
Mayo 28 de 2010

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

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ 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 12x12
- ☐ 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: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación**

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA: *Margarita Castellanos*
 C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

1 JUN. 2010

CASTELLANOS & CO LTDA

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **WILFRIED BRAJE**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
2. **SEAN COLM TURNER**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
3. **ANDREAS HAUPT**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
4. **UDO LANGE**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
5. **HERVE GENESTE**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
6. **KARLA DRESCHER**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
7. **LILIANE UNGER**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
8. **ANA LUCIA JONGEN-RELO**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
9. **ANTON BESPALOV**
Knollstr. 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 43,577
FECHA : MAYO 28 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-065792- -00000-0000

Fecha: 2010-06-01 13:31:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	324715635	28/05/2010	3,290,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	442,000.00
		TOTAL :	\$ 442,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 43,576
FECHA : MAYO 28 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-065792- -00000-0000

Fecha: 2010-06-01 13:31:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	324715635	28/05/2010	3,290,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 May 2009 (07.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/056625 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 403/12 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Ludwigshafen (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). JONGEN-RELO, Ana Lucia [NL/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). BESPALOV, Anton [RU/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/064795

(74) Agent: REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER;
Ludwigplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

(22) International Filing Date: 31 October 2008 (31.10.2008)

(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, ST, 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:

07119927.7 2 November 2007 (02.11.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ABBOTT GMBH & CO. KG [DE/DE]; Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

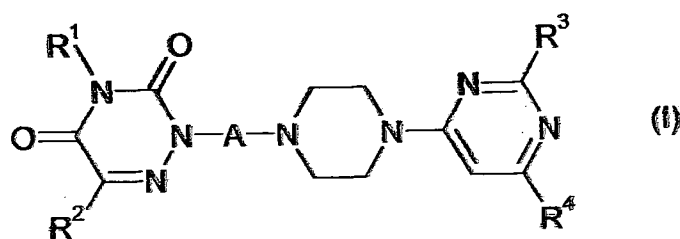
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRAJE, Wilfried [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). TURNER, Sean Colin [GB/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). HAUPT, Andreas [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). LANGE, Udo [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). GENESTIE, Hervé [FR/DE]; Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). DRESCHER, Karla [DE/DE]; Knollstr. 50, 67061

(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).

Published:

— with international search report

(54) Title: 1,2,4-TRIAZIN-3,5-DIONE COMPOUNDS FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D₃ RECEPTOR(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I), wherein A is a saturated or unsaturated hydrocarbon chain having a chain length of 4 to 6 carbon atoms, the hydrocarbon chain being unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 methyl groups; R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₃alkyl and fluorinated C₁-C₃alkyl; R² is hydrogen, halogen, cyano, C₁-C₃alkyl, C₁-C₃alkoxy, fluorinated C₁-C₃alkyl or fluorinated C₁-C₃alkoxy; R³ is selected from the group consisting of branched C₄-C₆alkyl and C₃-C₆cycloalkyl, and R⁴ is C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, fluorinated C₁-C₃alkyl and fluorinated C₃-C₆cycloalkyl. and the physiologically tolerated salts of these compounds and the N-oxides thereof. The invention also relates to a pharmaceutical composition that comprises at least one compound of the formula (I) and/or at least one physiologically tolerated acid addition salt thereof, and furthermore a method for treating disorders that respond beneficially to dopamine D₃receptor antagonists or dopamine D₃agonists, said method comprising administering an effective amount of at least one compound or physiologically tolerated acid addition salt of the formula (I) to a subject in need thereof.

1,2,4,-TRIAZIN-3,5-DIONE COMPOUNDS FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D₃ RECEPTOR

Background Of The Invention

The present invention relates to novel 1,2,4-triazin-3,5-dione compounds, in particular to the compounds of the formula I as described herein. The compounds possess valuable therapeutic properties and are suitable, in particular, for treating diseases that respond to modulation of the dopamine D₃ receptor.

Neurons obtain their information by way of G protein-coupled receptors, inter alia. A large number of substances exert their effect by way of these receptors. One of them is dopamine. Confirmed findings exist with regard to the presence of dopamine and its physiological function as a neurotransmitter. Disorders in the dopaminergic transmitter system result in diseases of the central nervous system which include, for example, schizophrenia, depression and Parkinson's disease. These diseases, and others, are treated with drugs which interact with the dopamine receptors.

Up until 1990, two subtypes of dopamine receptor had been clearly defined pharmacologically, termed D₁ and D₂ receptors. More recently, a third subtype was found, namely, the D₃ receptor which appears to mediate some effects of antipsychotics and antiparkinsonian drugs (J.C. Schwartz et al., "The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics" in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, New York 1992, pages 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12:495-514; J.N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90:231-59, "The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs"). Since then, the dopamine receptors have been divided into two families. On the one hand, there is the D₂ group, consisting of D₂, D₃ and D₄ receptors, and, on the other hand, the D₁ group, consisting of D₁ and D₅ receptors.

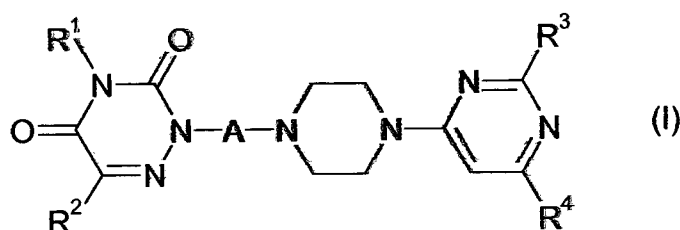
Whereas D₁ and D₂ receptors are widely distributed, D₃ receptors appear to be expressed regioselectively. Thus, these receptors are preferentially to be found in the limbic system and the projection regions of the mesolimbic dopamine system, especially in the nucleus accumbens, but also in other regions, such as the amygdala. Because of this comparatively regioselective expression, D₃ receptors are regarded as being a target having few side-effects and it is assumed that while a selective D₃ ligand would have the properties of known antipsychotics, it would not have their dopamine D₂ receptor-mediated neurological side-effects (P. Sokoloff et al., *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1):224 (1992), "Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor"; P. Sokoloff et al., *Nature*, 347:146 (1990), "Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics").

Heterocyclic compounds having an affinity for the dopamine D₃ receptor have been described previously on various occasions, as for example in WO 96/02246, WO 96/02519, WO 96/02520, WO 99/02503, WO 2004/080981, WO2004/108706, WO 2005/118558, WO 2005/118571 and WO 2006/015842. These compounds possess high affinities for the dopamine D₃ receptor, and have therefore been proposed as being suitable for treating diseases of the central nervous system. Unfortunately, their selectivity towards the D₃ receptor is not always satisfactory. Moreover, some of these compounds have an unfavorable DMPK profile (DMPK: metabolic stability and pharmacokinetics), in particular in terms of microsomal stability and in vivo half-life or a poor bioavailability. Consequently there is an ongoing need to provide new compounds, which have an improved selectivity towards D₃ receptors or an improved pharmacological profile, such as a favorable DMPK profile, and/or a high bioavailability.

US 5,977,106 describes 1,2,4-triazin-3,5-dione compounds which are ligands towards the serotonergic 5HT₁ receptor.

Summary Of The Invention

It has now been found that certain 1,2,4-triazin-3,5-dione compounds exhibit, to a surprising and unexpected degree, highly selective binding to the dopamine D₃ receptor as well as a favorable DMPK profile, in particular in terms of metabolic stability (determined e.g. by microsomal stability and/or in vivo half-life). Such compounds are those having the general formula I, their pharmaceutically tolerable salts, to the tautomers and to the N-oxides thereof:



wherein

A is a saturated or unsaturated hydrocarbon chain having a chain length of 4 to 6 carbon atoms, the hydrocarbon chain being unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 methyl groups;

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₃ alkyl and fluorinated C₁-C₃ alkyl;

- R² is hydrogen, halogen, cyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, fluorinated C₁-C₃ alkyl or fluorinated C₁-C₃ alkoxy;
- R³ is selected from the group consisting of branched C₄-C₆ alkyl and C₃-C₆ cycloalkyl, and
- 5 R⁴ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, fluorinated C₁-C₃ alkyl and fluorinated C₃-C₆ cycloalkyl.

The present invention therefore relates to 1,2,4-triazin-3,5-dione compounds of the general formula I, as well as to their physiologically tolerated salts, to the tautomers of I and to the physiologically tolerated salts, to the N-oxides of the compounds I and to their physiologically tolerated salts.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition which comprises at least one active compound selected from 1,2,4-triazin-3,5-dione compounds of the formula I, their physiologically tolerated salts, the tautomers of I, the physiologically tolerated salts of the compounds of formula I, and the N-oxides thereof, where

15 appropriate together with physiologically acceptable carriers and/or auxiliary substances.

The present invention also relates to a method for treating disorders which respond to influencing by dopamine D₃ receptor antagonists or dopamine D₃ agonists, said method comprising administering an effective amount of at least one active compound

20 selected from 1,2,4-triazin-3,5-dione compounds of the formula I, their physiologically tolerated salts, the tautomers of I, the physiologically tolerated salts of the compounds of formula I, and the N-oxides thereof, to a subject in need thereof.

Detailed Description Of The Invention

The diseases which respond to the influence of dopamine D₃ receptor antagonists or agonists include disorders and diseases of the central nervous system, in particular affective disturbances, neurotic disturbances, stress disturbances and somatoform disturbances and psychoses, and especially schizophrenia, depression, bipolar disorder, substance abuse (also termed drug abuse), dementia, major depressive disorder, anxiety, autism, attention deficit disorder with or without hyperactivity and personality disorder. In addition, D₃-mediated diseases may include disturbances of

25 kidney function, in particular kidney function disturbances which are caused by diabetes such as diabetes mellitus, also termed as diabetic nephropathy (see WO 00/67847).

30

According to the invention, one or more compounds of the general formula I having the meanings mentioned at the outset can be used for treating the abovementioned indications. Provided the compounds of the formula I possess one or more centers of asymmetry, it is also possible to use enantiomeric mixtures, in particular racemates, diastereomeric mixtures and tautomeric mixtures; preferred, however, are the respective essentially pure enantiomers, diastereomers and tautomers.

It is likewise possible to use physiologically tolerated salts of the compounds of the formula I, especially acid addition salts with physiologically tolerated acids. Examples of suitable physiologically tolerated organic and inorganic acids are hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid, sulfuric acid, organic sulfonic acids having from 1 to 12 carbon atoms, e.g. C₁-C₄-alkylsulfonic acids such as methanesulfonic acid, cycloaliphatic sulfonic acids such as S-(+)-10-camphorsulfonic acids and aromatic sulfonic acids such as benzenesulfonic acid and toluenesulfonic acid, di- and tricarboxylic acids and hydroxycarboxylic acids having from 2 to 10 carbon atoms such as oxalic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid, mucic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, glycolic acid and adipic acid, as well as cis- and trans-cinnamic acid, furoic acid and benzoic acid. Other utilizable acids are described in Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in Drug Research], Volume 10, pages 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966. The physiologically tolerated salts of compounds of the formula I may be present as the mono-, bis-, tris- and tetrakis-salts, that is, they may contain 1, 2, 3 or 4 of the aforementioned acid molecules per molecule of formula I. The acid molecules may be present in their acidic form or as an anion.

As used herein, C₁-C₃ alkyl is a straight-chain or branched alkyl group having 1, 2 or 3 carbon atoms. Examples of such a group are methyl, ethyl, n-propyl and isopropyl.

As used herein, C₁-C₆ alkyl is a straight-chain or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms. Examples of such a group are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, 2-butyl, isobutyl, tert. butyl (1,1-dimethylethyl), n-pentyl, 2-pentyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, n-hexyl, 2-hexyl, 2-methylpentyl etc.

As used herein, fluorinated C₁-C₃ alkyl is a straight-chain or branched alkyl group having 1, 2 or 3 carbon atoms, wherein at least one, e.g. 1, 2, 3, 4 or 5 hydrogen atoms or all hydrogen atoms are replaced by fluorine atoms. Examples of such a group are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 1-methyl-2-

fluoroethyl, 1-methyl-2,2-difluoroethyl, 1-methyl-2,2,2-trifluoroethyl and 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl.

11

As used herein, C₁-C₃ alkoxy is a straight-chain or branched alkyl group having 1, 2 or 3 carbon atoms which is bound to the remainder of the molecule via an oxygen atom.

5 Examples of such a group are methoxy and ethoxy.

As used herein, fluorinated C₁-C₃ alkoxy is a C₁-C₃ alkoxy group as defined above, wherein at least one, e.g. 1, 2, 3, 4 or 5 hydrogen atoms are replaced by fluorine atoms. Examples of such a group are fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-fluoroethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy and 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy.

10

As used herein, C₃-C₆ cycloalkyl is a cycloaliphatic radical having 3 to 6 ring-carbon atoms, examples being cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

As used herein, fluorinated C₃-C₆ cycloalkyl is a cycloaliphatic radical having 3 to 6 ring-carbon atoms as defined above, wherein at least one, e.g. 1, 2, 3, 4 or 5

15

hydrogen atoms are replaced by fluorine atoms. Examples of such a group are 1-fluorocyclopropyl, 2-fluorocyclopropyl, 2,2-difluorocyclopropyl, 1-fluorocyclobutyl, 2-fluorocyclobutyl, 2,2-difluorocyclobutyl, 3-fluorocyclobutyl, 2,3-difluorocyclobutyl, 3,3-difluorocyclobutyl etc.

A saturated or unsaturated hydrocarbon chain having a chain length of 4 to 6 includes 1,4-, 1,5- and 1,6-alkanediyl such as butan-1,4-diyl, pentan-1,5-diyl and hexan-1,6-diyl as well as 1,4-, 1,5- and 1,6-alkenediyl such as but-2-en-1,4-diyl, pent-2-en-1,5-diyl, hex-2-en-1,6-diyl and hex-3-en-1,6-diyl, where the unsaturated hydrocarbon chain having a chain length of 4 to 6 may be unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 methyl groups such as in 1-methylbutan-1,4-diyl, 1-methylpentan-1,5-diyl, 1-methylhexan-1,6-diyl, 1,1-dimethylbutan-1,4-diyl, 1,1-dimethylpentan-1,5-diyl, 1,1-dimethylhexan-1,6-diyl, 2-methylbutan-1,4-diyl, 2-methylpentan-1,5-diyl, 3-methylpentan-1,5-diyl, 2-methylhexan-1,6-diyl, 3-methylhexan-1,6-diyl, 2,2-dimethylbutan-1,4-diyl, 2-methylbut-2-en-1,4-diyl, 2-methylpent-2-en-1,5-diyl, 2-methylpent-3-en-1,5-diyl etc.

20

25

A preferred embodiment of the relates to compounds of the formula I, to the pharmaceutically acceptable salts and to the N-oxides thereof, wherein A is selected from the group consisting of (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂ and trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, in particular (CH₂)₄.

30

A preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I, to the pharmaceutically acceptable salts and to the N-oxides thereof, wherein R¹ is hydrogen.

- 5 A preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I, to the pharmaceutically acceptable salts and to the N-oxides thereof, wherein R² is selected from the group consisting hydrogen, methyl, ethyl, fluorinated C₁-alkyl, fluorine or chlorine. In a particular embodiment of the invention R² is hydrogen. In another particular embodiment of the invention R² is methyl.

- 10 A preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I, to the pharmaceutically acceptable salts and to the N-oxides thereof, wherein R³ is branched C₄-C₆-alkyl, in particular tert.-butyl.

- 15 A preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I, to the pharmaceutically acceptable salts and to the N-oxides thereof, wherein R⁴ is fluorinated C₁-C₂-alkyl, n-propyl, n-butyl, tert-butyl or cyclobutyl, in particular fluorinated C₁-alkyl, more preferably trifluoromethyl.

Amongst the compounds of the present invention, more preference is given to those, where in formula I at least two, in particular at least 3 and especially at least 4 of the variables A, R¹, R², R³, R⁴ have the meanings given as preferred meanings.

- 20 A particular preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I, to the pharmaceutically acceptable salts and to the N-oxides thereof, wherein the variables A, R¹, R², R³, R⁴ the following meanings:

- 25 A is (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂,
cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂,
trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂,
trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, in particular (CH₂)₄.

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen, methyl, ethyl, fluorinated C₁-alkyl, fluorine or chlorine, in particular hydrogen or methyl;

R³ is branched C₄-C₆-alkyl, in particular tert.-butyl; and

- 30 R⁴ is fluorinated C₁-C₂-alkyl, n-propyl, n-butyl, tert-butyl or cyclobutyl, preferably fluorinated C₁-alkyl, in particular trifluoromethyl.

Amongst the compounds of the present invention, more preference is given to those, where in formula I the variables A, R¹, R², R³, R⁴ have the following meanings:

- 5 A is (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂,
cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂,
trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂,
trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, in particular (CH₂)₄;
- R¹ is hydrogen;
- R² is hydrogen;
- R³ is branched C₄-C₆-alkyl, in particular tert.-butyl; and
- 10 R⁴ is fluorinated C₁-C₂-alkyl, n-propyl, n-butyl, tert-butyl or cyclobutyl, preferably fluorinated C₁-C₂-alkyl, in particular trifluoromethyl.

Amongst the compounds of the present invention, likewise more preference is given to those, where in formula I the variables A, R¹, R², R³, R⁴ have the following meanings:

- 15 A is (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂,
cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂,
trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂,
trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, in particular (CH₂)₄;
- R¹ is hydrogen;
- 20 R² is methyl;
- R³ is branched C₄-C₆-alkyl, in particular tert.-butyl; and
- R⁴ is fluorinated C₁-C₂-alkyl, n-propyl, n-butyl, tert-butyl or cyclobutyl, preferably fluorinated C₁-C₂-alkyl, in particular trifluoromethyl.

- 25 Amongst the compounds of the present invention, likewise more preference is given to those, where in formula I the variables A, R¹, R², R³, R⁴ have the following meanings:

- A is (CH₂)₄;
- R¹ is hydrogen;
- 30 R² is hydrogen, methyl, ethyl, fluorinated C₁-alkyl, fluorine or chlorine, in a particular hydrogen or methyl;

R^3 is branched C_4 - C_6 -alkyl, in particular tert.-butyl; and

R^4 is fluorinated C_1 - C_2 -alkyl, n-propyl, n-butyl, tert-butyl or cyclobutyl, preferably fluorinated C_1 -alkyl, in particular trifluoromethyl.

5 Amongst the compounds of the present invention, likewise more preference is given to those, where in formula I the variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 have the following meanings:

10 A is $(CH_2)_4$, $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$, $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$,
cis $CH_2-CH=CH-CH_2$, trans $CH_2-CH=CH-CH_2$, cis $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$,
trans $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, cis $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$,
trans $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$, in particular $(CH_2)_4$;

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen, methyl, ethyl, fluorinated C_1 -alkyl, fluorine or chlorine, in particular hydrogen or methyl;

R^3 is tert.-butyl; and

15 R^4 is fluorinated C_1 - C_2 -alkyl, n-propyl, n-butyl, or cyclobutyl, tert-butyl, preferably fluorinated C_1 -alkyl, in particular trifluoromethyl.

Amongst the compounds of the present invention, likewise more preference is given to those, where in formula I the variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 have the following meanings:

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

R^1 is hydrogen;

25 R^2 is hydrogen, methyl, ethyl, fluorinated C_1 -alkyl, fluorine or chlorine, in particular hydrogen or methyl;

R^3 is branched C_4 - C_6 -alkyl, in particular tert.-butyl; and

R^4 is fluorinated C_1 -alkyl, in particular trifluoromethyl.

30 Amongst the compounds of the present invention, likewise more preference is given to those, where in formula I the variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 have the following meanings:

A is (CH₂)₄,

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen or methyl, in particular hydrogen;

R³ is branched C₄-C₆-alkyl, in particular tert-butyl; and

- 5 R⁴ is fluorinated C₁-C₂-alkyl, n-propyl, n-butyl, tert-butyl or cyclobutyl, preferably fluorinated C₁-alkyl, in particular trifluoromethyl.

Examples of compounds according to the present invention include

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

- 10 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

2-{4-[4-(2,6-Di-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

- 15 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride

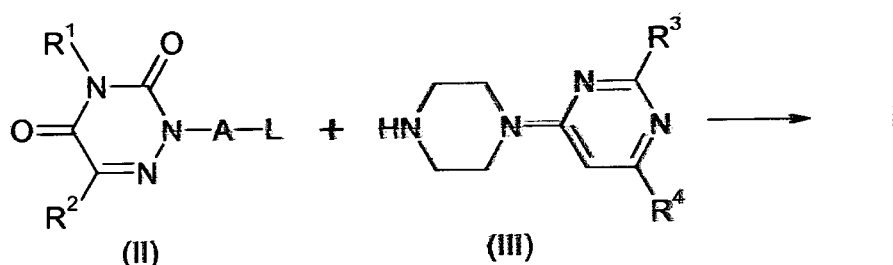
2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride

- 20 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-4-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

and the pharmacologically tolerated salts thereof and the tautomers thereof.

- 25 The compounds I according to the invention are prepared in analogy with methods known from the literature. An important approach to the compounds according to the invention is offered by the reaction of a 2-substituted 1,2,4-triazine-3,4-dione compound II with an 4-piperazine-1-yl-pyrimidine compound III as depicted in scheme 1.

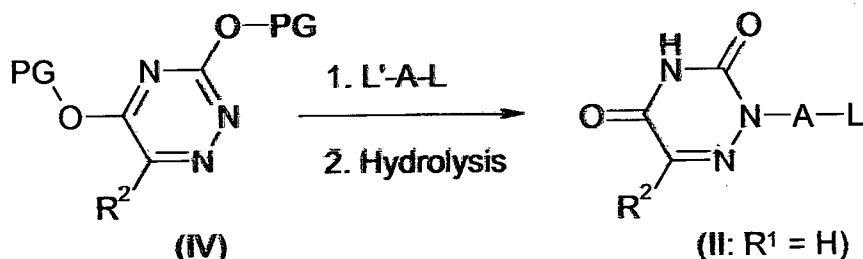
Scheme 1:



In scheme 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and A have the aforementioned meanings. L is a leaving group which can be displaced nucleophilically. Examples of suitable leaving groups which can be displaced nucleophilically are chlorine, bromine or iodine, alkyl- and aryl-sulfonate such as mesylate, tosylate. The reaction conditions necessary for the reaction correspond to the reaction conditions usual for nucleophilic substitutions. The reaction conditions are similar to those described in WO 2004/080981 and WO 2005/118558 and can be taken therefrom or from the working examples of the present application.

- 10 The compounds of the formula II, wherein R^1 is hydrogen, can be prepared by reacting a protected 3,5-bishydroxy-1,2,4-triazine compound of the formula IV with a compound $L'-A-L$, wherein A is as defined above and L and L' are leaving groups which can be displaced nucleophilically.

Scheme 2:



In scheme 2, R^2 and A have the aforementioned meanings. Examples of suitable leaving groups which can be displaced nucleophilically are the leaving groups mentioned in scheme 1. L and L' are preferably different from one another and differ in reactivity. For example, L' is bromine or iodine and L is chlorine. PG is an OH-protecting group, which can be cleaved by hydrolysis, e.g. trialkylsilyl such as trimethylsilyl, or C_2 - C_4 -alkyldimethylsilyl.

The reaction conditions necessary for the reaction according to step 1 of scheme 2 correspond to the reaction conditions usual for nucleophilic substitutions. The reaction conditions are similar to those described in WO 2004/080981 and WO 2005/118558 and can be taken therefrom or from the working examples of the present application. Hydrolysis can be simply achieved by reacting the reaction mixture obtained from the

19
reaction of compound IV with compound L'-A-L with water. Thereby the compound of the formula II is obtained, wherein R¹ is hydrogen. This compound II may be reacted with an alkylating agent to introduce a radical R¹ which is different from hydrogen.

Alternatively, compounds II can be prepared by the method described in US
5 5,977,106.

Compounds of the formula III are well known, e.g. from WO 99/02503, WO 2004/080981, WO2004/108706, WO 2005/118558, WO 2005/118571 and WO 2006/015842 or can be prepared by the methods described therein.

10 Compounds of the formula IV are e.g. known from (i) Tann et al., J.Org.Chem. (1985), 3644-3647, (ii) Singh et al., Synthesis (1990), 520-522, or can be prepared starting from the corresponding 1,2,4-triazin-3,5-dione using conventional methods of O-protection as described e.g. in P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 2nd ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2000, pp 28 to 41 and the literature cited therein.

15 The N-oxides of compounds of formula I can be obtained by treating a compound of the formula I with an oxidizing agent, in particular an inorganic or organic peroxide or hydroperoxide, such as hydrogen peroxide, or percarboxylic acids, such as peracetic acid, perbenzoic acid or m-chloroperbenzoic acid.

If not otherwise indicated, the above-described reactions are generally carried out in a solvent at temperatures between room temperature and the boiling temperature of the
20 solvent employed. Alternatively, the activation energy which is required for the reaction can be introduced into the reaction mixture using microwaves, something which has proved to be of value, in particular, in the case of the reactions catalyzed by transition metals (with regard to reactions using microwaves, see Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. and also, in a general manner, "Microwaves in Organic
25 Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002).

30 Examples of solvents which can be used are ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether or tetrahydrofuran, aprotic polar solvents such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, dimethoxyethane and acetonitrile, aromatic hydrocarbons such as toluene and xylene, ketones such as acetone or methyl ethyl ketone, halohydrocarbons such as dichloromethane, trichloromethane and dichloroethane, esters such as ethyl acetate and methyl butyrate, carboxylic acids such as acetic acid or propionic acid, and alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol and butanol.

- If desired, it is possible for a base to be present in order to neutralize protons which are released in the reactions. Suitable bases include inorganic bases such as sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate or potassium hydrogen carbonate, alkoxides such as sodium methoxide or sodium ethoxide, alkali metal hydrides such as sodium hydride, organometallic compounds such as butyllithium compounds or alkylmagnesium compounds, and organic nitrogen bases such as triethylamine or pyridine. The latter compounds can at the same time serve as solvents.
- The crude product is isolated in a customary manner, as for example by filtering, distilling off the solvent or extracting from the reaction mixture, etc. The resulting compounds can be purified in a customary manner, as for example by means of recrystallizing from a solvent, by means of chromatography or by means of converting into an acid addition salt.
- The acid addition salts are prepared in a customary manner by mixing the free base with a corresponding acid, where appropriate in solution in an organic solvent as for example a lower alcohol such as methanol, ethanol, n-propanol or isopropanol, an ether such as methyl tert-butyl ether or diisopropyl ether, a ketone such as acetone or methyl ethyl ketone, or an ester such as ethyl acetate. For example, the free base of formula I and suitable amounts of the corresponding acid, such as from 1 to 4 moles per mol of formula I, are dissolved in a suitable solvent, preferably in a lower alcohol such as methanol, ethanol, n-propanol or isopropanol. Heating may be applied to dissolve the solids, if necessary. Solvents, wherein the acid addition salt of I is insoluble (anti-solvents), might be added to precipitate the salt. Suitable anti-solvents comprise C₁-C₄-alkylesters of C₁-C₄-aliphatic acids such as ethyl acetate, aliphatic and cycloaliphatic hydrocarbons such as hexane, cyclohexane, heptane, etc., di-C₁-C₄-alkylethers such as methyl tert-butyl ether or diisopropyl ether. A part or all of the anti-solvent may be added to the hot solution of the salt and the thus obtained solution is cooled; the remainder of the anti-solvent is then added until the concentration of the salt in the mother liquor is as low as approximately 10 mg/l or lower.
- The compounds according to the invention of the formula I are surprisingly highly selective dopamine D₃ receptor ligands. Because of their low affinity for other receptors such as D₁ receptors, D₄ receptors, α 1-adrenergic and/or α 2-adrenergic receptors, muscarinergic receptors, histamine receptors, opiate receptors and, in particular, dopamine D₂ receptors, the compounds can be expected to give rise to fewer side-effects than do the classic neuroleptics, which are D₂ receptor antagonists.

The high affinity of the compounds according to the invention for D₃ receptors is reflected in very low in-vitro K_i values of as a rule less than 100 nM (nmol/l), preferably of less than 50 nM and, in particular of less than 10 nM. The displacement of [¹²⁵I]-iodosulpride can, for example, be used in receptor binding studies for determining
5 binding affinities for D₃ receptors.

The selectivity of the compounds of the invention for the D₂ receptor relative to the D₃ receptor, expressed as K_i(D₂)/K_i(D₃), is as a rule at least 20, preferably at least 50. The displacement of [³H]SCH23390, [¹²⁵I] idosulpride or [¹²⁵I] spiperone can be used, for example, in carrying out receptor binding studies on D₁, D₂ and D₄ receptors.

10 Because of their binding profile, the compounds can be used for treating diseases or disorders which respond to dopamine D₃ ligands, that is, they can be expected to be effective for treating those medical disorders or diseases in which exerting an influence on (modulating) the dopamine D₃ receptors leads to an improvement in the clinical picture or to the disease being cured. Examples of these diseases are
15 disorders or diseases of the central nervous system.

Disorders or diseases of the central nervous system are understood as meaning disorders which affect the spinal cord and, in particular, the brain. Within the meaning of the invention, the term "disorders" denotes disturbances and/or anomalies which are as a rule regarded as being pathological conditions or functions and which can
20 manifest themselves in the form of particular signs, symptoms and/or malfunctions.

While the treatment according to the invention can be directed toward individual disorders, that is, anomalies or pathological conditions, it is also possible for several anomalies, which may be causatively linked to each other, to be combined into patterns or syndromes which can be treated in accordance with the invention.

25 The disorders which can be treated in accordance with the invention are, in particular, psychiatric and neurological disturbances. These disturbances include, in particular, organic disturbances, including symptomatic disturbances such as psychoses of the acute exogenous reaction type or attendant psychoses of organic or exogenous cause as for example in association with metabolic disturbances, infections and
30 endocrinopathies; endogenous psychoses such as schizophrenia and schizotypic and delusional disturbances; affective disturbances such as depressions, major depressive disorder, mania and/or manic-depressive conditions; mixed forms of the above-described disturbances; neurotic and somatoform disturbances and also
35 disturbances in association with stress; dissociative disturbances such as loss of consciousness, clouding of consciousness, double consciousness and personality disturbances; autism; disturbances in attention and waking/sleeping behavior such as

behavioral disturbances and emotional disturbances whose onset lies in childhood and youth as for example hyperactivity in children, intellectual deficits such as attention disturbances (attention deficit disorders with or without hyperactivity), memory disturbances and cognitive disturbances such as impaired learning and

5 memory (impaired cognitive function), dementia, narcolepsy and sleep disturbances such as restless legs syndrome; development disturbances; anxiety states; delirium; sexual disturbances such as impotence in men; eating disturbances such as anorexia or bulimia; addiction; bipolar disorder, and other unspecified psychiatric disturbances.

The disorders which can be treated in accordance with the invention also include

10 Parkinson's disease and epilepsy and, in particular, the affective disturbances connected thereto.

Also treatable are addictive diseases (substance abuse), that is, psychic disorders and behavioral disturbances which are caused by the abuse of psychotropic substances such as pharmaceuticals or narcotics, and also other addiction behaviors

15 such as addiction to gaming and/or impulse control disorders not elsewhere classified. Examples of addictive substances include opioids such as morphine, heroin and codeine; cocaine; nicotine; alcohol; substances which interact with the GABA chloride channel complex; sedatives, hypnotics and tranquilizers as for example benzodiazepines; LSD; cannabinoids; psychomotor stimulants such as 3,4-

20 methylenedioxy-N-methylamphetamine (ecstasy); amphetamine and amphetamine-like substances such as methylphenidate; and other stimulants including caffeine. Addictive substances which come particularly into consideration are opioids, cocaine, amphetamine or amphetamine-like substances, nicotine and alcohol.

With regard to the treatment of addiction diseases, particular preference is given to

25 those compounds according to the invention of the formula I which themselves do not possess any psychotropic effect. This can also be observed in a test using rats, which, after having been administered compounds which can be used in accordance with the invention, reduce their self administration of psychotropic substances, for example cocaine.

30 According to another aspect of the present invention, the compounds according to the invention are suitable for treating disorders whose causes can at least partially be attributed to an anomalous activity of dopamine D₃ receptors.

According to another aspect of the present invention, the treatment is directed, in particular, toward those disorders which can be influenced, within the sense of an

35 expedient medicinal treatment, by the binding of preferably exogeneously administered binding partners (ligands) to dopamine D₃ receptors.

The diseases which can be treated with the compounds according to the invention are frequently characterized by progressive development, that is, the above-described conditions change over the course of time; as a rule, the severity increases and conditions may possibly merge into each other or other conditions may appear in addition to those which already exist.

The compounds according to the invention can be used to treat a large number of signs, symptoms and/or malfunctions which are connected with the disorders of the central nervous system and, in particular, the abovementioned conditions. These signs, symptoms and/or malfunctions include, for example, a disturbed relationship to reality, lack of insight and ability to meet customary social norms or the demands made by life, changes in temperament, changes in individual drives, such as hunger, sleep, thirst, etc., and in mood, disturbances in the ability to observe and combine, changes in personality, in particular emotional lability, hallucinations, ego-disturbances, distractedness, ambivalence, autism, depersonalization and false perceptions, delusional ideas, chanting speech, lack of synkinesia, short-step gait, flexed posture of trunk and limbs, tremor, poverty of facial expression, monotonous speech, depressions, apathy, impeded spontaneity and decisiveness, impoverished association ability, anxiety, nervous agitation, stammering, social phobia, panic disturbances, withdrawal symptoms in association with dependency, manifold syndromes, states of excitation and confusion, dysphoria, dyskinetic syndromes and tic disorders, such as Huntington's chorea and Gilles-de-la-Tourette's syndrome, vertigo syndromes such as peripheral positional, rotational and oscillatory vertigo, melancholia, hysteria, hypochondria and the like.

Within the meaning of the invention, a treatment also includes a preventive treatment (prophylaxis), in particular as relapse prophylaxis or phase prophylaxis, as well as the treatment of acute or chronic signs, symptoms and/or malfunctions. The treatment can be orientated symptomatically, as for example for the suppression of symptoms. It can be effected over a short period, be orientated over the medium term or can be a long-term treatment, as for example within the context of a maintenance therapy.

Surprisingly, high brain levels in excess of 1000 ng/g, in particular in excess of 3000 ng/g (determined in rats as the value C_{max}) can be achieved when administering the compounds of the invention. Thus, the compounds of the present invention show a better bioavailability.

Therefore the compounds according to the invention are preferentially suitable for treating diseases of the central nervous system, in particular for treating affective

disorders; neurotic disturbances, stress disturbances and somatoform disturbances and psychoses, and, in particular, for treating schizophrenia and bipolar disorder.

Because of their high selectivity with regard to the D₃ receptor, the compounds I according to the invention are also suitable for treating disturbances of kidney
5 function, in particular disturbances of kidney function which are caused by diabetes (see WO 00/67847) and, especially, diabetic nephropathy.

In addition, compounds of the present invention may possess other pharmacological and /or toxicological properties that render them especially suitable for development as pharmaceuticals. As an example, compounds of formula I having a low affinity for
10 the HERG receptor could be expected to have a reduced likelihood of inducing QT-prolongation (regarded as a one predictor of risk of causing cardiac arrhythmia. (For a discussion of QT-prolongation see for example A. Cavalli et al., J. Med. Chem. 2002, 45:3844-3853 and the literature cited therein; a HERG assay is commercially available from GENION Forschungsgesellschaft mbH, Hamburg, Germany).

15 Within the context of the treatment, the use according to the invention of the described compounds involves a method. In this method, an effective quantity of one or more compounds, as a rule formulated in accordance with pharmaceutical and veterinary practice, is administered to the individual to be treated, preferably a mammal, in particular a human being, productive animal or domestic animal. Whether
20 such a treatment is indicated, and in which form it is to take place, depends on the individual case and is subject to medical assessment (diagnosis) which takes into consideration signs, symptoms and/or malfunctions which are present, the risks of developing particular signs, symptoms and/or malfunctions, and other factors.

As a rule, the treatment is effected by means of single or repeated daily
25 administration, where appropriate together, or alternating, with other active compounds or active compound-containing preparations such that a daily dose of preferably from about 0.01 to 1000 mg/kg, more preferably from 0.1 to 1000 mg/kg of bodyweight in the case of oral administration, or of from about 0.01 to 100 mg/kg, more preferably from 0.1 to 100 mg/kg of bodyweight in the case of parenteral
30 administration, is supplied to an individual to be treated.

The invention also relates to the production of pharmaceutical compositions for treating an individual, preferably a mammal and in particular a human being, a farm animal or a domestic animal. Thus, the compounds are customarily administered in the form of pharmaceutical compositions which comprise a pharmaceutically
35 acceptable excipient together with at least one compound according to the invention and, where appropriate, other active compounds. These compositions can, for

example, be administered orally, rectally, transdermally, subcutaneously, intravenously, intramuscularly or intranasally.

- Examples of suitable pharmaceutical formulations are solid medicinal forms such as powders, granules, tablets (in particular film tablets), lozenges, sachets, cachets, sugar-coated tablets, capsules such as hard gelatin capsules and soft gelatin capsules; suppositories or vaginal medicinal forms; semisolid medicinal forms such as ointments, creams, hydrogels, pastes or plasters; and also liquid medicinal forms such as solutions, emulsions (in particular oil-in-water emulsions), suspensions such as lotions, injection preparations and infusion preparations, and eyedrops and eardrops.
- 10 Implanted release devices can also be used for administering inhibitors according to the invention. In addition, it is also possible to use liposomes or microspheres.

When producing the compositions, the compounds according to the invention are usually mixed or diluted with an excipient. Excipients can be solid, semisolid or liquid materials which serve as vehicles, carriers or medium for the active compound.

- 15 Suitable excipients are listed in the specialist medicinal monographs. In addition, the formulations can comprise pharmaceutically acceptable carriers or customary auxiliary substances, such as glidants; wetting agents; emulsifying and suspending agents; preservatives; antioxidants; antiirritants; chelating agents; coating auxiliaries; emulsion stabilizers; film formers; gel formers; odor masking agents; taste corrigents; resin; hydrocolloids; solvents; solubilizers; neutralizing agents; diffusion accelerators; pigments; quaternary ammonium compounds; refatting and overfatting agents; raw materials for ointments, creams or oils; silicone derivatives; spreading auxiliaries; stabilizers; sterilants; suppository bases; tablet auxiliaries, such as binders, fillers, glidants, disintegrants or coatings; propellants; drying agents; opacifiers; thickeners; waxes; plasticizers and white mineral oils. A formulation in this regard is based on specialist knowledge as described, for example, in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.
- 25

- 30 The following examples serve to explain the invention without limiting it.

The compounds were either characterized via proton-NMR in *d*₆-dimethylsulfoxid or *d*-chloroform on a 400 MHz or 500 MHz NMR instrument (Bruker AVANCE), or by mass spectrometry, generally recorded via HPLC-MS in a fast gradient on C18-material (electrospray-ionisation (ESI) mode), or melting point.

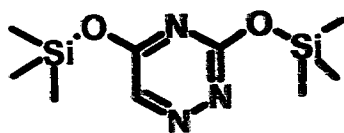
The magnetic nuclear resonance spectral properties (NMR) refer to the chemical shifts (δ) expressed in parts per million (ppm). The relative area of the shifts in the ^1H NMR spectrum corresponds to the number of hydrogen atoms for a particular functional type in the molecule. The nature of the shift, as regards multiplicity, is indicated as

- 5 singlet (s), broad singlet (s. br.), doublet (d), broad doublet (d br.), triplet (t), broad triplet (t br.), quartet (q), quintet (quint.) and multiplet (m).

Preparation Examples:

I. Preparation of intermediate compounds II

Preparation Example 1: 3,5-Bis-trimethylsilyloxy-[1,2,4]triazine

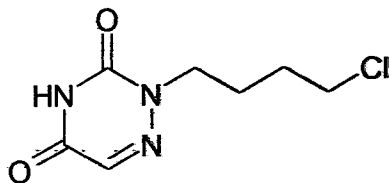


10

1.7 mL of trimethylchlorosilane (13.27 mmol) were added with stirring to a mixture of 15 g (133 mmol) of 2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione and 74.7 mL of hexamethyldisilazane (358 mmol). The mixture was stirred for 2 h under reflux, and excess of reagents removed in high vacuo. The forming white solid was directly used in the next step.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 7.35 (s, 1H), -0.05 (s, 18H).

Preparation example 2: 2-(4-Chloro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione



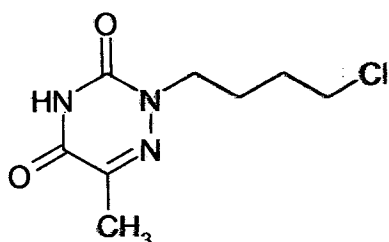
- 20 22.1 g of 3,5-Bis-trimethylsilyloxy-[1,2,4]triazine (86 mmol) were dissolved in 150 mL of dichloroethane followed by addition of 14.7 g of 1-bromo-4-chloro-butane (86 mmol) and 0.218 g of iodine (0.858 mmol). The reaction mixture was stirred for 25 h at room temperature. Then, 300 mL of methanol were added and the mixture was stirred for an additional 10 minutes. The solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between dichloromethane and water. The aqueous phase was extracted several times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with 10% aqueous sodium bicarbonate solution and saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and the organic phase was evaporated under reduced pressure. The thus obtained crude product was
- 25

purified via silica gel chromatography using dichloromethane-methanol 0-10% to yield 13.4 g of the desired product.

ESI-MS: 204.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 9.7 (s, broad, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).

Preparation example 3: 2-(4-Chloro-butyl)-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione



2-(4-Chloro-butyl)-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione were synthesized as described for the synthesis of 2-(4-Chloro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione starting from 6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione which was converted into 6-methyl-3,5-bis-trimethylsilanyloxy-[1,2,4]triazine by the method described in working example 1 and thereafter reacted with 1-bromo-4-chloro-butane according to working example 2.

ESI-MS: 218.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 9.7 (s, broad, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H).

II. Preparation of the compounds I

Example 1

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride

13.4 g of 2-(4-chloro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (65.8 mmol) and 18.97 g of 2-tert-butyl-4-piperazin-1-yl-6-trifluoromethyl-pyrimidine (65.8 mmol) were dissolved in 400 mL of dimethylformamide. After addition of 33.9 g of sodium bromide (329 mmol) and 115 mL of N,N-diisopropylethylamine (658 mmol), the reaction was stirred for 48 h at room temperature. Then the solvent was removed under reduced pressure and the obtained residue was triturated with 400 mL of ethyl acetate and the obtained solution was filtered. The filtrate was evaporated to dryness and the remaining oily residue was treated with 100 mL of diethyl ether, filtered and the filtrate was again evaporated

to dryness. The crude product was purified three times via silica gel chromatography (ethyl acetate – methanol 0-100%; dichloromethane – methanol 0-5%; dichloromethane – methanol 0-2%) to yield the free base of the title compound. This product was transferred into its hydrochloride salt via treatment with HCl/diethyl ether (yield 2.56 g).

ESI-MS: 456.3 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 12.15 (s, broad, 1H), 11.7 (s, broad, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 4.65 (m, broad, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 4H), 3.0-3.15 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.3 (s, 9H).

10 Example 2

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-difluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-difluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride was prepared from 2-(4-chloro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione and 2-tert-butyl-4-piperazin-1-yl-6-difluoromethyl-pyrimidine by analogy to the process described in example 1 using N-methyl-pyrrolidine as solvent.

ESI-MS: 438.2 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 12.15 (s, broad, 1H), 9.6 (s, broad, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.75 (t, 1H, CHF₂), 3.0-4.7 (several m, 12H), 1.7 (m, 4H), 1.3 (s, 9H).

Example 3

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione was prepared from 2-(4-chloro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione and 2-tert-butyl-4-piperazin-1-yl-6-propylpyrimidine by analogy to the process described in example 1.

ESI-MS: 430.3 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7.45 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.55 (m, 6H), 2.45 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 0.95 (t, 3H).

Example 4

2-{4-[4-(2,6-Di-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione trifluoroacetate

- 5 2-{4-[4-(2,6-di-tert-Butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione was prepared from 2-(4-chloro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione and 2,6-di-tert-butyl-4-piperazin-1-ylpyrimidine by analogy to the process described in example 1. The trifluoroacetate salt was obtained after lyophilization of material obtained from HPLC purification run with 0.1% trifluoroacetic acid.

ESI-MS: 444.4 [M+H]⁺

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 12.15 (s, broad, 1H), 9.9 (s, broad, 1H), 7.5 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.3-3.7 (m, 2H), 3.1-3.3 (several m, 4H), 3.05 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.3 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

Example 5

- 15 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione was prepared from 2-(4-chloro-butyl)-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione and 2-tert-butyl-4-piperazin-1-yl-6-cyclobutylpyrimidine by analogy to the process described in example 1.

- 20 ESI-MS: 442.3 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7.35 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.3 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

Example 6

- 25 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride

- 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride was prepared from 2-(4-chloro-butyl)-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione and 2-tert-butyl-4-piperazin-1-yl-6-trifluoromethyl-pyrimidine by analogy to the process described in example 1.
- 30

ESI-MS: 470.2 [M+H]⁺

Example 7

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride

- 5 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride was prepared from 2-(4-chloro-butyl)-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione and 2-tert-butyl-4-piperazin-1-yl-6-propyl-pyrimidine by analogy to the process described in example 1.

ESI-MS: 444.3 [M+H]⁺

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7.1 (s, 1H), 5.0 (s, broad, 1H), 4.45 (s, broad, 1H), 3.7-3.9 (m, 6H), 3.6 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.4 (s, 9H), 0.95 (t, 3H).

Example 8

- 15 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-4-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

- 20 36 mg of sodium hydride were treated with n-pentane, decanted and 5 mL of N,N-dimethylformamide (DMF) were added dropwise. The solution was cooled to 0-5°C and a solution of 2-{4-[4-(2-tert-butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride (0.407 mmol) in 5 mL of DMF was slowly added. After 2 h, 0.058 g iodomethane (0.407 mmol) were added, the reaction was stirred for 16 h at room temperature and 25 ml of ice water were slowly added. The reaction was evaporated to dryness, the residue dissolved in ethyl acetate and the organic layer washed several times with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over sodium sulphate, filtered and the solvent
- 25 evaporated. Chromatography via silica gel chromatography (Chromabond NP, dichloromethane-methane 0-10% as eluent) and preparative reversed phase HPLC yielded 0.02 g of the title compound.

ESI-MS: 470.3 [M+H]⁺

30 III. Examples of galenic administration forms

A) Tablets

Tablets of the following composition are pressed on a tablet press in the customary manner:

- 5 40 mg of substance from Example 1
 120 mg of corn starch
 13.5 mg of gelatin
 45 mg of lactose
 2.25 mg of Aerosil® (chemically pure silicic acid in submicroscopically fine dispersion)
 6.75 mg of potato starch (as a 6% paste)

10 B) Sugar-coated tablets

- 20 mg of substance from Example 1
 60 mg of core composition
 70 mg of saccharification composition

- 15 The core composition consists of 9 parts of corn starch, 3 parts of lactose and 1 part of 60:40 vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer. The saccharification composition consists of 5 parts of cane sugar, 2 parts of corn starch, 2 parts of calcium carbonate and 1 part of talc. The sugar-coated tablets which had been prepared in this way are subsequently provided with a gastric juice-resistant coating.

IV. Biological investigations

20 1. Receptor binding studies:

The substance to be tested was either dissolved in methanol/Chremophor® (BASF SE) or in dimethyl sulfoxide and then diluted with water to the desired concentration.

- 25 The substance to be tested was either dissolved in methanol/Chremophor® (BASFSE) or in dimethyl sulfoxide and then diluted with water to the desired concentration.

a) Dopamine D₃ receptor:

- 30 The assay mixture (0.250 ml) was composed of membranes derived from ~ 10⁶ HEK-293 cells possessing stably expressed human dopamine D₃ receptors, 0.1 nM [¹²⁵I]-iodosulpride and incubation buffer (total binding) or, in addition, test substance (inhibition curve) or 1 μM spiperone (nonspecific binding). Each assay mixture was run in triplicate.

The incubation buffer contained 50 mM tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ and 0.1% bovine serum albumin, 10 µM quinolone and 0.1% ascorbic acid (prepared fresh daily). The buffer was adjusted to pH 7.4 with HCl.

5 b) Dopamine D_{2L} receptor:

The assay mixture (1 ml) was composed of membranes from ~ 10⁶ HEK-293 cells possessing stably expressed human dopamine D_{2L} receptors (long iso-form) and 0.01 nM [¹²⁵I] iodospiperone and incubation buffer (total binding) or, in addition, test substance (inhibition curve) or 1µM haloperidol (nonspecific binding). Each assay mixture was run in triplicate.

The incubation buffer contained 50 mM tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ and 0.1% bovine serum albumin. The buffer was adjusted to pH 7.4 with HCl.

10 c) Measurement and analysis:

After having been incubated at 25°C for 60 minutes, the assay mixtures were filtered through a Whatman GF/B glass fiber filter under vacuum using a cell collecting device. The filters were transferred to scintillation vials using a filter transfer system. After 4 ml of Ultima Gold® (Packard) have been added, the samples were shaken for one hour and the radioactivity was then counted in a Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 or 2200CA). The cpm values were converted into dpm using a standard quench series and the program belonging to the instrument.

The inhibition curves were analyzed by means of iterative nonlinear regression analysis using the Statistical Analysis System (SAS) which is similar to the " LIGAND" program described by Munson and Rodbard.

In these tests, the compounds according to the invention exhibit very good affinities for the D₃ receptor (< 100 nM, frequently < 50 nM, in particular < 10 nM) and bind selectively to the D₃ receptor.

The results of the binding tests are given in Table 1.

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

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

Table 1:

Example	K _i (D ₃) [nM]	Selectivity vs. D ₂ L*
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	+++
4	+++	++
5	+++	++
6	+++	++
7	+++	++

* K_i(D₂)/K_i(D₃)

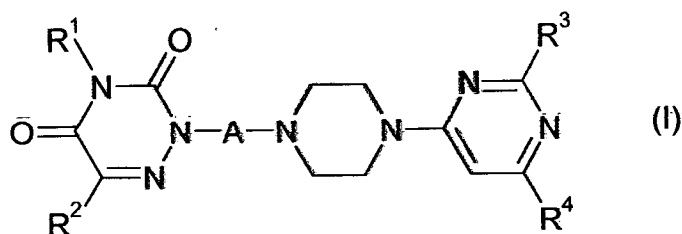
2.
- Determination of the Concentration of compounds in Plasma and Brain
Following Dosing of compounds in animals
- 5
- Male Sprague-Dawley rats were used in this study (2 to 4 per experiment).
The animals were fasted overnight prior to dosing and throughout the duration
of the study but were permitted water ad libitum.
- 10
- Each rat received a 10 mg/kg (5 mL/kg) dose orally by gavage. At 0.5, 3 and 8
hours after drug administration, three animals were put under deep anesthesia
using isoflurane and euthanized by bleeding (cardiac puncture) under deep
isoflurane anesthesia. EDTA blood samples and brain tissue will be collected
from each rat. Upon collection, the samples were promptly placed in an ice
bath, and within 2 hours after sample collection, the blood was centrifuged at
about 4°C. The resulting brain and plasma samples were placed in clean glass
tubes and stored in a freezer until analysis.
- 15
- The plasma samples were assayed for parent compound using appropriate
liquid chromatography – mass spectrometry procedures. The results for
compounds I are given in tables 2, and illustrate the high brain concentrations
attainable with the compounds of the invention.
- 20
3.
- Determination of the metabolic stability
- The metabolic stability of the compounds of the invention was determined in
the following assay by analyzing the microsomal half-life. The test substances
are incubated in a concentration of 0.5 μM as follows:

5

0.5 μ M test substance is preincubated together with liver microsomes of various species (0.25 mg of protein/ml) in 0.05M potassium phosphate buffer pH 7.4 in microtiter plates at 37°C for 5 min. The reaction is started by adding NADPH (1 mg/mL). Aliquots are taken after 0, 5, 10, 15, 20 and 30 min, and the reaction is stopped with the same volume of acetonitrile and cooled down. The remaining test compound concentrations are being determined by liquid chromatography - mass spectrometry analysis. Intrinsic clearance values are calculated using the elimination rate constant of test compound depletion.

We claim:

1. A 1,2,4-triazin-3,5-dione compound of the formula I



- 5 A is a saturated or unsaturated hydrocarbon chain having a chain length of 4 to 6 carbon atoms, the hydrocarbon chain being unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 methyl groups;
- R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₃ alkyl and fluorinated C₁-C₃ alkyl;
- 10 R² is hydrogen, halogen, cyano, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, fluorinated C₁-C₃ alkyl or fluorinated C₁-C₃ alkoxy;
- R³ is selected from the group consisting of branched C₄-C₆ alkyl and C₃-C₆ cycloalkyl, and
- R⁴ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, fluorinated C₁-C₃ alkyl and fluorinated C₃-C₆ cycloalkyl.
- 15 the physiologically tolerated salts of these compounds, the tautomers and the N-oxides thereof.
2. The compound as claimed in claim 1, wherein R¹ is hydrogen.
3. The compound as claimed in claims 1 or 2, wherein R² is selected from the group consisting hydrogen, methyl, ethyl, fluorinated C₁-alkyl, fluorine or chlorine.
- 20 4. The compound as claimed in claims 1 or 2, wherein R² is hydrogen.
5. The compound as claimed in claims 1 or 2, wherein R² is methyl.
6. The compound as claimed in any of the preceding claims, wherein A is selected from the group consisting of (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂,

CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂,
 cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂,
 cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂ and trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂.

7. The compound as claimed in claim 6, wherein A is (CH₂)₄.
- 5 8. The compound as claimed in any of the preceding claims, wherein R³ is branched C₄-C₆-alkyl.
9. The compound as claimed in claim 6, wherein R³ is tert.-butyl.
10. The compound as claimed in any of the preceding claims, wherein R⁴ is fluorinated C₁-C₂-alkyl, n-propyl, n-butyl, tert-butyl or cyclobutyl
- 10 11. The compound as claimed in claim 10, wherein R⁴ is trifluoromethyl.
12. The compound as claimed in any of the preceding claims, wherein
 - A is (CH₂)₄,
 - R¹ is hydrogen;
 - R² is hydrogen or methyl;
 - 15 R³ is branched C₄-C₆-alkyl; and
 - R⁴ is fluorinated C₁-C₂-alkyl, n-propyl, n-butyl, tert-butyl or cyclobutyl.
13. The compound as claimed in claim 12, wherein R² is hydrogen.
14. The compound as claimed in claim 12, wherein R³ is tert.-butyl.
15. The compound as claimed in claim 12, wherein R⁴ is trifluoromethyl.
- 20 16. The compounds according to claim 1, selected from the group consisting of:
 - 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
 - 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione
 - 25 2-{4-[4-(2,6-Di-tert-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-cyclobutyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride

5 2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-6-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione hydrochloride

2-{4-[4-(2-tert-Butyl-6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-4-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione

and the pharmacologically tolerated salts thereof and the tautomers thereof.

- 10 17. A pharmaceutical composition comprising at least one compound as claimed in any of claims 1 to 16, optionally together with at least one physiologically acceptable carrier or auxiliary substance.
18. The use of a compound as claimed in any of claims 1 to 16 for preparing a medicament.
- 15 19. A compound as claimed in any of claims 1 to 16 for the use as a medicament.
20. The use of a compound as claimed in any of claims 1 to 16 for treating a medical disorder susceptible to treatment with a dopamine D₃ receptor ligand.
21. The use of a compound as claimed in any of claims 1 to 16 for preparing a medicament for treating a medical disorder susceptible to treatment with a dopamine D₃ receptor ligand.
- 20 22. A method for treating a medical disorder susceptible to treatment with a dopamine D₃ receptor ligand, said method comprising administering an effective amount of at least one compound as claimed in any of claims 1 to 16 to a subject in need thereof.
- 25 23. The method as claimed in claim 22, wherein the medical disorder is a disease of the central nervous system.
24. The method as claimed in claim 22, wherein the medical disorder is schizophrenia.
25. The method as claimed in claim 22, wherein the medical disorder is a bipolar disorder.
- 30

26. The method as claimed in claim 22, wherein the medical disorder is drug addiction.
27. The method as claimed in claim 22, wherein the medical disorder is diabetic nephropathy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/064795

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 A61K31/53 A61P25/00 A61P25/18 A61P25/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/015842 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; HAUPT ANDREAS [DE]; UNGER LILIANE [DE]; DRES) 16 February 2006 (2006-02-16) cited in the application claims 1,22	1-27
A	WO 2006/058753 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; UNGER LILIANE [DE]; HAUPT ANDREAS [DE]; BEYE) 8 June 2006 (2006-06-08) claims 1,33	1-27
A	WO 2006/066885 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; GENESTE HERVE [DE]; SAUER DARYL R [US]) 29 June 2006 (2006-06-29) claims 1,24	1-27
	— / —	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2009

Date of mailing of the international search report

23/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/064795

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/16949 A (PF MEDICAMENT [FR]; PATOISEAU JEAN FRANCOIS [FR]; FAURE CHRISTIAN [FR]) 6 June 1996 (1996-06-06) cited in the application claims 1,6; example 8	1-19
A	WO 2005/118571 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; GENESTE HERVE [DE]; BRAJE WILFRIED [DE]; HAU) 15 December 2005 (2005-12-15) cited in the application claims 1,12	1-27
A	EP 1 484 330 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]) 8 December 2004 (2004-12-08) claims 1,15	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/064795

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006015842	A	16-02-2006	CA 2574827 A1 EP 1778684 A1 JP 2008509182 T	16-02-2006 02-05-2007 27-03-2008
WO 2006058753	A	08-06-2006	AU 2005311452 A1 CA 2588457 A1 EP 1817037 A1 JP 2008521859 T KR 20070106989 A US 2008171751 A1	08-06-2006 08-06-2006 15-08-2007 26-06-2008 06-11-2007 17-07-2008
WO 2006066885	A	29-06-2006	DE 102004061593 A1 EP 1828146 A1	22-06-2006 05-09-2007
WO 9616949	A	06-06-1996	AT 169008 T AU 705900 B2 AU 4306796 A CA 2206794 A1 DE 69503803 D1 DE 69503803 T2 DK 0794949 T3 EP 0794949 A1 ES 2121441 T3 FR 2727682 A1 JP 4115518 B2 JP 10510286 T NZ 297822 A US 5977106 A	15-08-1998 03-06-1999 19-06-1996 06-06-1996 03-09-1998 15-04-1999 03-05-1999 17-09-1997 16-11-1998 07-06-1996 09-07-2008 06-10-1998 24-09-1998 02-11-1999
WO 2005118571	A	15-12-2005	CA 2567489 A1 DE 102004027359 A1 EP 1763522 A1 JP 2008501663 T US 2008261992 A1	15-12-2005 29-12-2005 21-03-2007 24-01-2008 23-10-2008
EP 1484330	A	08-12-2004	AT 307811 T DE 602004000158 D1 WO 2004108706 A1 JP 2004359689 A	15-11-2005 01-12-2005 16-12-2004 24-12-2004

**COMPUESTOS DE 1,2,4-TRIAZIN-3,5-DIONA ADECUADOS PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA
MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE DOPAMINA D₃**

Antecedentes de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona, en particular con los compuestos de la fórmula I tal como aquí se describen. Los compuestos poseen propiedades terapéuticas valiosas y son particularmente apropiados para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor de dopamina D₃.
- 10 Las neuronas obtienen su información a través de receptores acoplados a la proteína G, entre otros. Existe una gran cantidad de sustancias que ejercen sus efectos por medio de estos receptores. Una de ellas es la dopamina. Existen resultados confirmados respecto de la presencia de la dopamina y su función fisiológica como neurotransmisor. Los trastornos en el sistema de
- 15 transmisión dopaminérgica resultan en enfermedades del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, la esquizofrenia, la depresión y la enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, y otras, se tratan con drogas que interactúan con los receptores de dopamina.

Hasta 1990, se habían definido claramente dos subtipos de receptores de dopamina, los denominados receptores D₁ y D₂.

Más recientemente, se encontró un tercer subtipo, el receptor D₃, que parece mediar algunos efectos de las drogas antipsicóticas y antiparkinsonianas (J.C. Schwartz *et al.*, "The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics" en Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, New York 1992,

25 págs 135-144; M. Dooley *et al.*, *Drugs and Aging* 1998, 12:495-514; J.N. Joyce,

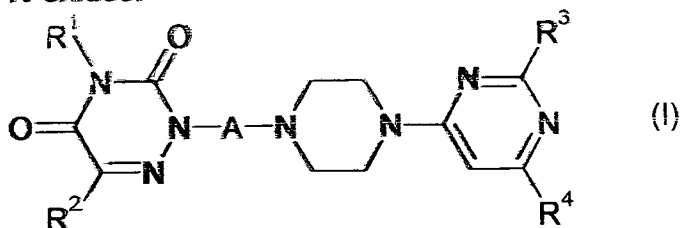
- Pharmacology and Therapeutics* 2001, 90:231-59, "The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs"). Desde entonces, los receptores de dopamina se dividen en dos familias. Por un lado está el grupo D₂, que consiste en los receptores D₂, D₃ y D₄, y por otro lado
- 5 está el grupo D₁, que consiste en los receptores D₁ y D₅.
- Mientras que los receptores D₁ y D₂ están ampliamente distribuidos, los receptores D₃ parecen presentar una expresión regiosselectiva. Por consiguiente, estos receptores se hallan con preferencia en el sistema límbico y las regiones de proyección del sistema mesolímbico de la dopamina,
- 10 especialmente en el nucleus accumbens, pero también en otras regiones, tales como las amígdalas. Debido a esta expresión comparativamente regiosselectiva, los receptores D₃ se consideran un blanco que tiene pocos efectos colaterales, y se asume que, si bien un ligando selectivo para D₃ tendría las propiedades de los antipsicóticos conocidos, no tendría sus efectos
- 15 colaterales mediados por el receptor de dopamina D₂ (P. Sokoloff et al, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1):224 (1992), "Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor"; P. Sokoloff et al., *Nature*, 347:146 (1990), "Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics").
- 20 En diversas ocasiones se han descrito compuestos heterocíclicos que tienen afinidad por el receptor de dopamina D₃, por ejemplo en WO 96/02246, WO 96/02519, WO 96/02520, WO 99/02503, WO 2004/080981, WO2004/108706, WO 2005/118558, WO 2005/118571 y WO 2006/015842. Estos compuestos poseen gran afinidad por el receptor de dopamina D₃, y por lo tanto se los ha
- 25 propuesto como adecuados para el tratamiento de enfermedades del sistema

nervioso central. Desafortunadamente, su selectividad con respecto al receptor D₃ no siempre es satisfactoria. Es más, algunos de estos compuestos tienen un perfil desfavorable de DMPK (DMPK: estabilidad metabólica y farmacocinética), en particular en términos de estabilidad microsomal y vida media *in vivo* o una biodisponibilidad deficiente. En consecuencia, existe una necesidad actual de contar con nuevos compuestos que tengan una selectividad mejorada respecto a los receptores de D₃ o un perfil farmacológico mejorado, tal como un perfil favorable de DMPK y/o una biodisponibilidad elevada.

- 10 En US 5.977.106 se describen compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona que son ligandos del receptor serotoninérgico 5HT₁.

Síntesis de la invención

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



en donde

- A es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que tiene una longitud de cadena de 4 a 6 átomos de carbono, donde la cadena hidrocarbonada no está sustituida o está suistituida por 1, 2 o 3 grupos metilo;
- 5 R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁-C₃ alquilo y alquilo C₁-C₃ fluorado;
- R² es hidrógeno, halógeno, ciano, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, alquilo C₁-C₃ fluorado o alcoxi C₁-C₃ fluorado;
- 10 R³ se selecciona del grupo formado por alquilo C₄-C₆ alquilo ramificado y cicloalquilo C₃-C₆, y
- R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃ fluorado y cicloalquilo C₃-C₆ fluorado.

La presente invención por lo tanto se relaciona con compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona de la fórmula general I, así como con sus sales tolerables para uso fisiológico, con los tautómeros de I y con sus sales aceptables para uso fisiológico, con los N-óxidos de los compuestos I y sus sales aceptables para uso fisiológico.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto activo seleccionado entre compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona de la fórmula I, sus sales aceptable para uso fisiológico, los tautómeros de I, las sales tolerables para uso fisiológico de los compuestos de fórmula I, y sus N-óxidos, cuando sea apropiado junto con vehículos aceptables para uso fisiológico y/o sustancias auxiliares.

La presente invención también se relaciona con un método para tratar trastornos que responden a la influencia por antagonistas del receptor de

dopamina D_3 o agonistas de dopamina D_3 , donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto activo seleccionado entre compuestos de 1,2,4-triazin-3,5-diona de la fórmula I, sus sales aceptables para uso fisiológico, los tautómeros de I, las sales tolerables para uso fisiológico de los compuestos de fórmula I, y sus N-óxidos, a un sujeto que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

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

De acuerdo con la invención, uno o más compuestos de la fórmula general I con los significados mencionados precedentemente, se pueden usar para el tratamiento de las indicaciones mencionadas. Siempre que los compuestos de la fórmula I posean uno o más centros de asimetría, también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular, racematos, mezclas distereoméricas y

mezclas tautoméricas; sin embargo, se prefieren los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros esencialmente puros.

Del mismo modo, es posible usar sales de los compuestos de la fórmula I que pueden ser toleradas en el ámbito fisiológico, especialmente sales de adición

- 5 ácida con ácidos que pueden ser tolerados en el ámbito fisiológico. Algunos ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos tolerables para uso fisiológico adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos con entre 1 y 12 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alquilsulfónicos C_1-C_4 tal como ácido metansulfónico, ácidos cicloalifático sulfónico tal como ácidos S-(+)-10-
10 camforsulfónico y ácidos sulfónicos aromáticos tal como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácidos di- y tricarboxílicos y ácidos hidroxicarboxílicos con entre 2 y 10 átomos de carbono tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mícico, ácido láctico, ácido tartárico,
15 ácido cítrico, ácido glicólico, y ácido adípico, así como ácido cinámico *cis*- y *trans*, ácido furoico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Avances en Investigación Farmacológica], Volumen 10, pags 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966. Las sales tolerables para uso fisiológico de los compuestos de la fórmula
20 I pueden estar presentes como sales mono, bis, tris y tetrakis, es decir que pueden contener 1, 2, 3 o 4 de moléculas de los ácidos mencionados por molécula de fórmula I. Las moléculas de ácidos pueden estar presentes en su forma ácida o aniónica.

Tal como se usa en la presente, alquilo C_1-C_3 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, *n*-propilo e isopropilo.

5 Tal como se usa en la presente, alquilo C_1-C_6 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-butilo, isobutilo, tert. butilo (1,1-dimetiletilo), *n*-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo etc.

10 Tal como se usa en la presente, alquilo C_1-C_3 fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos de tales grupos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1-metil-2-
15 fluoroetilo, 1-metil-2,2-difluoroetilo, 1-metil-2,2,2-trifluoroetilo y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Tal como se usa en la presente, C_1-C_3 alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos de tales
20 grupos son metoxi y etoxi.

Tal como se usa en la presente, alcoxi C_1-C_3 fluorado es un grupo alcoxi C_1-C_3 tal como se ha definido, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos de tales grupos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-
25 difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

Tal como se usa en la presente, cicloalquilo C_3-C_6 es un radical cicloalifático que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Tal como se usa en la presente, cicloalquilo C_3-C_6 fluorado es un radical cicloalifático que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono en el anillo tal como se ha definido, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos de tales grupos son 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo,
10 2,3-difluorociclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo etc.

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

20

Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, con sus sales aceptables para uso farmacéutico y con los N-óxidos
25 de los mismos, en donde A se selecciona del grupo formado por $(CH_2)_4$, CH_2-

$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, cis $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2$,
 trans $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2$, cis $\text{CH}_2\text{-CH=C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$, trans $\text{CH}_2\text{-CH=C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$,
 cis $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_2$ y trans $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_2$, en particular $(\text{CH}_2)_4$.

Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la
 5 fórmula I, con sus sales aceptables para uso farmacéutico y con los N-óxidos
 de los mismos, en donde R^1 es hidrógeno.

Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la
 fórmula I, con sus sales aceptables para uso farmacéutico y con los N-óxidos
 de los mismos, en donde R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno,
 10 metilo, etilo, alquilo C_1 fluorado, flúor o cloro. En una realización particular de
 la invención R^2 es hidrógeno. En otra realización particular de la invención R^2
 es metilo.

Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la
 fórmula I, con sus sales aceptables para uso farmacéutico y con los N-óxidos
 15 de los mismos, en donde R^3 es alquilo $\text{C}_4\text{-C}_6$ ramificado, en particular tert.-
 butilo.

Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la
 fórmula I, con sus sales aceptables para uso farmacéutico y con los N-óxidos
 de los mismos, en donde R^4 es alquilo $\text{C}_4\text{-C}_6$ fluorado, n-propilo, n-butilo, tert-
 20 butilo o ciclobutilo, en particular alquilo C_1 fluorado, más preferentemente
 trifluorometilo.

Entre los compuestos de la presente invención, se confiere mayor preferencia
 a aquéllos en los cuales en la fórmula I al menos dos, en particular al menos 3
 y especialmente al menos 4 de las variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los valores
 25 que se dan como valores preferidos.

Una realización particular preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, a las sales aceptables para uso farmacéutico y los N-óxidos de los mismos, donde las variables A, R¹, R², R³, R⁴ tienen los valores siguientes:

- 5 A es (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂,
trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂,
cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, en particular (CH₂)₄.
- 10 R¹ es hidrógeno;
R² es hidrógeno, metilo, etilo, alquilo C₁ fluorado, flúor o cloro, en particular hidrógeno o metilo;
R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado, en particular tert-butilo; y
R⁴ es alquilo C₁-C₂ fluorado, n-propilo, n-butilo, tert-butilo o ciclobutilo,
15 preferentemente alquilo C₁ fluorado, en particular trifluorometilo.

Entre los compuestos de la presente invención, se da más preferencia a aquellos, donde en la fórmula I las variables A, R¹, R², R³, R⁴ tienen los valores siguientes:

- 20 A es (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂,
trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂,
cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂, en particular (CH₂)₄;
R¹ es hidrógeno;
25 R² es hidrógeno;

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

R^4 es alquilo C_1-C_2 fluorado, n-propilo, n-butilo, tert-butilo o ciclobutilo, preferentemente alquilo C_1-C_2 fluorado, en particular trifluorometilo.

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

A es $(CH_2)_4$, $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$, $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$, cis CH_2-
CH=CH- CH_2 ,

trans $CH_2-CH=CH-CH_2$, cis $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, trans $CH_2-CH=C(CH_3)-$
10 CH_2 ,

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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

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

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

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

20 A es $(CH_2)_4$;

R^1 es hidrógeno;

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

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

R^4 es alquilo C_1 - C_2 fluorado, n-propilo, n-butilo, tert-butilo o ciclobutilo, preferentemente alquilo C_1 fluorado, en particular trifluorometilo.

Entre los compuestos de la presente invención, del mismo modo se da más preferencia a aquellos, donde en la fórmula I las variables A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4

5 tienen los valores siguientes:

A es $(CH_2)_4$, $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$, $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$, cis $CH_2-CH=CH-CH_2$,

trans $CH_2-CH=CH-CH_2$, cis $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, trans $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$,

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

R^1 es hidrógeno;

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

R^3 es tert-butilo; y

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

Entre los compuestos de la presente invención, del mismo modo se da más preferencia a aquellos, donde en la fórmula I las variables A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4

tienen los valores siguientes:

20 A es $(CH_2)_4$, $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$, $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$, cis $CH_2-CH=CH-CH_2$,

trans $CH_2-CH=CH-CH_2$, cis $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, trans $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$,

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

25 R^1 es hidrógeno;

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

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

R^4 es alquilo C_1 fluorado, en particular trifluorometilo.

- 5 Entre los compuestos de la presente invención, del mismo modo se da más preferencia a aquellos, donde en la fórmula I las variables A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los valores siguientes:

A es $(CH_2)_4$,

R^1 es hidrógeno;

- 10 R^2 es hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno;

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

R^4 es alquilo C_1-C_2 fluorado, n-propilo, n-butilo, tert-butilo o ciclobutilo, preferentemente alquilo C_1 fluorado, en particular trifluorometilo.

Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen

- 15 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

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

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

- 20 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

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

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

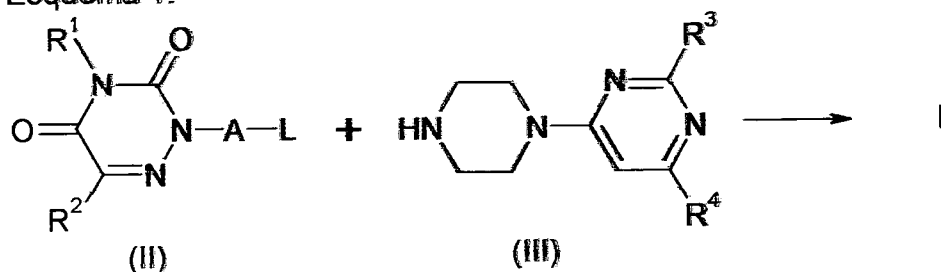
2-[4-[4-(2-tert-butyl-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil]-4-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

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

Los compuestos I de acuerdo con la invención se preparan en forma análoga con los métodos conocidos en la literatura. Un enfoque importante del método de obtención de los compuestos de acuerdo con la invención consiste en la reacción de un compuesto de 1,2,4-triazina-3,4-diona, 2-sustituido II con un

10 compuesto de 4-piperazin-1-il-pirimidina III como se ilustra en el esquema 1.

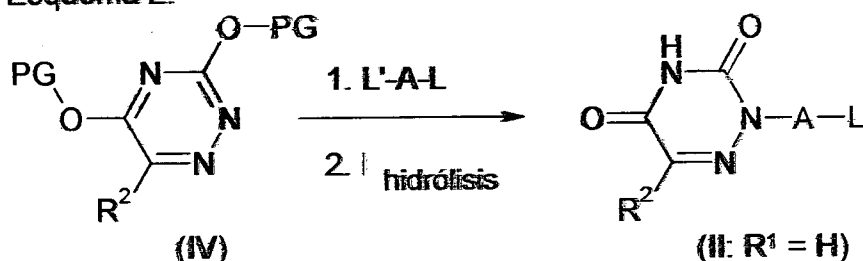
Esquema 1:



En el esquema 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A tienen los valores definidos precedentemente. L es un grupo saliente se se puede desparzar nucleofílicamente. Ejemplos de grupos salientes adecuados que se pueden desplazar nucleofílicamente son cloro, bromo o yodo, alquil- y arilsulfonato tal como mesilato, tosilato. Las condiciones de reacción necesarias para la reacción corresponden a las condiciones de reacción usuales para las sustituciones nucleofílicas. Las condiciones de reacción son similares a las descritas en WO 2004/080981 y WO 2005/118558 y se pueden tomar de esa fuente o de los ejemplos de la presente solicitud.

Los compuestos de la fórmula II, en donde R^1 es hidrógeno, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de 3,5-bishidroxí-1,2,4-triazina protegida de la fórmula IV con un compuesto $L'-A-L$, en donde A es tal como se ha definido y L y L' son grupos salientes que se pueden desplazar nucleofilicamente.

Esquema 2:



En el esquema 2, R^2 y A tienen los valores definidos precedentemente. Ejemplos de grupos salientes adecuados que se pueden desplazar nucleofilicamente son los grupos salientes mencionados en el esquema 1. L y L' son preferentemente diferentes entre sí y difieren en reactividad. Por ejemplo, L' es bromo o yodo y L es cloro. PG es un grupo protector de OH, which que se puede separar por hidrólisis, por ejemplo trialkilsililo tal como trimetilsililo, o C_2-C_4 -alquildimetilsililo.

Las condiciones de reacción necesarias para la reacción de acuerdo con el paso 1 del esquema 2 corresponden a las condiciones de reacción usuales para las susatituciones nucleofílicas. Las condiciones de reacción son similares a las descritas en WO 2004/080981 y WO 2005/118558 y se pueden tomar de esa fuente o de los ejemplos de la presente solicitud. La hidrólisis se puede lograr de manera simple, haciendo reaccionar la mezcla de reacción obtenida de la reacción del compuesto IV con el compuesto $L'-A-L$ con agua. De esa forma se obtiene el compuesto de la fórmula II, en donde R^1 es

hidrógeno. Este compuesto II se puede hacer reaccionar con un agente de alquilación para introducir un radical R^1 que es distinto de hidrógeno.

Como alternativa, los compuestos II se pueden preparar por el método descrito en US 5.977.106.

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

- Los compuestos de la fórmula IV son conocidos por ejemplo a partir de (i) Tann
10 et al., J.Org.Chem. (1985), 3644-3647, (ii) Singh et al., Synthesis (1990), 520-522, o se pueden preparar a partir de los métodos correspondientes de protección de O de la 1,2,4-triazin-3,5-diona que se describen por ejemplo en P.J. Kocienski, "Protecting Groups", 2nd ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2000, pp 28 a 41 y la literatura citada en el mismo

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

- Si no se indica lo contrario, las reacciones descritas con anterioridad
20 generalmente se efectúan en un solvente, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente empleado. Como alternativa, la energía de activación necesaria para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción usando microondas, algo que ha resultado ser valioso, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas
25 por metales de transición (para hallar información sobre las reacciones en las

que se usan microondas, véase Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff., y también, de forma general, "Microwaves en Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002).

Ejemplos de solventes que se pueden usar son éteres tal como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter o tetrahidrofurano, solventes apróticos polares tal como dimetilformamida, dimetil sulfóxido, dimetoxietano y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos tal como tolueno y xileno, cetonas tal como acetona o metiletilcetona, hidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano y dicloroetano, ésteres tal como acetato de etilo y butirato de metilo, ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico, y alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol y butanol.

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

El producto crudo se aísla de la manera acostumbrada, por ejemplo, filtrando, destilando el solvente o extrayendo de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos se pueden purificar de la forma acostumbrada, por ejemplo por medio de una recristalización a partir de un solvente, por cromatografía o por la conversión en una sal de adición ácida.

- Las sales de adición ácida se preparan de forma convencional, mezclando la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado, en solución en un solvente orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, *n*-propanol o isopropanol, un éter, tal como éter de metil *ter*-butilo o éter de diisopropilo, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, o un éster, tal como acetato de etilo. Por ejemplo, la base libre de fórmula I y cantidades adecuadas del ácido correspondiente, tal como entre 1 y 4 moles por mol de fórmula I, se disuelven en un solvente adecuado, preferentemente en un alcohol inferior tal como metanol, etanol, *n*-propanol o isopropanol. Se puede aplicar calor para disolver los sólidos, si es necesario. Se pueden agregar solventes, en donde la sal de adición ácida de I es insoluble (antisolventes), para precipitar la sal. Los antisolventes adecuados comprenden alquilésteres C₁-C₄ de ácido alifáticos de C₁-C₄ tal como acetato de etilo, hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos tal como hexano, ciclohexano, heptano, etc., di-C₁-C₄-alquiléteres tales como metilo *tert*-butiléter o diisopropiléter. Se puede agregar una parte o todo el antisolvente a la solución caliente de la sal y la solución así obtenida se enfría; luego se agrega el resto del antisolvente hasta que la concentración de la sal en el licor madre baje hasta aproximadamente 10 mg/l o menos.
- Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I son sorprendentemente altamente selectivos de los ligandos del receptor de dopamina D₃. A causa de su baja afinidad por otros receptores como los receptores D₁, receptores D₄, α 1-adrenérgico y/o α 2-adrenérgico, receptores muscarinérgicos, receptores de histamina, receptores opiáceos y, en particular, receptores de dopamina D₂, se puede esperar que los compuestos

den lugar a menos efectos colaterales que los neurolepticos clásicos, que son antagonistas del receptor D_2 .

La gran afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención por los receptores D_3 se refleja en los bajos valores in vitro de K_i values que como
5 regla son inferiores a 100 nM (nmol/l), preferentemente de menos de 50 nM y, en particular de menos de 10 nM. El desplazamiento de [^{125} I]-iodosulpride, por ejemplo, se puede usar en estudios de unión al receptor para determinar las afinidades de unión con los receptores D_3 .

La selectividad de los compuestos de la invención por el receptor D_2 con
10 relación al receptor D_3 , expresada como $K_i(D_2)/K_i(D_3)$, es como regla al menos 20, preferentemente al menos 50. Se puede usar el desplazamiento de [^{3} H]SCH23390, [^{125} I] iodosulpride o [^{125} I] spiperone, por ejemplo, para realizar estudios de unión al receptor para los receptores D_1 , D_2 y D_4 .

En razón de su perfil de unión, los compuestos se pueden usar para tratar
15 enfermedades o trastornos que responden a ligandos de dopamina D_3 , es decir, que se puede esperar que sean eficaces para el tratamiento de los trastornos o enfermedades clínicas en los cuales al ejercer una influencia (modular) en los receptores de dopamina D_3 se obtiene una mejora en el cuadro clínico o en la enfermedad tratada. Algunos ejemplos de estas
20 enfermedades son los trastornos o las enfermedades del sistema nervioso central.

Se interpreta que los trastornos o las enfermedades del sistema nervioso central son trastornos que afectan la médula espinal, y en particular, el cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastornos" denota
25 alteraciones y/o anomalías que comúnmente se consideran condiciones o

funciones patológicas, y que pueden manifestarse bajo la forma de signos, síntomas y/o fallas particulares.

Si bien el tratamiento de acuerdo con la invención puede dirigirse a trastornos individuales, es decir, anomalías o condiciones patológicas, también es posible combinar varias anomalías, que pueden presentar una relación causal mutua, para formar patrones o síndromes, que pueden tratarse de acuerdo con la invención.

Los trastornos que pueden ser tratados de acuerdo con la invención son, en particular, alteraciones psiquiátricas y neurológicas. Estas alteraciones incluyen, en particular, alteraciones orgánicas, incluyendo alteraciones sintomáticas tales como psicosis del tipo de reacción exógena o psicosis concomitante de causa orgánica o exógena como por ejemplo en asociación con alteraciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; psicosis endógenas tales como esquizofrenia y alteraciones de tipo esquizoide y alucinatorios; alteraciones afectivas tales como depresiones, depresión mayor, afecciones maníacas y/o maníacodepresivas; formas mixtas de las alteraciones mencionadas; alteraciones neuróticas y somatoformes y también alteraciones asociadas con estrés; alteraciones disociativas tales como pérdida de conciencia, enturbiamiento de conciencia, doble conciencia y alteraciones de la personalidad; autismo; alteraciones de la atención y del comportamiento de despertar/dormir tales como alteraciones del comportamiento y alteraciones emocionales cuyo inicio deviene de la infancia y juventud como por ejemplo hiperactividad en niños, déficits intelectuales tales como alteraciones atencionales (trastornos de déficit atencional con o sin hiperactividad), alteraciones de la memoria y alteraciones cognitivas tal como

deterioro del aprendizaje y de la memoria (deterioro de la función cognitiva), demencia, narcolepsia y alteraciones del sueño tal como el síndrome de la pierna inquieta; alteraciones del desarrollo; estados de ansiedad; delirio; alteraciones sexuales tales como impotencia en hombres; alteraciones de la alimentación tales como anorexia o bulimia; adicción; trastorno bipolar y otras alteraciones psiquiátricas inespecíficas.

Los trastornos que pueden ser tratados de acuerdo con la invención también incluyen mal de Parkinson y epilepsia y, en particular, las alteraciones afectivas relacionadas con los mismos.

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

Respecto del tratamiento de las enfermedades de adicción, se hace una

referencia particular a aquellos compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención que no poseen un efecto psicotrópico por sí solos. Esto también puede observarse en pruebas en las que se usan ratas, que después de recibir los compuestos que pueden usarse de acuerdo con la invención, reducen la auto-administración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo, cocaína.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para tratar trastornos cuyas causas pueden atribuirse al menos parcialmente a una actividad anómala de los receptores de dopamina D₃.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos trastornos que pueden ser influidos, dentro del sentido de un tratamiento médico indicado, por la unión de asociados de unión preferiblemente administrados por vía exógena (ligandos) a los receptores de dopamina D₃.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para tratar una gran cantidad de signos, síntomas y/o fallas relacionadas con los trastornos del sistema nervioso central, y en particular, las condiciones mencionadas con anterioridad. Estos signos, síntomas y/o fallas incluyen, por ejemplo, una relación alterada con la realidad, la falta de perspicacia o de capacidad de

cumplir las normas sociales convencionales o las exigencias de la vida, los cambios en el temperamento, los cambios en los deseos individuales, tales como el hambre, el sueño, la sed, etcétera, y en el humor, las alteraciones en la capacidad de observar y combinar cambios en la personalidad, en particular, la capacidad emocional, las alucinaciones, las alteraciones del ego, la distractividad, la ambivalencia, el autismo, la despersonalización y las percepciones falsas, las ideas ilusorias, el habla cantada, la falta de sinquiesia, la caminata con pasos cortos, la postura flexionada del tronco y los miembros, los temblores, la pobreza de expresiones faciales, el habla monótona, las depresiones, la apatía, la espontaneidad y la capacidad de decisión impedida, la capacidad asociativa empobrecida, la ansiedad, la agitación nerviosa, el tartamudeo, la fobia social, las alteraciones de pánico, los síntomas de abstinencia asociados con la dependencia, los síndromes maniformes, los estados de excitación y confusión, la disforia, los síndromes discinéticos y los trastornos de tics, tales como, la corea de Huntington y el síndrome de Gilles-de-la-Tourette, los síndromes de vértigo, tales como, vértigo periférico posicional, rotacional y oscilatorio, la melancolía, la histeria, la hipocondría, y semejantes.

Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular, como profilaxis recurrente o profilaxis por fases, y también el tratamiento de los signos, los síntomas y/o las fallas agudas o crónicas. El tratamiento puede estar orientado hacia los síntomas, por ejemplo, para producir la supresión de los síntomas. Puede efectuarse en un período breve, puede estar orientado a término medio, o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, dentro del contexto de

una terapia de mantenimiento.

Sorpresivamente, se pueden lograr niveles elevados en cerebro que exceden los 1000 ng/g, en particular que exceden 3000 ng/g (determinado en ratas como el valor C_{max}) cuando se administran los compuestos de la invención. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención presentan una mejor biodisponibilidad.

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

Debido a su gran selectividad con respecto al receptor D_3 , los compuestos I de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de las alteraciones de la función renal, en particular las alteraciones de la función renal causadas por diabetes (véase WO 00/67847) y, en especial, nefropatía diabética.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden presentar otras propiedades farmacológicas y/o toxicológicas que los vuelve especialmente adecuados para su desarrollo como productos farmacéuticos. A modo de ejemplo, se esperaría que los compuestos de la fórmula I que tienen baja afinidad por el receptor HERG tuvieran una menor probabilidad de inducir una prolongación QT (considerado como un elemento de predicción del riesgo de causar arritmias cardíacas. (Por una discusión sobre la prolongación de QT véase por ejemplo A. Cavalli et al., *J. Med. Chem.* 2002, 45:3844-3853 y la

literatura citada en la misma; hay un ensayo HERG disponible comercialmente de GENION Forschungsgesellschaft mbH, Hamburgo, Alemania).

Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos comprende un método. En este método, se administra una cantidad efectiva de uno o más compuestos, comúnmente formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo que se desea tratar, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. La indicación de dicho tratamiento y la forma en que tiene lugar depende del caso individual y está subordinada a la evaluación médica (diagnosis), en la que se tienen en cuenta los signos, los síntomas y/o las fallas que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o fallas particulares, y otros factores.

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

La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un individuo, preferentemente un mamífero y en particular un ser humano, un animal de granja o un animal doméstico. Por lo tanto, los compuestos comúnmente se administran bajo la

forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente aceptable para el uso farmacéutico en combinación con al menos un compuesto de acuerdo con la invención, y cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas son las formas medicinales sólidas, tales como los polvos, los gránulos, las tabletas, en particular, las tabletas recubiertas con película, las pastillas, los sachés, los comprimidos, las tabletas recubiertas con azúcar, las cápsulas, tales como las cápsulas de gelatina duras y las cápsulas de gelatina blandas, los supositorios o las formas medicinales vaginales, las formas medicinales semisólidas, tales como los ungüentos, las cremas, los hidrogeles, las pastas o los yesos, y también las formas medicinales líquidas, tales como las soluciones, las emulsiones, en particular las emulsiones de aceite en agua, las suspensiones, tales como, las lociones, las preparaciones para inyección y las preparaciones para infusión, y las gotas para los ojos y los oídos. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para administrar los inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible usar liposomas o microesferas.

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

Los excipientes apropiados se indican en las monografías para los

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

Los siguientes ejemplos tienen por objeto explicar la invención sin limitarla.

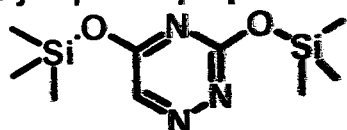
Los compuestos se caracterizaron ya sea por RMN de protones en d_6 -dimetilsulfóxido o d -cloroformo en un instrumento RMN a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o por espectrometría de masas, en general se registraron por HPLC-MS en un gradiente rápido sobre material C18 (modo de ionización por electroatomización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

Las propiedades de resonancia magnética nuclear (NMR) hacen referencia a las desviaciones químicas (δ) expresadas en partes por millón (ppm). El área relativa de las desviaciones en el espectro de ^1H NMR corresponde a la cantidad de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza de la desviación, en lo referente a la multiplicidad, se indica como singulete (s), singulete ancho (s. br.), doblete (d), doblete ancho (d br.), triplete (t), triplete ancho (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

Ejemplos de preparación:

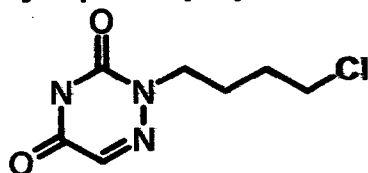
I. Preparación de compuestos intermediarios II

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



- 5 Se agregó 1,7 mL de trimetilclorosilano (13,27 mmol) con agitación a una mezcla de 15 g (133 mmol) de 2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 74,7 mL de hexametildisilazano (358 mmol). La mezcla se agitó por 2 h bajo reflujo, y el exceso de reactivos se eliminó bajo alto vacío. El sólido blanco formado se usó directamente en el siguiente paso.
- 10 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 7,35 (s, 1H), -0,05 (s, 18H).

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

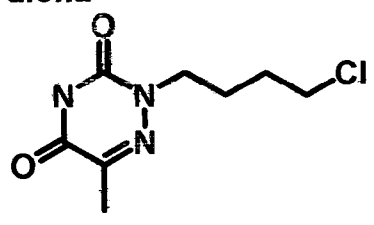


Se disolvió 22,1 g de 3,5-Bis-trimetilsilaniloxi-[1,2,4]triazina (86 mmol) en 150 mL de dicloroetano seguido por la adición de 14,7 g de 1-bromo-4-cloro-butano (86 mmol) y 0,218 g de yodo (0,858 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 25 h a temperatura ambiente. Luego, se agregó 300 mL de metanol y la mezcla se agitó por otros 10 minutos. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se particionó entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo varias veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y la fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano-metanol 0-10% para dar 13,4 g del producto deseado.

ESI-MS: 204,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 9,7 (s, ancho, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

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



La 2-(4-cloro-butil)-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona se sintetizó como se describe para la síntesis de 2-(4-Cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona comenzando a partir de 6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona la cual se convirtió en 6-metil-3,5-bis-trimetilsilaniloxi-[1,2,4]triazina mediante el método descrito

en el ejemplo 1 y luego se hizo reaccionar con 1-bromo-4-cloro-butano de acuerdo con el ejemplo 2.

ESI-MS: 218,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 9,7 (s, ancho, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 2H).

II. Preparación de los compuestos I

Ejemplo 1

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

- 10 Se disolvió 13,4 g de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona (65,8 mmol) y 18,97 g de 2-tert-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina (65,8 mmol) en 400 mL de dimetilformamida. Luego de la adición de 33,9 g de bromuro de sodio (329 mmol) y 115 mL de N,N-diisopropiletilamina (658 mmol), la reacción se agitó por 48 h a temperatura ambiente. Luego el solvente se eliminó bajo
- 15 presión reducida y el residuo obtenido se trituroó con 400 mL de acetato de etilo y la solución obtenida se filtró. El material filtrado se evaporó a sequedad y el residuo oleoso restante se trató con 100 mL de éter dietílico, se filtró y el material filtrado se evaporó nuevamente a sequedad. El producto crudo se purificó tres veces mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo
- 20 – metanol 0-100%; diclorometano – metanol 0-5%; diclorometano – metanol 0-2%) para dar la base libre del compuesto del título. Este producto se transfirió a su sal clorhidrato mediante tratamiento con HCl/éter dietílico (rendimiento 2,56 g).

ESI-MS: 456,3 [M+H]⁺

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

Ejemplo 2

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

El clorhidrato de 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-difluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona se preparó a partir de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-tert-butil-4-piperazin-1-il-6-difluorometil-pirimidina

10 en forma análoga al proceso descrito en ejemplo 1 usando N-metil-pirrolidina como solvente.

ESI-MS: 438,2 [M+H]⁺

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

Ejemplo 3

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

La 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona se preparó a partir de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-tert-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina en forma análoga al proceso descrito en ejemplo 1.

20

ESI-MS: 430,3 [M+H]⁺

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

Ejemplo 4

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

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

ESI-MS: 444,4 [M+H]⁺

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

Ejemplo 5

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

20 La 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona se preparó a partir de 2-(4-cloro-butil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-tert-butil-4-piperazin-1-il-6-ciclobutilpirimidina en forma análoga al proceso descrito en ejemplo 1.

ESI-MS: 442,3 [M+H]⁺

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

Ejemplo 6

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

El clorhidrato de 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona se preparó a partir de 2-(4-clorobutil)-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-tert-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina en forma análoga al proceso descrito en ejemplo 1.

ESI-MS: 470,2 [M+H]⁺

Ejemplo 7

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

15 El clorhidrato de 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona se preparó a partir de 2-(4-clorobutil)-6-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona y 2-tert-butil-4-piperazin-1-il-6-propil-pirimidina en forma análoga al proceso descrito en ejemplo 1.

ESI-MS: 444,3 [M+H]⁺

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

Ejemplo 8

25 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-metil-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

Se trató 36 mg de hidruro de sodio con n-pentano, se decantó y se agregó 5 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) por goteo. La solución se enfrió a 0-5°C y se agregó lentamente una solución de clorhidrato de 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

- 5 (0,407 mmol) en 5 mL de DMF. Luego de 2 h, se agregó 0,058 g de yodometano (0,407 mmol), la reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente y se agregó lentamente 25 ml de agua helada. La reacción se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó varias veces con solución acuosa saturada de cloruro de
- 10 sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó. La cromatografía mediante cromatografía sobre gel de sílice (Chromabond NP, diclorometano-metano 0-10% como eluyente) y HPLC preparativa de fase inversa dio 0,02 g del compuesto del título.

ESI-MS: 470,3 [M+H]⁺

III. Ejemplos de formas de administración galénicas

(A) Tabletas

Se prensan tabletas de la siguiente composición en una prensa para tabletas de forma habitual:

40 mg	de sustancia del Ejemplo 1
120 mg	de almidón de maíz
13.5 mg	de gelatina
45 mg	de lactosa
2.25 mg	de Aerosil® (ácido silícico químicamente puro en una dispersión fina submicroscópica) de almidón de papa (como una pasta al 6%)

- B) Tabletas recubiertas con azúcar
 20 mg de sustancia del Ejemplo 1
 60 mg de composición del núcleo
 70 mg de composición de sacarificación

La composición nuclear consiste en 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero 60:40 de vinilpirrolidona/acetato de vinilo. La composición de sacarificación consiste en 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Las tabletas recubiertas con azúcar preparadas de este modo se recubren posteriormente con un recubrimiento resistente a los jugos gástricos.

IV. Investigaciones biológicas

1. Estudios de unión a receptores:

La sustancia a evaluar se disolvió en metanol/Chremophor® (BASF SE) o dimetil sulfóxido, y luego se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

La sustancia a evaluar se disolvió en metanol/Chremophor® (BASFSE) o dimetil sulfóxido, y luego se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

a) Receptor de dopamina D₃:

La mezcla de ensayo (0,250 ml) estuvo compuesta membranas derivadas de aproximadamente 10⁶ células HEK-293, que poseían receptores de dopamina D₃ humanos expresados en forma estable, [¹²⁵I]-iodosulpride 0,1 nM y amortiguador de incubación (unión total), o además, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o spiperona 1 µM (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se analizó por triplicado..

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

b) Receptor de dopamina $\text{D}_{2\text{L}}$:

La mezcla de ensayo (1 ml) estuvo compuesta por membranas de aproximadamente 10^6 células HEK-293, que expresaban receptores de dopamina $\text{D}_{2\text{L}}$ humanos (isoforma larga) en forma estable e [^{125}I] iodospiperona 0,01 nM y amortiguador de incubación (unión total), o además, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o haloperidol 1 μM (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se analizó por triplicado..

El amortiguador de incubación contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 2 mM y 0,1% de albúmina de suero bovino. El pH del amortiguador se ajustó en 7,4 con HCl.

c) Medición y análisis:

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

Las curvas de inhibición se analizaron con análisis de regresión iterativa

no lineal usando el sistema de análisis estadístico (SAS), que es similar al programa "LIGAND" descrito por Munson y Rodbard.

En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben afinidades muy buenas por el receptor D₃ (< 100 nM, con frecuencia < 50 nM, en particular < 10 nM) y se unen selectivamente al receptor D₃. Los resultados de las pruebas de unión se proporcionan en la Tabla 1.

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

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

Tabla 1:

Ejemplo	K _i (D ₃) [nM]	Selectividad vs. D _{2L} *
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	+++
4	+++	++
5	+++	++
6	+++	++
7	+++	++

* K_i(D_{2L})/K_i(D₃)

2. Determinación de la concentración de los compuestos en plasma y cerebro después de la dosificación con los compuestos en animales
- Se usaron ratas macho Sprague-Dawley en este estudio (2 a 4 por experimento). Los animales fueron ayunados durante la noche antes de la dosificación y por toda la duración del estudio pero se les permitió

agua *ad libitum*.

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

Las muestras de plasma fueron evaluadas por el compuesto principal usando procedimientos apropiados de cromatografía líquida – espectrometría de masa. Los resultados para los compuestos 1 se muestran en las tablas 2, e ilustran las elevadas concentraciones en cerebro que se pueden obtener con los compuestos de la invención.

3. Determinación de la estabilidad metabólica

La actividad metabólica de los compuestos de la invención se determinó en el siguiente ensayo analizando la vida media microsomal. Las sustancias ensayadas se incuban a una concentración de 0,5 μ M de la siguiente forma:

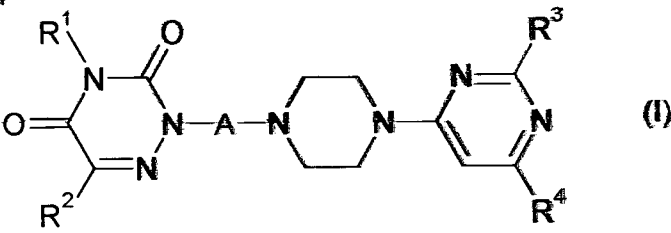
Se preincubó sustancia de prueba 0,5 μ M junto con microsomas de hígado de diversas especies (0,25 mg de proteína/ml) en solución amortiguadora de fosfato potasio 0,05 M pH 7,4 en placas de

microtitulación a 37°C durante 5 min. La reacción se inicia por adición de NADPH (1 mg/ml). Se tomaron alícuotas después de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 min y la reacción se detuvo con el mismo volumen de acetonitrilo y se enfrió. Las concentraciones restantes del compuesto ensayado se determinan por cromatografía líquida- espectrometría de masa. Los valores intrínsecos de evacuación se calcularon usando la constante de la tasa de eliminación de la descomposición del compuesto ensayado.

COMPUESTOS DE 1,2,4-TRIAZIN-3,5-DIONA ADECUADOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE DOPAMINA D₃

REIVINDICACIONES:

5 1. Un compuesto 1,2,4-triazin-3,5-diona CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula I



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

 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, C₁-C₃ alquilo y C₁-C₃ alquilo fluorado;

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

15 R³ se selecciona entre el grupo que consiste de C₄-C₆ alquilo ramificado y C₃-C₆ cicloalquilo, y

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

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

 2. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R¹ es hidrógeno.

3. El compuesto que se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE R^2 se selecciona entre el grupo que consiste hidrógeno, metilo, etilo, C_1 -alquilo fluorado, flúor o cloro.
4. El compuesto que se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2,
- 5 CARACTERIZADO PORQUE R^2 es hidrógeno.
5. El compuesto que se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE R^2 es metilo.
6. El compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE A se selecciona entre el grupo que consiste de $(CH_2)_4$, $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$, $CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$,
10 cis $CH_2-CH=CH-CH_2$, trans $CH_2-CH=CH-CH_2$, cis $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, trans $CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2$, cis $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$ y trans $CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2$.
7. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE A es $(CH_2)_4$.
- 15 8. El compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es alquilo C_4-C_6 ramificado.
9. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es tert-butilo.
- 20 10. El compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^4 es alquilo C_1-C_2 fluorado, n-propilo, n-butilo, tert-butilo o ciclobutilo

11. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es trifluorometilo.

12. El compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE

- 5 A es (CH₂)₄,
- R¹ es hidrógeno;
- R² es hidrógeno o metilo;
- R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado; y
- R⁴ es alquilo C₁-C₂ fluorado, n-propilo, n-butilo, tert-butilo o
- 10 ciclobutilo.

13. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R² es hidrógeno.

14. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R³ es tert-butilo.

- 15 15. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es trifluorometilo.

16. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE se seleccionan entre el grupo que consiste de:

- 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-
- 20 [1,2,4]triazin-3,5-diona
- 2-{4-[4-(2-tert-butil-6-propil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-
- [1,2,4]triazin-3,5-diona
- 2-{4-[4-(2,6-Di-tert-butil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-
- [1,2,4]triazin-3,5-diona

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

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

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

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

y las sales toleradas farmacológicamente y tautómeros de los mismos.

17. Una composición farmacéutica **CHARACTERIZADA PORQUE** comprende al menos un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar aceptable para uso fisiológico.

18. El uso de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 **CHARACTERIZADO PORQUE** es para preparar un medicamento.

19. Un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 **CHARACTERIZADO PORQUE** es para uso como medicamento.

20. El uso de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 **CHARACTERIZADO PORQUE** es para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D3.

21. El uso de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 **CHARACTERIZADO PORQUE** es en la

preparación de un medicamento para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D3.

22. Un método de tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D3, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 a un sujeto que lo necesita.

23. El método reivindicado en la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno médico es una enfermedad del sistema nervioso central.

24. El método reivindicado en la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno médico es esquizofrenia.

25. El método reivindicado en la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno médico es un trastorno bipolar.

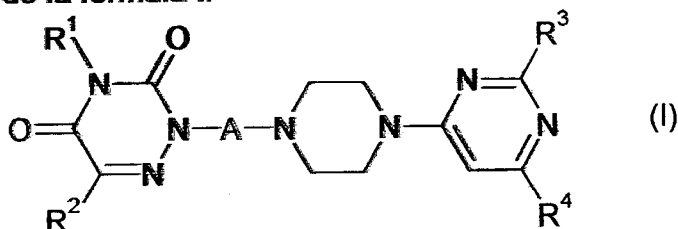
26. El método reivindicado en la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno médico es adicción a drogas.

27. El método reivindicado en la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno médico es nefropatía diabética.

**COMPUESTOS DE 1,2,4-TRIAZIN-3,5-DIONA ADECUADOS PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA
MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE DOPAMINA D₃**

RESUMEN

Compuestos de la fórmula I:



en donde

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

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, C₁-C₃ alquilo y alquilo C₁-C₃ fluorado;

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

R³ se selecciona del grupo formado por alquilo C₄-C₆ alquilo ramificado y cicloalquilo C₃-C₆, y

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

y las sales tolerables para uso fisiológico de estos compuestos y sus N-óxidos.
La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I y/o al menos una sal de

adición ácida tolerable para uso fisiológico del mismo, y además con un método para tratar trastornos que responden beneficiosamente a antagonistas del receptor de dopamina D_3 o agonistas de dopamina D_3 , donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto o una sal de adición ácida tolerable para uso fisiológico de la fórmula I a un sujeto que lo necesita.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M/48323-PCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2008/064795	International filing date (<i>day/month/year</i>) 31.10.2008	Priority date (<i>day/month/year</i>) 02.11.2007	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D403/12			
Applicant ABBOTT GMBH & CO. KG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ <i>sent to the applicant and to the International Bureau</i> a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-09-01		Date of completion of this report 28.10.2009	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Gettins, Marc Telephone No. +49 89 2399-8273	



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2008/064795

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-26 as originally filed

Claims, Numbers

1-27 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/064795

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/064795

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Relevant prior art is provided by:

D1: WO 2006/015842 cited in the application
D2: WO 2006/058753
D3: WO 2006/066885
D4: WO 96/16949 cited in the application
D5: WO 2005/118571 cited in the application
D6: EP-A-1 484 330

2. Claims 22-27 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) /67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
3. The current application is novel vis-à-vis D1 since in D1 the Ar group must be C-bound and not N-bound as in the current application. It is novel vis-à-vis D2 on account of the A group and is novel vis-à-vis D3 on account of the A2 group in D3. The current application is vis-à-vis D4 on account of R3. It is novel vis-à-vis D5 and D6 on account of the triazine ring. The current application is therefore novel.
4. D4 relates to 5-HT1 modulators and is therefore not relevant for the inventive step of the current application which along with the closest prior art D1 relates to the problem of providing compounds which solve the problem of providing further dopamine D3 modulators. The current application differs from D1 in that it

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/064795

describes a 1,2,4 triazine-3,5-dione group attached via a ring nitrogen atom whereas D1 includes the same ring attached via ring carbon atom. The skilled man would not have considered this an obvious modification to make. This applies whether one considers D1 in isolation or in combination with any of D2, D3, D5 or D6.

The current application is therefore an inventive solution to the given problem.

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. It should be noted that claims 20-22 are defined in functional terms that are not considered to be clear. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined real treatment of a pathological condition (disease). The objection could be overcome by introducing a list of pathological conditions (diseases) cited in the application into the said claims.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. The reference on page 17, line 30 to "without limiting it" should be deleted.


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

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

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ABBOTT GMBH & CO. KG**

(72) Inventor(es) **WILFRIED BRAJE, SEAN COLM TURNER, ANDREAS HAUPT, UDO LANGE, HERVE GENESTE, KARLA DRESCHER, LILIANE UNGER, ANA LUCIA JONGEN-RELO, ANTON BESPALOV**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	Pais
		07119927.7		02/11/2007		EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

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

Fecha de presentación de la solicitud: **31/10/2008**

No. de solicitud **PCT/EP2008/064795**

(87) Publicación internacional

Fecha: **07/05/2009**

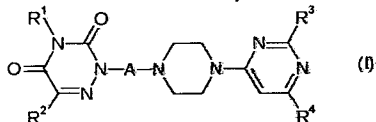
N° publicación: **WO 2009/056625 A1**

(54) Título: **COMPUESTOS DE 1,2,4-TRIAZIN-3,5-DIONA ADECUADOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE DOPAMINA D₃**

(21) N° de solicitud:				(51) Int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) ABBOTT GMBH & CO. KG	
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) Pais	(72) Inventor(es)	
	07119927.7	02/11/2007	EP	WILFRIED BRAJE SEAN COLM TURNER ANDREAS HAUPT Y OTROS	
				(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional			
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 07/05/2009			
Fecha de presentación de la solicitud: 31/10/2008		N° publicación: WO 2009/056625 A1			
N° de solicitud PCT/EP2008/064795					
(54) Titulo: COMPUESTOS DE 1,2,4-TRIAZIN-3,5-DIONA ADECUADOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE DOPAMINA D₃					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto 1,2,4-triazin-3,5-diona CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula I



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

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, C₁-C₃ alquilo y C₁-C₃ alquilo fluorado;

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

R³ se selecciona entre el grupo que consiste de C₄-C₆ alquilo ramificado y C₃-C₆ cicloalquilo, y

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

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

2. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R¹ es hidrógeno.

3. El compuesto que se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE R² se selecciona entre el grupo que consiste hidrógeno, metilo, etilo, C₁-alquilo fluorado, flúor o cloro.

4. El compuesto que se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE R² es hidrógeno.

5. El compuesto que se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE R² es metilo.

6. El compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE A se selecciona entre el grupo que consiste de (CH₂)₄, CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂, CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂, cis CH₂-CH=CH-CH₂, trans CH₂-CH=CH-CH₂, cis CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, trans CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂, cis CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂ y trans CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂.

7. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE A es (CH₂)₄.

8. El compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado.

9. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE R³ es tert-butilo.

10. El compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es alquilo C₁-C₂ fluorado, n-propilo, n-butilo, tert-butilo o ciclobutilo.

11. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es trifluorometilo.

12. El compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE

A es (CH₂)₄,

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₄-C₆ ramificado; y

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

13. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R² es hidrógeno.

14. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R³ es tert-butilo.

15. El compuesto que se reivindica en la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es trifluorometilo.

16. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE se seleccionan entre el grupo que consiste de:

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

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

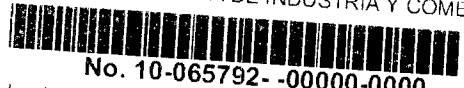
2-{4-[4-(2,6-Di-tert-butil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona

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

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

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

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



No. 10-065792- -00000-0000

Fecha: 2010-06-01 13:31:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Fra. 11 PATENTEI/II Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94



LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOT GMBH & CO.KG

REFERENCIA	Radicación No.	10 065792
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/064795
	Fecha inicio fase nacional	02/06/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	0 8 7 3 3

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 el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. 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.

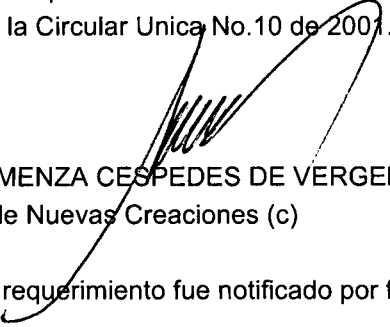
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 065792

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica 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 09 JUL. 2010
adpa11