



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-19948

54. TITULO

"DERIVADOS DE LTIO) CARBAHOIL - CICLOHEXANO COMO

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES D3/D2

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 243/08, 295/12, 295/14, 401/12,
A61K31/495, A61P25/00

71. SOLICITANTE

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

DOMICILIO

BUDAPEST, HUNGRÍA

74. APODERADO

ALVARO CURREA CARDONEZ
TP 20 281

22. BOGOTA, D.C.,

FEBRERO 28, 2006

PETITORIO

000001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 0641946 00000000 Folios: 288
Fecha (PCT): 2005-02-28 17:38:47
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NAL 401 PRESENTE: licación
Dependencia: 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-03-2006

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

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

Nacionalidad o Domicilio: HUNGRÍA

Lugar de Constitución: Budapest, Hungría

Teléfono:

Fax

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☒

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: ÁGAINÉ CSONGOR, Éva; GALAMBOS, János; NÓGRÁDI, Katalin; VÁGÓ, István; GYERTYÁN, István; KISS, Béla; LASZLOVSZKY, István; LASZY, Judit y SÁGHY, Katalin.

Dirección: Rozália u. 35., H-1031, Budapest, Hungría; Csérkút u. 40., H-1182 Budapest, Hungría; Kossuth Lajos u. 145/A, H-1182 Budapest, Hungría; Denevér út 64., H-1121 Budapest, Hungría; Budapest út hrsz. 110345/10-H-1181 Budapest, Hungría; Nemeskú u. 16/C, H-1182 Budapest, Hungría; Bartók Béla u. 16., H-1111 Budapest, Hungría; Madách tér 1., H-2084 Nagykovács, Hungría y Üldi út 80-82., H-1082 Budapest, Hungría.

Nacionalidad o Domicilio: Húngaro; Húngaro; Húngaro; Húngaro; Húngaro; Húngaro; Húngaro; Húngaro y Húngaro

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/HU2004/000056

Publicación Internacional No. WO 2005/012266 A1

Fecha Mayo 21, 2004

Fecha Febrero 10, 2005

6 Título (54)

DERIVADOS DE (TTO) CARBAMOIL-CICLOHEXANO COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES D3/D2.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 243/08, 295/12, 295/14, 401/12, A61P 25/00

8

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

HU

(32) Fecha

Agosto 4, 2003

(31) Número de Solicitud

P0302451

9

Comprobante de pago No. 05-43,225 y 05-77,822

Fecha 14-JUN-05 y 07-OCT-05

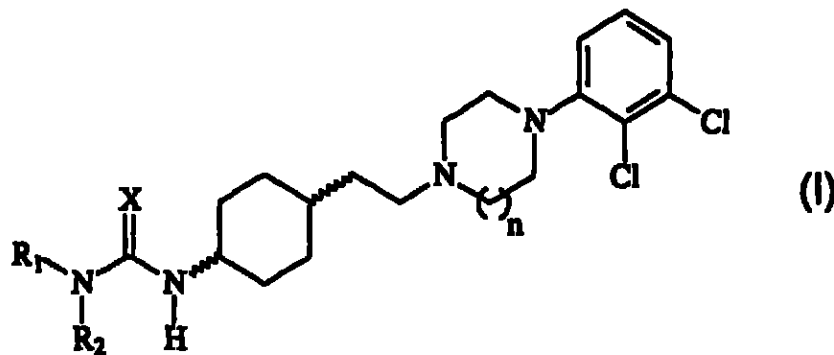
10

ANEXOS

2

- ☒ 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
- ☐ 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 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional. Adicionalmente se presentan dos grupos de hojas corregidas con su respectiva traducción, la primera corresponde a un nuevo texto de las reivindicaciones de la página No.59 a la página No.81 y la segunda se presentó como respuesta al IPER y corresponden a 10 hojas del texto de la descripción.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de T.P. 20.281
Usaquén

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 43,225
FECHA : JUNIO 14 DE 2005

Radicación : 0601948 00000000 Folios: 208
Fecha (MM): 2005-06-28 17:38:47
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NÚM 411 PRESENTAC
Dependencia: 2826 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28104071	14/06/2005	139.191,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000004

NIT : 800176089-2

***** CONSIGNACION *****

***** C O N C E P T O *****

SDM: VEINTE MIL PESOS

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

POD-02543

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 200204 de un documento escrito en inglés, efectuada el día 20 de febrero de 2004 por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Poder otorgado por Richter Gedeon Gyegyszeti Gyar Rt.

Texto en inglés y en español mediante el cual **Richter Gedeon Gyegyszeti Gyar Rt.**, domiciliada **H-1103 Budapest, Gyomroi út 19-21, Hungría**, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA DELGADO**

Dado y suscrito en Budapest, el día 05 de febrero de 2004

(firmado) Dr. Polgar István, Director Propiedad Intelectual

(firmado) TALIGÁS Beáta, Gerente, International, Dosage Form Products

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 Res 034 de Enero 11 de 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

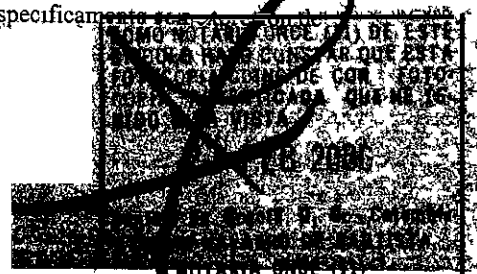
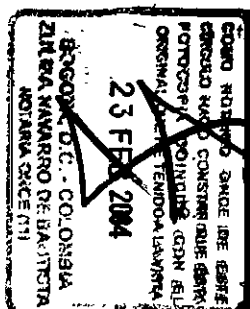
A los 05 días del mes de febrero de 2004, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Dr. POLGAR István y TALIGÁS Beáta, mayores y domiciliado en H-1026 Budapest, Torokvés, lejtó 2, Hungría H-1173 Budapest, 517. u. 5, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Director, Propiedad Intelectual, Gerente Internacional de la persona jurídica **Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.**
4. Que la persona jurídica **Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.** tiene sede en **H-1103 Budapest, Gyömroi út 19-21., Hungría**, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga la cesión está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente sus fecha y de su origen o procedencia:



**Extracto de Registro Comercial expedido por la Corte Metropolitana como Corte que
lleva registro de sus actuaciones el 02 de febrero de 2004**

Licencia inglesa N°: IM/IGKOD/2003/KOZJ/937
Archivo N°: 6026-6027/2004.

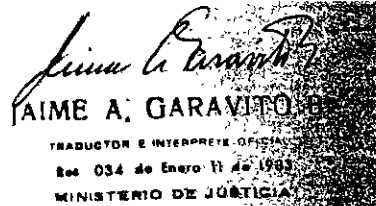
Por medio del presente certifico que el "PODER" anexo ha sido firmado en mi presencia por encima de sus nombres respectivamente por Dr. POLGÁR István (segundo apellido: Weisz Rózsa, domiciliado en H-1026 Budapest, Törökvész lejtő 2. /Hungria/) quien estableció su identidad exhibiendo su tarjeta de identidad húngara N° AU-VI.696705 y por TALIGÁS Beáta (segundo apellido: Végh Erzsébet, domiciliado en H-1173 Budapest, 517. utca 5. /Hungria/), quien estableció su identidad exhibiendo su tarjeta de identidad húngara N° AN317115.

Ambas personas son signatarios debidamente autorizados de la compañía **Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.** (sede registrada: H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., número de registro: Cg. 01-10-040944), una sociedad registrada y existente de acuerdo con las leyes y reglamentaciones húngaras y la cual se encuentra involucrada en actividades compatibles con sus fines sociales.

Budapest, febrero 5 del año 2004 (dos mil cuatro).

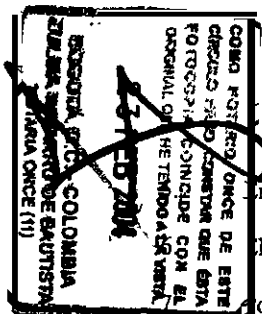
(firmado) dr. Komáromi József, Notario Civil Sustituto

(Aparece sello en tinta azul)



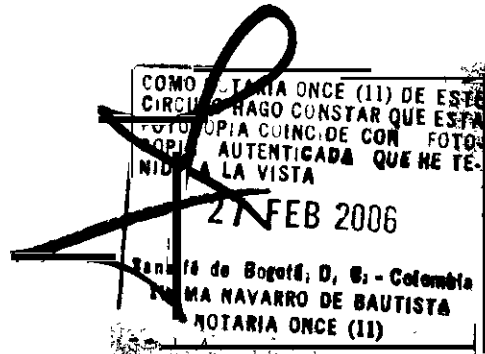
APOSTILLA

- País: República de Hungría
Este documento público
- Ha sido firmado por dr. Komáromi József
- Quien actúa en calidad de (palabra en Húngaro)
- Lleva el sello de (Texto en húngaro: "dr.Fullér Kriztina budapesti Közjegyző")



Certificado

- En Budapest
- (fecha en húngaro)
- por el Ministro de Justicia de la República de Hungría
- N° IM/NEMZ/2004/HIT-1/1095



9. Sello (Sello redondo en tinta azul del Ministerio de Justicia de la República de Hungría)
10. Firma (firma ilegible) Dr. Szöcs Tibor (Debajo aparece palabra en húngaro)

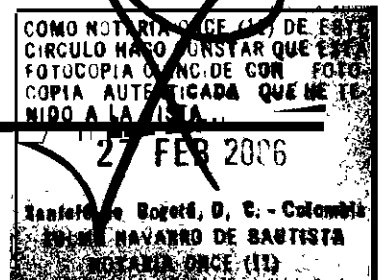
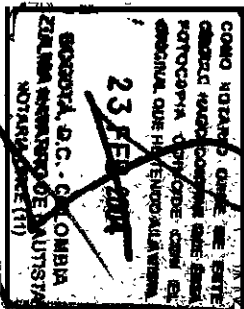
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime A. Garavito B.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



000008

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FURMA
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELÉFONO 634-1500

POWER OF ATTORNEY

The undersigned
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt
Name of the Company
H-1103 Budapest Győmrői út 19-21 Hungary
domiciled in Address, city, country

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or OLGA
GEORGETTE OTERO and/or RICARDO METKE
and/or JUAN PABLO GONCHA**

with domicile at Av 82 No. 10-82 6th floor of Bogotá
D.C. Colombia, a full and sufficient power of attorney
to obtain the protection of

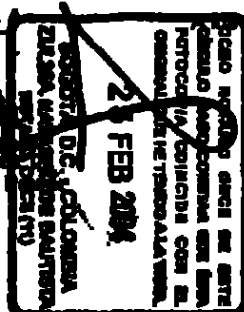
my (our) industrial property and against the unfair
competition, for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent me (us) before any authorities or
persons, with or without jurisdiction, specially those
administrative, administrative contentious and judicial
as well as before Arbitration Court, in all matters
concerning the following: a) Obtaining of patents,
utility models, industrial designs, integrated circuits
layout-designs and vegetal varieties; the registration of
trademarks denominations of origin commercial
names, trade emblems, slogans and domain names its
renewal assignment, change of name or domicile
voluntary cancellation and the registration of licenses
of use of the above rights b) Processes of protection to
the consumer unfair competition, oppositions,
cancellations, nullity precautionary injunctions,
infringement, granting of licenses writ mandamus the
protection of trade secrets, and in general the civil
penal and administrative processes relating to those
rights. And that in all the above matters they may
substitute this Power of Attorney compromise,
conclude admit the facts of the case, desert, cancel,
receive resign, and ratify acts done by representatives
without a power of attorney

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of
this company by the aforementioned attorneys with
respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in **Budapest**

On the **5th** day of **February**, 2004

Dr. PUSGAR Istv
Director
Intellectual Prop
Signature of the person issuing the



PODER

La abajo firmada. **RICHTER GEDÉON VEGYÉSZETI
GYÁR RT**
Nombre de la Compañía

domiciliada en Dirección, ciudad, país
**H-1103 Budapest Győmrői út 19-21
Hungria**

declara por el presente otorgar a/

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o OLGA
GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO GONCHA**

con domicilio en la Av 82 No. 10-82 Piso 6 en Bogotá
D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente,
para obtener la protección de

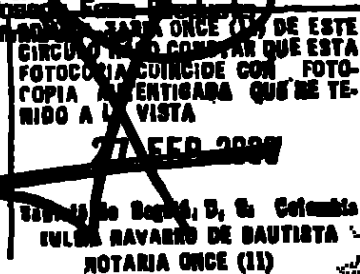
mi (nuestra) propiedad industrial y contra la
competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a
los dichos apoderados para que me (nos) representen
ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no
jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso administrativo y judicial,
así como los tribunales de arbitramento, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de
patentes de invención, modelos de utilidad, diseños
industriales, esquemas de trazado de circuitos
integrados y variedades vegetales, el registro de
marcas, denominaciones de origen, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres
de dominio su renovación, traspaso cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro
de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos
para la protección del consumidor competencia
desleal, oposiciones cancelaciones, nulidades,
medidas cautelares, infracciones, concesión de
licencias, la tutela la protección de secretos
industriales, y en general procesos civiles, penales
administrativos relacionados con estos derechos. Y
para que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan sustituir este mandato transigir conciliar
admitir los hechos del caso, desertar cancelar recibir
renunciar y ratificar los actos de agentes oficiales.

Iguualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento
en los mismos asuntos, por cualquiera de los
mencionados apoderados en representación de esta
sociedad.

Dado y firmado en **Budapest**

5 día del mes de **Febrero** de 2004

TALIGAS Beatriz
Manager
International Design Firm
Firma de la persona que firma



PREPARED BY LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE
 ATTORNEYS AT LAW
 APARTADO AEREO 3746
 TELÉFONO: 634-1500

NOTARIAL CERTIFICATION

This 5th day of February

of the undersigned Notary

CERTIFIES

That 1) Dr. POLGÁR István
2) TALIGÁS Beáta

of legal age and domiciled in

1) H-1026 Budapest, Törökvez lejtő 2., Hungary
2) H-1173 Budapest, 517. u. 5.

at his hand on the foregoing document.

That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

That the grantor has executed the foregoing document as

1) Director, Intellectual Property
2) Manager International, Dosage-Form Products

as the judicial person

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

That the judicial person

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

having its home office in

H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Hungary

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source.

Trade Register Extract issued by
the Metropolitan Court as Court of
Registration on 2nd February 2004

Notary Public

Notarial certification of

**CERTIFICACION NOTARIAL**

A los 5 días del mes de Febrero

de 2003, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Dr. POLGÁR István
TALIGÁS Beáta

mayor y domiciliado en

H-1026 Budapest, Törökvez lejtő 2., Hungria
H-1173 Budapest, 517. u. 5

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su

carácter de
Director, Propiedad Intelectual
Gerente Internacional

de la persona jurídica

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

4. Que la persona jurídica

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

con sede en

H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.,
Hungria

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

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

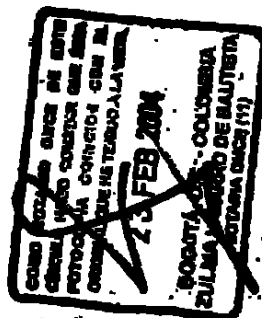
Extracto de Registro comercial
expedido por la Corte Metropol
na como corte que lleva registr
de sus actuaciones el 2 de
febrero de 2004

El Notario Público

COMUNIQUE A ONCE (11) DE ESTE
 CIRCULO HAY QUE CONSTAR QUE ESTA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
 COPIA AUTENTICADA
 NIDO A LA VISTA

27 FEB 2004

Notario de Bogotá, D. C. - Colombia
 JULIA NAVARRO DE BAUTISTA
 NOTARIA ONCE (11)



dr. Fullér Krisztina közjegyző

Budapest XIV., Szobrád u. 1. - 1581 Budapest, PL. 44. - Telefon: 467-0320, 467-0323 - Fax: 467-0325

English Licence No.: IM/IGKOD/2003/KÖZI/937.

File No.: 6026-6027/2004.

—I hereby certify that the "POWER OF ATTORNEY" attached has been signed in my presence above their name respectively by —

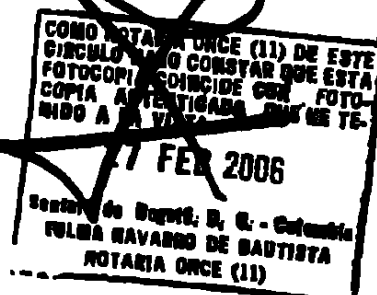
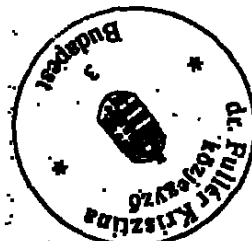
- Dr. POLGÁR István (mother's maiden name: Weisz Rózsa, domiciled at H-1026 Budapest, Törökvez lejő 2. /Hungary/) who established his identity by his Hungarian identity card N° AU-VL696705, and by —

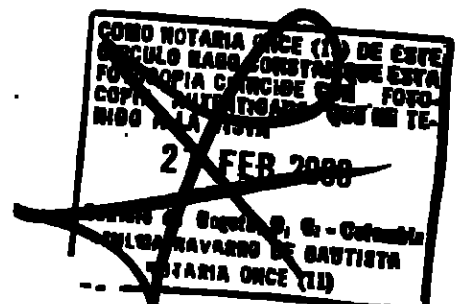
- TALIGÁS Beáta (mother's maiden name: Végh Erzsébet, domiciled at H-1173 Budapest, 517. utca 5. /Hungary/), who established her identity by her Hungarian identity card N° AN317115. —

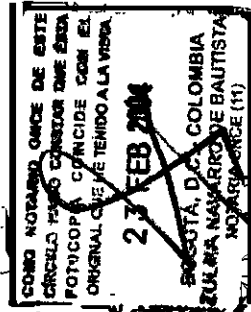
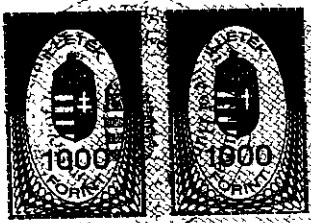
Both persons are duly authorised signatory of the company Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. (registered seat: H-1103 Budapest, Gyömői út 19-21., registration number: Cg. 01-10-040944), a company registered and existing according to the Hungarian laws and regulations, and which is engaged in activities compatible with its corporate purposes. —

—Budapest this 5th (fifth) day of February in the year of 2004 (two thousand and four) —


dr. Köhleromi János
Civil Law Notary Substitute







APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Ország: **MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Pays: **RÉPUBLIQUE DE HONGRIE**
Country: **REPUBLIC OF HUNGARY**

Est a közokiratot
Le présent acte public
This public document

2. Írta alá: **dr. Komáromi József**
a été signé par:
has been signed by: **közjegyzőhelyettes**

3. minőségben eljárva:
agissant en qualité de:
acting in the capacity of

Az okirat pecsétjével
(bélyegzőlenyomatával) van ellátva **dr. Fullér Krisztina budapesti közjegyző**
est revêtu du (timbre de)
bears the seal/stamp of

Tanúsítja
Atteste
Certified

5. helység: **Budapest**
a
at

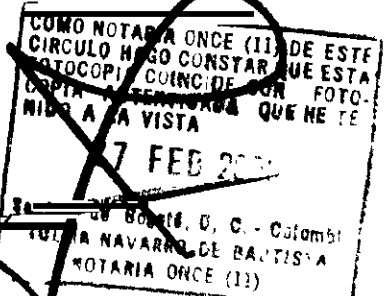
6. időpont: év **2004.** hónap **február** nap **11.**
le: (an) (mois) (jour)
date (year) (month) (day)

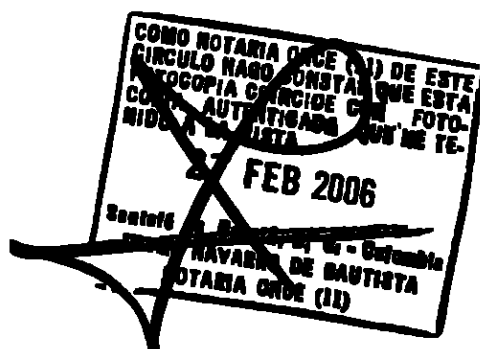
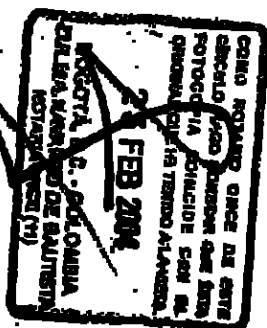
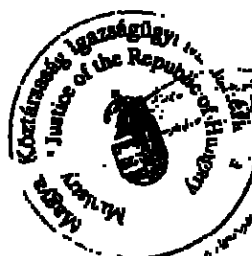
7. kiadta: **A MAGYAR KÖZTÁRSASÁG IGAZSÁGÜGYI MINISZTERIUMA**
par: **LE MINISTRE DE LA JUSTICE DE LA RÉPUBLIQUE DE HONGRIE**
by: **MINISTRY OF JUSTICE OF THE REPUBLIC OF HUNGARY**

8. Ügyszám: **IM/NEMZ/2004/HIT 1/1095.**
Sons No.:
No.:

9. Pecsét (bélyegzőlenyomat): **Magyar Köztársaság Igazságügyi Minisztériuma**
Seal (timbre): **Ministry of Justice of the Republic of Hungary**
Seal/stamp:

10. Aláírás: **Dr. Szócs Tibor**
Signature:





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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012266 A1

(51) International Patent Classification: **C07D 243/08**,
295/12, 295/14, 401/12, A61K 31/495, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/HU2004/000056

(22) International Filing Date: **21 May 2004 (21.05.2004)**

(25) Filing Language: **English**

(26) Publication Language: **English**

(30) Priority Data:
P0302451 4 August 2003 (04.08.2003) HU

(71) Applicant (for all designated States except US):
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.
[HU/HU]; Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest (HU).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ÁGAINÉ CSONGOR, Éva** [HU/HU]; Rozália u. 35., H-1031 Budapest (HU). **GÁLAMBOS, János** [HU/HU]; Csarkódt u. 40., H-1162 Budapest (HU). **NÓGRÁDI, Katalin** [HU/HU]; Kosztich Lajos u. 145/A, H-1182 Budapest (HU). **VÁGÓ, István** [HU/HU]; Denevér út 64., H-1121 Budapest (HU). **GYERTYÁN, István** [HU/HU]; Budapesti út hrsz. 110345/10, H-1161 Budapest (HU). **KISS, Béla** [HU/HU]; Nemeske u. 16/C, H-1182 Budapest (HU). **LASZLOVSZKY, István** [HU/HU]; Bartók Béla u. 16., H-1111 Budapest (HU). **LASZY, Judit** [HU/HU]; Madách tér 1., H-2094 Nagykövács (HU). **SÁGHY, Katalin** [HU/HU]; Űrhí út 60-62., H-1082 Budapest (HU).

(74) Common Representative: **RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.**; Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest (HU).

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

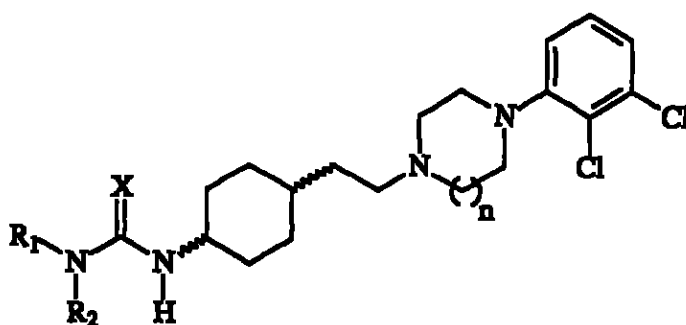
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,

[Continued on next page]

(54) Title: (THIO) CARBAMOYL-CYCLOHEXANE DERIVATIVES AS D3/D2 RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to new D₃ and D₂ dopamine receptor subtype preferring ligands of formula (I): wherein R₁ and R₂ represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, aryl, or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom; X represents an oxygen or sulphur atom; n is an integer of from 1 to 2, and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or

diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, to the processes for producing the same, to pharmaceutical compositions containing the same and to their use in therapy and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine receptors.

WO 2005/012266 A1



*IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)*

— *with amended claims*

Published:

— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(THIO) CARBAMOYL-CYCLOHEXANE DERIVATIVES AS D₃/D₂ RECEPTOR ANTAGONISTS**Field of the invention**

5 The present invention relates to new D₃ and D₂ dopamine receptor subtype preferring ligands of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, to the processes for producing the same, to pharmacological compositions containing the same and to their use in therapy and/or prevention of a condition which requires
10 modulation of dopamine receptors.

Description of the prior art

 Cyclohexane derivatives are described in patent application WO 99/67206
15 useful in the therapy for the treatment of pain.

 The compounds mentioned in the above publications are not declared or even not suggested having activity on the dopamine D₃ and/or D₂ receptors.

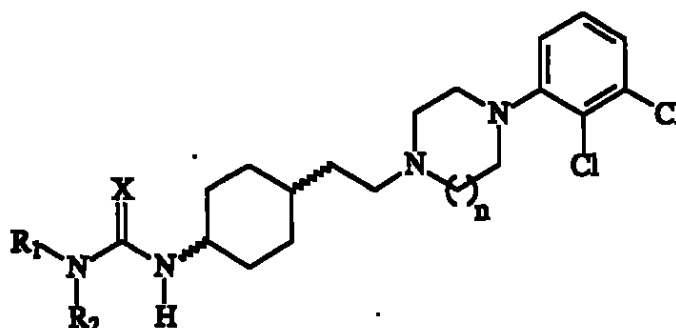
Summary of the invention

20

 Surprisingly it was found that in contrast to the known above mentioned structurally analogous compounds the new derivatives of formula (I) of the present invention have high or very high affinity for dopamine D₃ receptors and moderate to high affinity to dopamine D₂ receptors always in such a combination that the D₃
25 affinity is 5 to 200 fold higher than the D₂ affinity. In addition, the compounds have even higher selectivity over other receptors, such as alpha-1 receptors. The dual (i.e. D₃ and D₂) receptor functional antagonism coupled in the above mentioned particular proportion is especially important as it allows the simultaneous manifestation of the beneficial effects of modulation of *both* the D₃ and D₂ receptors, however, *without* the
30 appearance of the known disadvantages of each individual receptor action.

 This type of new molecules belonging to the structure of formula (I) will be referred further on in this application as "D₃/D₂ ligands with D₃ preference":

The invention relates to new cyclohexane derivatives having (thio)carbamoyl side chain of formula (I):



(I)

wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, aryl, alkenyl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

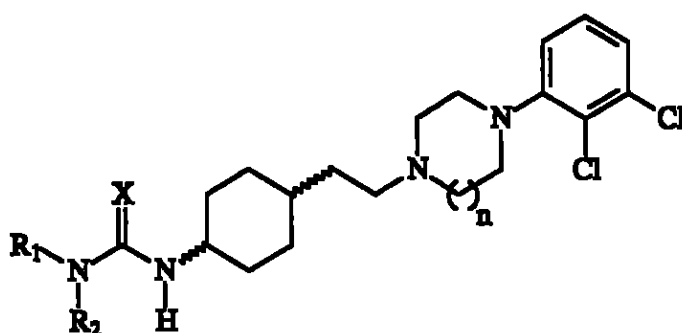
X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, to the processes for producing the same, to pharmacological compositions containing the same and to their use in therapy and/or prevention of pathological conditions which require the modulation of dopamine receptors such as psychoses (e.g. schizophrenia, schizo-affective disorders, etc.), drug (e.g. alcohol, cocaine and nicotine, opioids, etc.) abuse, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, eating disorders (e.g. bulimia nervosa, etc.), attention deficit disorders, hyperactivity disorders in children, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (e.g. Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesias) anxiety, sexual dysfunction, sleep disorders, emesis, aggression, autism.

Detailed description of the invention

The invention relates to new cyclohexane derivatives having (thio)carbamoyl side chain of formula (I):



(I)

wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

When R_1 and/or R_2 represent alkyl, the alkyl moiety may contain 1 to 6 carbon atoms with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, carbonyl, aryl, preferably phenyl or $(\text{C}_{1-6}$ alkoxy, carbonyl)- C_{1-6} alkyl group.

R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S. The heterocyclic group is preferably pyrrolidinyl.

When R_1 and/or R_2 represent alkenyl, the alkenyl moiety may have 2 to 7 carbon atoms and 1 to 3 double bonds.

When R_1 and/or R_2 represent aryl, the aryl moiety may be selected from an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic aryl, such as phenyl, naphthyl, fluorenyl, or anthraquinonyl group, preferably phenyl or naphthyl. The aryl moiety may be substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, trifluoro- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6}

alkoxycarbonyl, C₁₋₈ alkanoyl, aryl, C₁₋₈ alkylthio, halogen or cyano. The aryl is as defined above.

When R₁ and/or R₂ represent cycloalkyl, the cycloalkyl moiety may be selected from an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, such as
5 cyclohexyl or adamantyl.

When R₁ and/or R₂ represent aryl the aryl moiety therein is as defined above, preferably phenyl.

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

10 Both organic and inorganic acids can be used for the formation of acid addition salts. Suitable inorganic acids can be for example hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid. Representatives of monovalent organic acids can be for example formic acid, acetic acid, propionic acid, and different butyric acids, valeric acids and capric acids. Representatives of bivalent organic acids can be for example
15 oxalic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid and succinic acid. Other organic acids can also be used, such as hydroxy acids for example citric acid, tartaric acid, or aromatic carboxylic acids for example benzoic acid or salicylic acid, as well as aliphatic and aromatic sulfonic acids for example methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid and p-toluenesulfonic acid. Especially valuable group of the acid addition salts is in which the acid component itself is physiologically acceptable and does not have therapeutical effect in the applied dose or it does not have unfavourable influence on the effect of the active ingredient. These acid addition salts are pharmaceutically acceptable acid addition salts. The reason why acid addition salts, which do not belong to the pharmaceutically acceptable acid addition salts
20 belong to the present invention is, that in given case they can be advantageous in the purification and isolation of the desired compounds.

Solvates and/or hydrates of compounds of formula (I) are also included within the scope of the invention.

The compounds of formula (I) exist in the form of *cis* and *trans* isomers with
30 respect to the configuration of the cyclohexane ring. These and their mixtures are likewise within the scope of the present invention. The compounds of the invention are preferably in *trans* configuration.

Certain compounds of formula (I) when the compound contains C₂₋₇ alkenyl group can exist in the form of *cis*- and/or *trans*- isomers. These are likewise within the scope of the present invention including all such isomers and the mixtures thereof.

5 Certain compounds of formula (I) can exist as stereoisomers and diastereomers, too. These and the mixtures thereof are likewise within the scope of the present invention.

As the invention relates also to the salts of compounds of formula (I) formed with acids, especially the salts formed with pharmaceutically acceptable acids, the meaning of compound of formula (I) is either the free base or the salt even if it is not referred separately.

Preferred compounds of the invention are those compounds of formula (I), wherein

R₁ and R₂ represent independently

15 hydrogen, or

C₁₋₆ alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, aryl, or (C₁₋₆ alkoxy, carbonyl)-C₁₋₆ alkyl group, or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

20

C₂₋₇ alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl, preferably phenyl or naphthyl optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, trifluoro C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, C₁₋₆ alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or

25 an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or

aroyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

30 and/or hydrates and/or solvates thereof.

Particularly preferred compounds of the invention are those compounds of formula (I), wherein

R₁ and R₂ represent independently

hydrogen, or

C₁₋₆ alkyl, with straight or branched chain and optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, phenyl or (C₁₋₆ alkoxy, carbonyl)-C₁₋₆ alkyl group or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, preferably pyrrolidinyl ring, or

C₂₋₇ alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, trifluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, C₁₋₆ alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or

cyclohexyl or adamantyl group, or

benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

The most prominent compounds of the invention are those compounds of formula (I), wherein

R₁ and R₂ represent independently

hydrogen, or

C₁₋₆ alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, or phenyl or R₁ and R₂ form a pyrrolidinyl ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, cyano or C₁₋₆ alkanoyl;

cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

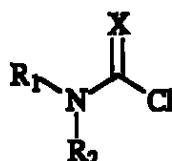
n is 1,

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

The invention also relates to the pharmaceutical compositions containing the compounds of formula (I) as active ingredient.

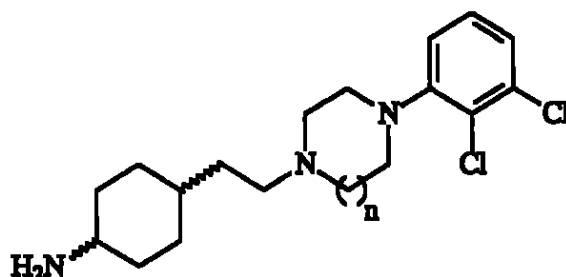
Further subject of the present invention is the pharmaceutical manufacture of medicaments containing compounds of formula (I), as well as the process of treatments and/or prevention with these compounds, which means administering to a mammal to be treated - including human - effective amount/amounts of compounds of formula (I) of the present invention as such or as medicament.

The present invention also provides a process (Method A) for preparing compounds of formula (I) by forming an amide bond between a (thio)carbamoylchloride of formula (II):



(II)

wherein R_1 , R_2 and X is as described above for the formula (I);
and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof.

The amide bond formation may be carried out by known methods, preferably by suspending or dissolving the appropriate amine (III) or a salt thereof in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, dimethylformamide or chlorinated hydrocarbons or hydrocarbons) and reacting it with the appropriate (thio)carbamoylchloride (II) in the presence of a base (e.g. triethylamine). The reaction can be carried out advantageously between $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reactions are followed by thin layer

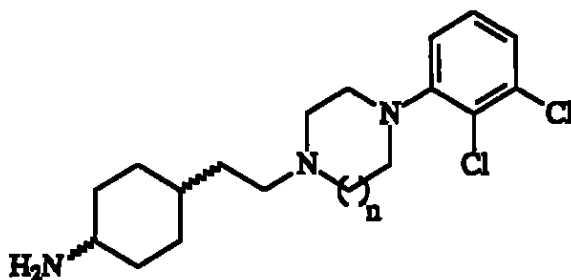
chromatography. The necessary reaction time is about 6-60 h. The work-up of the reaction mixture can be carried out by different methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

Another process (Method B) for preparing the compounds of formula (I) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula (IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I), and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I), or derivatives thereof

The amide bond formation may be carried out by known methods, preferably by suspending or dissolving the appropriate amine (III) or a salt thereof in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, dimethylformamide or chlorinated hydrocarbons or hydrocarbons) and reacting it with the appropriate iso(thio)cyanates (IV) if necessary in the presence of a base (e.g. triethylamine). The reaction can be carried out advantageously between 5 °C and 50 °C. The reactions are followed by thin layer chromatography. The necessary reaction time is about 6-10 h. The work-up of the reaction mixture can be carried out by different methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

Method B may be carried out also by using automated parallel synthesis.

Another process (Method C) for preparing compounds of formula (I) is transforming in situ an amine of formula (III) to Iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



(V)

wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I), or derivatives thereof.

The above reaction may be carried out by known methods. The transformation of amine (III) to Iso(thio)cyanate derivative may be carried out in situ in an aprotic solvent (e.g. tetrahydrofuran, chlorinated hydrocarbons) by the use of an appropriate (thio)carbonic acid derivative (e.g. phosgene, triphosgene, thiophosgene) in the presence of a base (e.g. triethylamine), advantageously between -5°C and room temperature. To the thus obtained solution or suspension an appropriate amine of (V), wherein R_1 and R_2 are as described above, is added in the form of base or salt formed with organic or inorganic acid. The necessary reaction time is between 2-24 hours. The work-up of the reaction mixture can be carried out by different methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

The obtained (thio)ureas of formula (I) can be transformed into the salts thereof with acids and/or liberated the (thio)ureas of formula (I) from the obtained acid addition salts by treatment with a base, and/or can be separated the *cis*- and/or *trans*-isomers and/or the stereoisomers and/or diastereomers and/or can be transformed into hydrates and/or solvates thereof.

The (thio)carbamoylchlorides of formula (II) and Iso(thio)cyanates of formula (IV) and the amines of formula (V), wherein R_1 , R_2 and X are as defined above, are either commercially available or can be synthesized by different known methods.

The synthesis of amine of formula (III), wherein $n=1$ is described e.g. in WO 03/029233 or Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 7; 18; 1997; 2403-2408.

The amines of formula (III), wherein $n=2$, are new compounds and are also included within the scope of the present invention.

The new amines of formula (III), wherein $n=2$ are synthesized by conventional known methods mentioned above.

The compounds of formula (I) can also be prepared by automated parallel synthesis.

5 The separation of *cis*- and *trans* isomers either of compounds of formula (I) or of formula (III) or the protected derivatives of the latter is carried out by conventional methods, e.g. by chromatography and/or crystallitation, or the *cis* and *trans* isomers of formula (I) can be prepared from the pure *cis* or *trans* precursor.

10 The compounds of formula (I) of the present invention, in contrast to known antipsychotics, have been found to exhibit high affinity for dopamine D_3 receptors, less activity toward D_2 receptors and much less affinity to adrenergic α -1 receptors, and are expected to be useful in the treatment of disease states and/or prevention the same in which dopamine D_3 and/or D_2 receptors are involved in the disease pathology and thus their modulation is required.

15 Dysfunction of the dopaminergic neurotransmitter system is involved in the pathology of several neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, such as schizophrenia, drug abuse and Parkinson's disease, respectively. The effect of dopamine is mediated via at least five distinct dopamine receptors belonging to the D_1 - (D_1 , D_5) or the D_2 - (D_2 , D_3 , D_4) families. D_3 receptors have been shown to have
20 characteristic distribution in the cerebral dopaminergic systems. Namely, high densities were found in certain limbic structures, such as nucleus accumbens and Islands of Calleja. Therefore, preferential targeting of the D_3 receptors may be a promising approach for more selective modulation of dopaminergic functions and consequently for successful therapeutic intervention in several abnormalities, such as
25 schizophrenia, emotional or cognitive dysfunctions and addiction (Sokoloff, P. et al.: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J.C. et al.: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), addiction (Pilla, C. et al.: Nature 1999, 400, 371) and Parkinson's disease (Levant, B. et al.: CNS Drugs 1999, 12, 391) or pain (Levant, B. et al.: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

30 The dopamine D_2 receptors are widely distributed in the brain and are known to be involved in numerous physiological functions and pathological states. D_2 antagonists are widely used drugs as antipsychotics, for example. However, it is also

well known that massive antagonism of the D₂ receptors leads to unwanted side-effects such as extrapyramidal motor symptoms, psychomotor sedation or cognitive disturbances. These side effects seriously restrict the therapeutic utilization of D₂ antagonist compounds. (Wong A.H.C. et al.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269.).

The present invention provides novel compounds of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof which have high (less than 10 nM) or very high (less than 1 nM) affinity to dopamine D₃ receptors and – simultaneously – have moderate (between 50 and 200 nM) to high (between 1 and 10 nM) affinity to D₂ receptors always in such combination that the D₃ affinity is 5 to 200 fold higher than the D₂ affinity.

In a further aspect of the present invention it provides a method of treating conditions which require preferential modulation of dopamine D₃ and/or D₂ receptors, for example psychoses (e.g. schizophrenia, schizo-affective disorders), cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dysknetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesia, eating disorders (e.g. bulimia nervosa), attention deficit disorders, hyperactivity disorders in children, depression, anxiety, sexual dysfunction, sleep disorders, emesis, aggression, autism and drug abuse, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

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

A preferred use for D₃/D₂ antagonists with D₃ preference according to the present invention is in the treatment of schizophrenia, schizo-affective disorders, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive

deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, depression, anxiety, drug abuse (e.g. cocaine abuse).

5 The particular combination of the two receptor-actions described above allows the simultaneous manifestation of the beneficial actions of both the D_3 antagonism (e.g. cognitive enhancer effect, inhibition of extrapyramidal motor symptoms, inhibitory action on drug abuse) and the D_2 antagonism (e.g. antipsychotic effect). Furthermore, the same combination surprisingly results in cancelling out the
10 disadvantageous features of D_2 antagonism (e.g. extrapyramidal symptoms, psychomotor sedation, cognitive disturbances).

For use in medicine, the compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof are usually
15 administered as a standard pharmaceutical composition. The present invention therefore provides in a further aspect pharmaceutical compositions comprising a new compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof and physiologically acceptable carriers.

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

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

A liquid formulation of the compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof generally

consists of a suspension or solution of the compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof in a suitable liquid carrier(s) for example an aqueous solvent, such as water, ethanol or glycerine, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation may also contain a suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent.

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

A composition in the solid form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatine capsule; alternatively, a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatine capsule.

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

Compositions of the present invention for nasal administration containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations of the present invention typically comprise a solution or fine suspension of the compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof in a physiologically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in a single or multidose quantities in sterile form in a sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively, the sealed container may be a unitary dispensing

device, such as a single dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve which is intended for disposal once the contents of the container have been exhausted. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas, such as compressed air or an organic propellant, such as a fluorochlorohydrocarbon. The aerosol dosages form
5 can also take the form of a pump-atomiser. Compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof suitable for buccal or sublingual administration include tablets,
10 lozenges and pastilles, wherein the active ingredient is formulated with a carrier, such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatine and glycerin etc.

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

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

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

25 Each dosage unit of the present invention for oral administration contains preferably from 1 to 250 mg of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof calculated as a free base.

Each dosage unit of the present invention for parenteral administration
30 contains preferably from 0.1 to 2 mg of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof calculated as a free base.

The physiologically acceptable compounds formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof can normally be administered in a daily dosage regimen (for an adult patient) of, for example, an oral dose between 1 mg and 500 mg, preferably between 10 mg and 400 mg, e.g. between 10 mg and 250 mg or an intravenous, subcutaneous, or intramuscular dose of between 0.1 mg and 100 mg, preferably between 0.1 mg and 50 mg, e.g. between 1 and 25 mg of the compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof calculated as the free base. The compounds of the present invention can be administered 1 to 4 times per day. The compounds of the present invention can suitably be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more.

15

Biological test methods

Receptor binding assays

20

1. D₃ receptor binding

Binding assays were carried out on rat recombinant D₃ receptors (expressed in Sf9 cells) according to the supplier instruction (Packard BioScience, BioSignal Packard Inc. Cat. No. 6110139, Technical Data Sheet) using [³H]-spiperone (0.85 nM) as ligand and haloperidol (10 µM) for determination of non-specific binding.

25

2. D₂ receptor binding

D₂ receptor binding assay was carried out as described by Creese et al. (European Journal of Pharmacology 60:55-66, 1979) on rat brain striatal membrane preparation using [³H]-spiperone (0.6 nM) as ligand. The non-specific binding was determined in the presence of 1 µM (+)-butaclamol.

30

3. Alpha-1 receptor binding

Alpha-1 receptor binding study was performed according to the method described by Greengrass and Br  mmer (European Journal of Pharmacology 55:323-326, 1979) on rat brain cortical membrane preparation using [³H]-prazosin (0.5 nM) as ligand. The non-specific binding was determined in the presence of 10 µM phentolamine.

D₃ and D₂ and alpha-1 receptor binding data of selected compounds of the invention are listed in the Table hereinbelow.

10

Compound	D3 IC-50 (nM)	D2 IC-50 (nM)	Alfa-1 IC-50 (nM)
1	+++	++	>200
2	++++	+	>200
4	++++	++	>200
5	++++	++	>200
6	++++	++	>200
7	+++	++	>200
8	++++	++	>200
9	++++	+++	>200
11	++++	++	>200
12	++++	++	>200
15	++++	++	>200
20	+++	++	>200
22	++++	++	>200
23	++++	++	>200
24	++++	++	>200
29	+++	++	>200
33	++++	++	>200

Compound	D3 IC-50 (nM)	D2 IC-50 (nM)	Alfa-1 IC-50 (nM)
35	++++	++	>200
36	++++	++	>200
38	++++	++	>200
39	++++	++	>200
40	++++	+	>200
41	++++	+	>200
42	++++	++	>200
Haloperidol	+	++	+++
Aripiprazole	+++	+++	>200
Risperidone	++	++	+++
Olanzapine	+	+	++

- +: IC-50 is between 50 and 200 nM
- ++: IC-50 is between 10 and 50 nM
- +++ : IC-50 is between 1 and 10 nM
- ++++: IC-50 is less than 1 nM
- >200: IC-50 value is higher than 200 nM

The most prominent side effects of the first generation antipsychotic compounds (e.g. chlorpromazine and haloperidol) are the extrapyramidal symptoms such as pseudoparkinsonism and tardive dyskinesia and the orthostatic hypotension. The former two are the result of massive blockade of D₂ receptors in the basal ganglia whereas the latter is the consequence of antagonism of alpha-1 receptors.

Compounds in the above Table are highly or very highly potent ligands at D₃ receptors (IC-50 values are less than 1 nM or between 1 and 10 nM, respectively) and moderately to highly potent ligands at dopamine D₂ receptors showing 5 to 200 fold selectivity (selectivity: IC-50 for D₂ divided by IC-50 for D₃) over D₂ receptors. However, coupling the high or very high D₃ affinity to the moderate to high D₂ affinity

In this particular proportion allows to preserve the beneficial (e.g. antipsychotic) actions of a D₂ antagonist while – at the same time – impedes (by the D₃ antagonism) the appearance of the disadvantageous consequences of massive D₂ receptor blockade like extrapyramidal symptoms or cognitive disturbances. It is therefore anticipated that no or greatly diminished adverse effects related to D₂ receptors will occur in the course of therapeutical application of compounds of the present invention. In addition, the compounds have very low or practically no affinity to adrenergic alpha-1 receptors (IC₅₀ higher than 200 nM for each compound) and thus have extremely high D₃/alpha-1 selectivity (ranging from several hundred-fold to several thousand fold). From the very low or no affinity of the compounds to adrenergic alpha-1 receptors the lack of cardiovascular side effects (e.g. orthostatic hypotension) is anticipated.

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

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

Example 1

1-(2,3-dichlorophenyl)-[1,4]diazepine (starting material)

2.25 g (10 mmol) 1-bromo-2,3-dichloro-benzene was dissolved in dry toluene (50 ml), 2.3 (11 mmol) of [1,4]diazepine-1-carboxylic acid tert-butylester was added followed by 0.2 g BINAP (2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), 85 mg tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 1.2 g (12mmol) sodium-tert-butoxyde. The reaction mixture was refluxed for eight hours and filtered. The organic layer was washed with water, dried and evaporated in vacuo. The residue was purified by chromatography and deprotected at 10 °C using 20 ml ethylacetate saturated with gaseous hydrochloric acid, the precipitate was filtered giving 2.1 g (yield: 75 %) hydrochloride salt of the title compound, melting at 182-3 °C.

Example 2

Trans-N-[4-[2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-hexahydro-[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butylester (Intermediate)

0.7 g (2.5 mmol) of 1-(2,3-dichlorophenyl)-[1,4]diazepine hydrochloride and 0.6 g (2.5 mmol) of *trans*-2-[1-[4-(N-tert-butyloxycarbonyl)amino]cyclohexyl]-acetaldehyde were dissolved in dichloroethane (35 ml), 0.35 ml (2.5 mmol) triethylamine was added, then 0.79 g (3.7 mmol) sodium triacetoxymethylborohydride was added portionswise and the reaction mixture was stirred for 20 hours at ambient temperature, then 20 % potassium carbonate solution in water (20 ml) was added. The organic layer was separated, dried and evaporated to dryness in vacuo. The precipitate was recrystallized from acetonitrile to give the title compound 1.0 g (yield: 85.8 %), m.p.: 95-8 °C.

Example 3

Trans-4-[2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-hexahydro-[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexylamine (Intermediate)

0.93 g (2.1 mmol) *trans*-N-[4-[2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-hexahydro-[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butylester was deprotected at 10 °C using 15 ml ethylacetate saturated with gaseous hydrochloric acid, after 4 hours the precipitate was filtered giving 0.91 g (yield: 98 %) dihydrochloride salt of the title compound, melting at 260-6 °C.

Method A

Trans-1-[4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-urea (compound 1)

1.39g (3 mmol) *trans*-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine trihydrochloride was suspended in dichloromethane (100 ml), triethylamine (2.1 ml, 15 mmol) was added followed by 0.30 ml (3.3 mmol) N,N-dimethylcarbonylchloride. The reaction mixture was stirred for 48 hours at room

temperature, filtered. The filtrate was washed with water (2 x 20 ml), dried and evaporated in vacuo. Recrystallizing from methanol gave the title compound (0.83 g, 65 %), melting at 212-4 °C.

5 **Method B**

***Trans*-1-[4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl]-3-ethyl-urea (compound 2)**

0.56g (1.2 mmol) *trans*-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine was dissolved in dry dichloromethane (20 ml), ethylisocyanate (0.1 ml, 1.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was stirred with water, the precipitate was filtered, giving the title compound (0.33 g, 65 %). Melting point: 235-8 °C.

15 **Method C**

***Trans*-1-[4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl]-3,3-dimethyl-urea (compound 1)**

0.56g (1.2 mmol) *trans*-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine trihydrochloride was suspended in dry dichloromethane (50 ml), triethylamine 0.77 ml, 6 mmol) was added and 0.13g (0.44 mmol) triphosgene dissolved in dichloromethane was dropped in. After one hour stirring at room temperature dimethylamine hydrochloride (0.49 g, 6 mmol) followed by triethylamine (0.84 ml, 6 mmol) was added and the stirring was continued for 20 hours. The mixture was filtered, the filtrate washed with water, dried and evaporated in vacuo. Recrystallizing the product from methanol gave the title compound (0.27 g, 52 %). Melting point: 212-4 °C.

Applying one of the above procedures the following compounds were prepared:

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-methyl-urea (compound 3), melting point: 210-4 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-propyl-urea (compound 4), melting point: 218-20 °C;

5 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-isopropyl-urea (compound 5), melting point: 227-30 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-urea (compound 6), melting point: 115-8 °C;

10 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea (compound 7), melting point: 168-72 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-pyrrolidine-1-carboxamide (compound 8), melting point: 201-3 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-pyrrolidine-1-carboxamide (compound 9);

15 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-diethyl-urea (compound 10), melting point: 171-3 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-3-methyl-urea (compound 11), melting point: 195-8 °C;

20 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-methyl-3-propyl-urea (compound 12), melting point: 137-9 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-urea (compound 13), melting point: 215-7 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-piperazine-1-carboxamide (compound 14), melting point: 283-6 °C;

25 *trans*-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-4-methyl-piperazine-1-carboxamide (compound 15), melting point: 166-8 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-morpholine-4-carboxamide (compound 16), melting point: 201-3 °C;

30 *trans*-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-piperidine-1-carboxamide (compound 17), melting point: 188-90 °C;

trans-N-[4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl]-4-hydroxy-piperidine-1-carboxamide (compound 18), melting point: 178-80 °C.

Automated parallel synthesis (general procedure)

5

0.1 mmol of *trans*-4-[2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexylamine was dissolved in 1 ml of dichloromethane, and 0.1 mmol of the appropriate isocyanate or isothiocyanate compound was added. The mixture was vigorously shaken for 12 hours. The solvent was evaporated in vacuo. 1 ml of n-
10 hexane was added to the remaining solid and the mixture was vigorously shaken for 20 minutes. The solvent was decanted from the solid residue, and the solid was dried in vacuo.

Applying the above procedures the following compounds were prepared:

compound	mol weight	k'	Purity (HPLC Area%)	Iupac
19	505,49	5,768	99,4	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2-methoxy-phenyl)-urea
20	505,49	5,807	95,59	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(3-methoxy-phenyl)-urea
21	439,43	4,816	96,25	<i>trans</i> -1-Allyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea
22	535,52	5,901	99,52	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-urea
23	519,52	6,092	98,37	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2-ethoxy-phenyl)-urea
24	455,48	6,123	95,02	<i>trans</i> -1-Butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea
25	559,46	6,619	94,62	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea
26	533,59	6,324	99,43	<i>trans</i> -1-Adamantan-1-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea
27	521,58	5,976	88,03	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(4-methylsulfanyl-phenyl)-urea

compound	mol weight	k'	Purity (HPLC Area%)	Iupac
28	551,56	6,441	85,42	<i>trans</i> -1-Biphenyl-2-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea
29	513,51	5,354	98,3	<i>trans</i> -2-[3-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-ureido]-3-methyl-butyric acid methyl ester
30	533,50	6,161	98,32	<i>trans</i> -2-[3-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-ureido]-benzoic acid methyl ester
31	500,48	5,704	93,41	<i>trans</i> -1-(3-Cyano-phenyl)-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea
32	565,55	5,694	93,74	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}cyclohexyl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-urea
33	481,51	5,591	99	<i>trans</i> -1-Cyclohexyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea
34	441,45	5,121	96,93	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-propyl-urea
35	491,53	5,689	98,53	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-phenyl-thiourea
36	549,65	6,852	95,94	<i>trans</i> -1-Adamantan-1-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea

compound	mol weight	k'	Purity (HPLC Area%)	Iupac
37	487,50	5,951	99	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethoxycarbonyl-thiourea
38	471,54	5,634	97,03	<i>trans</i> -1-tert-Butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea
39	505,56	5,909	99	<i>trans</i> -1-Benzyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea
40	521,58	5,77	94,24	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2-methoxy-phenyl)-thiourea
41	471,54	5,788	99	<i>trans</i> -1-Butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea
42	457,51	5,387	96,79	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-propyl-thiourea
43	519,54	6,459	97,68	<i>trans</i> -1-Benzoyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea
44	501,52	5,382	96,17	<i>trans</i> -[3-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea]do]-acetic acid ethyl ester
45	443,49	5,007	99	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethyl-thiourea

compound	mol weight	k'	Purity (HPLC Area%)	Iupac
46	541,59	6,401	96,26	<i>trans</i> -1-(4-(2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-cyclohexyl)-3-naphthalen-1-yl-thiourea
47	455,48	5,143	94,98	<i>trans</i> -1-tert-Butyl-3-(4-(2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-cyclohexyl)-urea
48	475,47	5,481	95,69	<i>trans</i> -1-(4-(2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-cyclohexyl)-3-phenyl-urea
49	489,49	5,491	94,42	<i>trans</i> -1-Benzyl-3-(4-(2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-cyclohexyl)-urea
50	505,49	5,666	90,78	<i>trans</i> -1-(4-(2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-urea
51	485,48	4,754	97,78	<i>trans</i> -[3-(4-(2-[4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl)-cyclohexyl)-ureido]-acetic acid ethyl ester

The LC/MS analysis were performed using an HP 1100 binary gradient system, controlled by ChemStation software. HP diode array detector was used to acquire UV spectra at $\lambda = 210$ nm. Analytical chromatographic experiments were made on Discovery C₁₈-Amide, 5 cm X 4.6 mm X 5 μ m column with a flow rate of 0.8 ml/min for qualification (purity, capacity factor). All experiments were performed using HP MSD single quadrupole mass spectrometer equipped with an electrospray ionisation source to determine the molecular mass.

[$k' = t_R - t_0 / t_0$ t_R = retention time
 t_0 = eluent retention time]
 k' = capacity factor

The A eluent was water containing 0.1% TFA (Sigma, Germany), the B eluent was 95% acetonitrile (Merck, Germany) containing 0.1% TFA and 5% A eluent. Gradient elution was used, starting with 100% A eluent and processing to 100% B eluent over a periode of 15 minutes.

5

Pharmaceutical formulations

a) Intravenous Injection

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

b) Bolus Injection

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

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

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

20

c) Tablet

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

30

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

Binder: e.g. polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose.

Disintegrant: e.g. sodium starch glycolate, croscopolldone.

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

d) Oral suspension

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

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

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

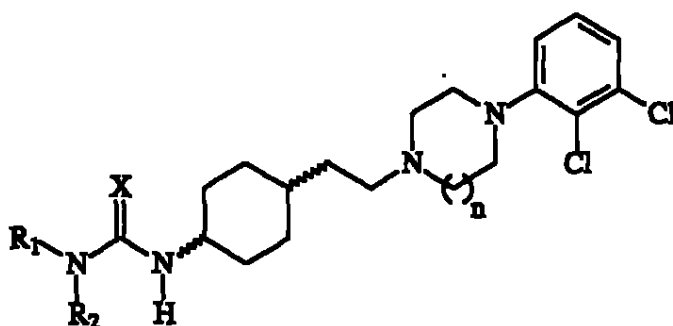
Preservative: e.g. sodium benzoate.

Buffer: e.g. citrate.

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

What we claim:

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

2. A compound as claimed in claim 1,

wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy carbonyl, aryl, or $(C_{1-8}$ alkoxy carbonyl)- C_{1-8} alkyl group, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C_{2-7} alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl, preferably phenyl or naphthyl optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, trifluoro C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkoxy carbonyl, C₁₋₈ alkanoyl, aryl, C₁₋₈ alkylthio, halogen or cyano, or

an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or

aryyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

3. A compound as claimed in claims 1 and 2,

wherein

R₁ and R₂ represent independently

hydrogen, or

C₁₋₈ alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy carbonyl, phenyl or (C₁₋₈ alkoxy carbonyl)-C₁₋₈ alkyl group or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be unsaturated optionally by C₁₋₈ alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

C₂₋₇ alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, trifluoro-C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkoxy carbonyl, C₁₋₈ alkanoyl, aryl, C₁₋₈ alkylthio, halogen or cyano, or

cyclohexyl or adamantyl group, or

benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

4. A compound as claimed in any of claims 1 to 3,

wherein

R₁ and R₂ represent independently

hydrogen, or

C₁₋₆ alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, or phenyl or R₁ and R₂ form an optionally by C₁₋₆ alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, cyano or C₁₋₆ alkanoyl;

cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

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

5. A compound selected from

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-methyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-propyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-isopropyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-pyrrolidine-1-carboxamide,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-pyrrolidine-1-carboxamide,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-diethyl-urea;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-3-methyl-urea;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-methyl-3-propyl-urea;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-urea;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-piperazine-1-carboxamide;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-4-methyl-piperazine-1-carboxamide;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-morpholine-4-carboxamide;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-piperidine-1-carboxamide;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-4-hydroxy-piperidine-1-carboxamide;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-(2-methoxy-phenyl)-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-(3-methoxy-phenyl)-urea,

trans-1-allyl-3-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-(2-ethoxy-phenyl)-urea,

trans-1-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea,

5 *trans*-1-adamantan-1-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(4-methylsulfonyl-phenyl)-urea,

10 *trans*-1-biphenyl-2-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea

trans-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-ureido]-3-methyl-butyric acid methyl ester,

trans-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-ureido]-benzoic acid methyl ester,

15 *trans*-1-(3-cyano-phenyl)-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

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

20 *trans*-1-cyclohexyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-propyl-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-phenyl-thiourea,

25 *trans*-1-adamantan-1-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethoxycarbonyl-thiourea,

000048
48

trans-1-*tert*-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

trans-1-benzyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

5 *trans*-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2-methoxy-phenyl)-thiourea,

trans-1-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

10 *trans*-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-propyl-thiourea,

trans-1-benzoyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

trans-[3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thioureido]-acetic acid ethyl ester,

15 *trans*-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethyl-thiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-naphthalen-1-yl-thiourea,

20 *trans*-1-*tert*-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-phenyl-urea,

trans-1-benzyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

25 *trans*-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-urea,

trans-[3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-ureido]-acetic acid ethyl ester,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2-methoxy-phenyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(3-methoxy-phenyl)-urea,

5 *trans*-1-allyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-urea,

10 *trans*-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2-ethoxy-phenyl)-urea,

trans-1-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-urea,

15 *trans*-1-adamantan-1-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(4-methylthio-phenyl)-urea,

20 *trans*-1-biphenyl-2-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-ureido]-3-methyl-butyric acid methyl ester,

trans-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-ureido]-benzoic acid methyl ester,

25 *trans*-1-(3-cyano-phenyl)-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

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

trans-1-cyclohexyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-phenyl-thiourea,

5 *trans*-1-adamantan-1-yl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethoxycarbonyl-thiourea,

10 *trans*-1-tert-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

trans-1-benzyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(2-methoxy-phenyl)-thiourea,

15 *trans*-1-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-propyl-thiourea,

20 *trans*-1-benzoyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea,

trans-[3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-thiourea]do]-acetic acid ethyl ester,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-ethyl-thiourea,

25 *trans*-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-naphthalen-1-yl-thiourea,

trans-1-tert-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-phenyl-urea,

trans-1-benzyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-urea,

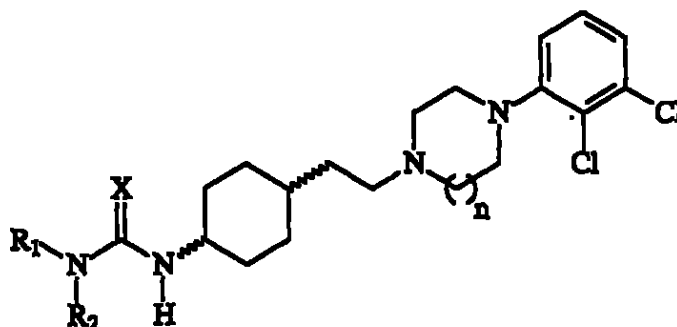
5 *trans*-1-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-urea,

trans-[3-(4-{2-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-ureido]-acetic acid ethyl ester,

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

10 and/or hydrates and/or solvates thereof.

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



(I)

15 wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

20 n is an integer of 1 to 2,

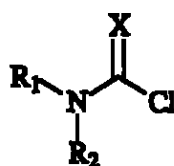
and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

a) by forming an amide bond between a (thio)carbamoylchloride of
25 formula (II):

WO 2005/012266

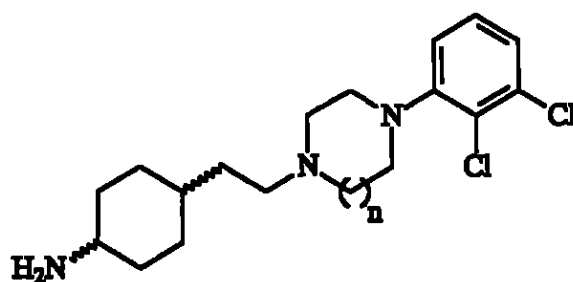
PCT/HU2004/000056

38



(II)

wherein R_1 , R_2 and X is as described above for the formula (I);
and an amine of formula (III):



(III)

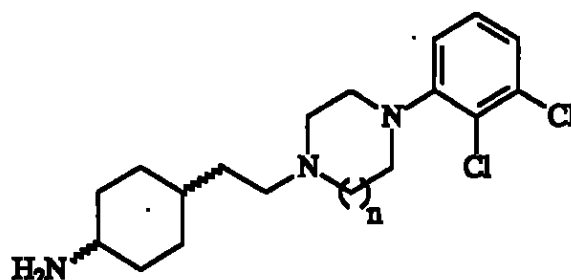
wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

b) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula
(IV):



(IV)

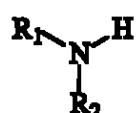
wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I),
and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

- 5 c) transforming in situ an amine of formula (III) to iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



(V)

wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),

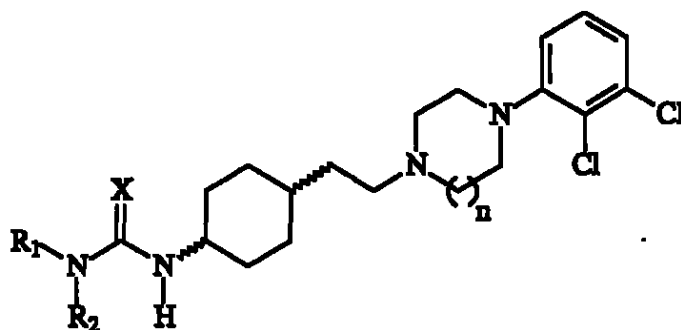
- 10 or derivatives thereof, and

Interconverting one compound (I) obtained by any of method a) to c), wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) to a different compound of formula (I) wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I);

- 15 where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or *cis*- and/or *trans*- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined defined for compound (I) by conventional methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates.

- 20 7. A process according to claim 6 for preparing a compound of the general formula (I):



(I)

wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain and optionally substituted with
 5 one or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, aryl, or (C_{1-8} alkoxy, carbonyl)- C_{1-8} alkyl group,
 or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom,
 which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or
 bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S,
 or

10 C_{2-7} alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl, preferably phenyl or naphthyl optionally
 substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, trifluoro C_{1-8} alkoxy, C_{1-8}
 alkoxy, carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8} alkylthio, halogen or cyano, or

an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or

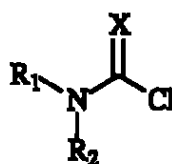
15 aroyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts
 and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

20 a) by forming an amide bond between a (thio)carbamoylchloride of
 formula (II):



(II)

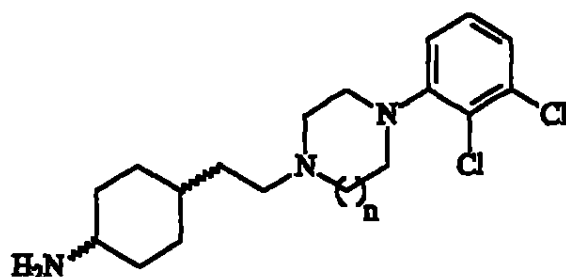
wherein R_1 , R_2 and X is as described above for the formula (I);

25 and an amine of formula (III):

WO 2005/012266

PCT/HU2004/000056

41

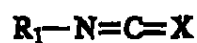


(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),

or derivatives thereof, or

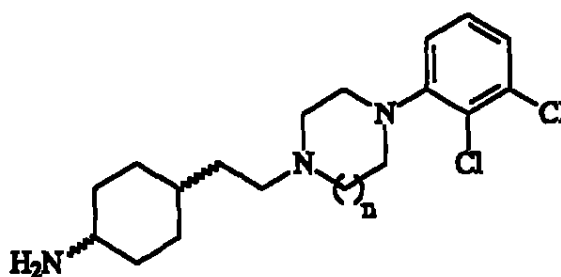
- 5 b) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula (IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I),

- 10 and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),

or derivatives thereof, or

- 15 c) transforming in situ an amine of formula (III) to iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



(V)

wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),

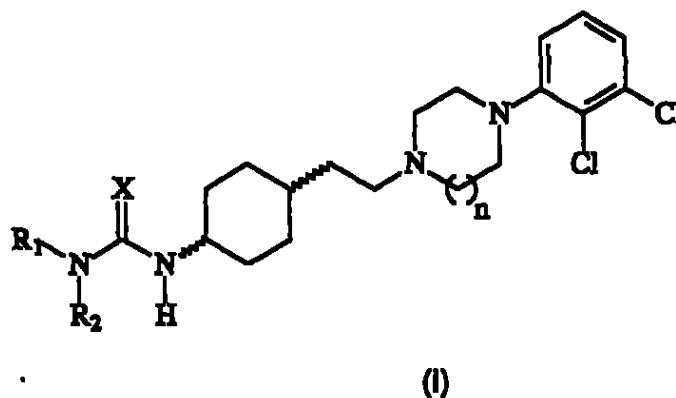
or derivatives thereof, and

Interconverting one compound (I) obtained by any of method a) to c), wherein
 5 R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) to a different compound of formula (I)
 wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I);

where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or
cis- and/or *trans*- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto
 wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined defined for compound (I) by conventional
 10 methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates.

8. A process according to claims 6 and 7 for preparing a
 compound of the general formula (I):



wherein

R_1 and R_2 represent independently
 hydrogen, or

20 C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain and optionally substituted with
 one or more C_{1-8} alkoxy carbonyl, phenyl or $(C_{1-8}$ alkoxy carbonyl)- C_{1-8} alkyl
 group or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen
 atom, which may be unsaturated optionally by C_{1-8} alkyl or hydroxy substituted
 monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N,
 25 or

C_{2-7} alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, trifluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or

cyclohexyl or adamantyl group, or

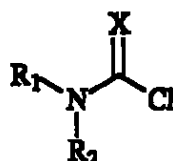
benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

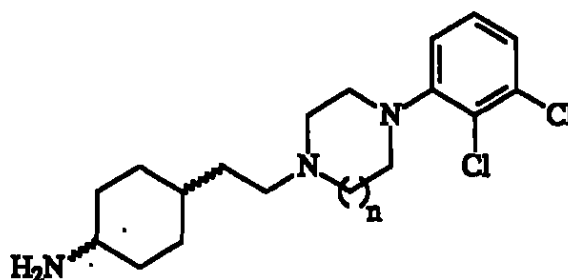
a) by forming an amide bond between a (thio)carbamoylchloride of formula (II):



(II)

wherein R₁, R₂ and X is as described above for the formula (I);

and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),

or derivatives thereof, or

b) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula (IV):



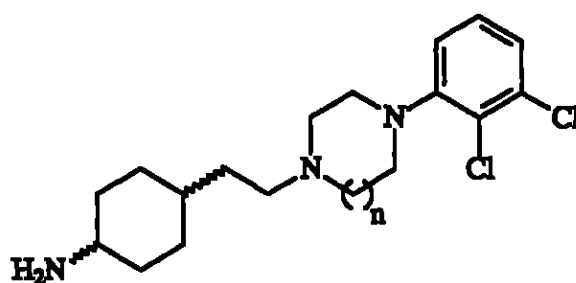
WO 2005/012266

PCT/HU2004/000056

44

(IV)

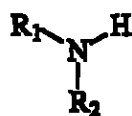
wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I),
and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

c) transforming in situ an amine of formula (III) to iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



(V)

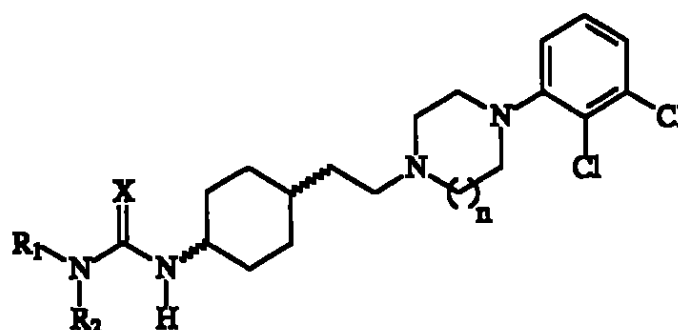
wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, and

interconverting one compound (I) obtained by any of method a) to c), wherein
15 R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) to a different compound of formula (I)
wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I);

where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or
cis- and/or *trans*- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto
wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined defined for compound (I) by conventional
20 methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates.

9. A process according to any of claims 6 to 7 for preparing a compound of the general formula (I):



(I)

5 wherein

R_1 and R_2 represent independently
hydrogen, or

C_{1-6} alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C_{1-6}
alkoxycarbonyl, or phenyl or R_1 and R_2 form an optionally by C_{1-6} alkyl or
10 hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, cyano or C_{1-6}
alkanoyl;

cyclohexyl;

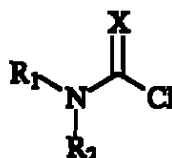
15 X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts
and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

a) by forming an amide bond between a (thio)carbamoylchloride of

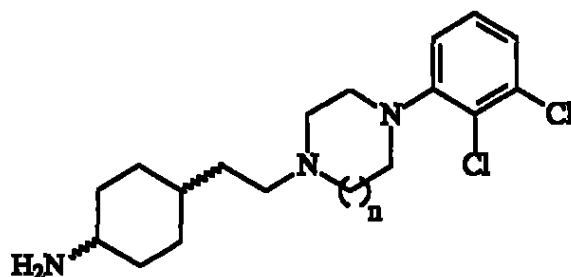
20 formula (II):



(II)

wherein R_1 , R_2 and X is as described above for the formula (I);

and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),

5 or derivatives thereof, or

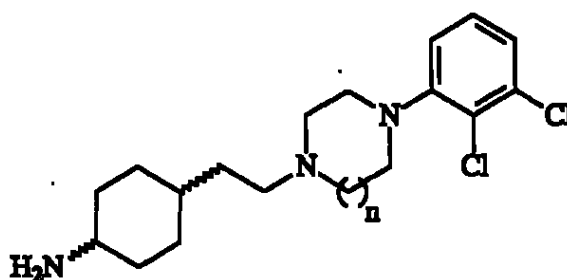
b) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula (IV):



(IV)

10 wherein the meaning of R₁ and X is as described above for the formula (I),

and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),

15 or derivatives thereof, or

c) transforming in situ an amine of formula (III) to iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):

WO 2005/012266

PCT/HU2004/000056

47



(V)

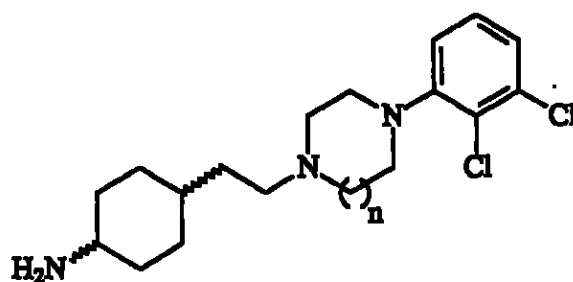
wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, and

5 Interconverting one compound (I) obtained by any of method a) to c), wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) to a different compound of formula (I) wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I);

where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or *cis*- and/or *trans*- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto
10 wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined defined for compound (I) by conventional methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates.

10. An amine of formula (III):



(III)

wherein

n is 2,

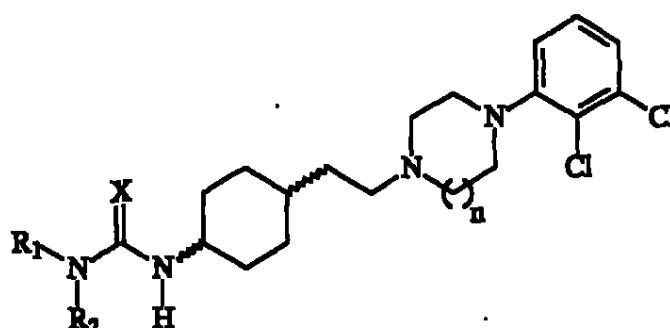
and/or protected forms thereof and/or geometric isomers and/or stereoisomers
20 and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

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

WO 2005/012266

PCT/HU2004/000056

48



(I)

wherein

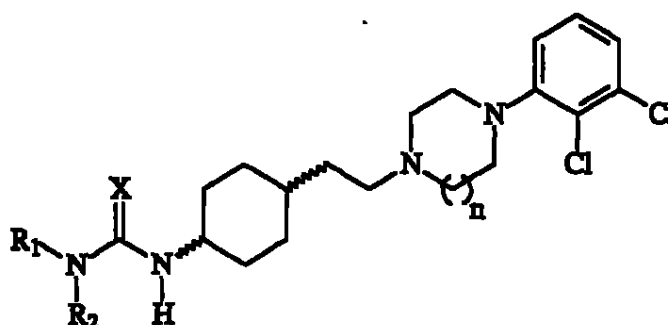
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of from 1 to 2,

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

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



(I)

as claimed in claim 11,

wherein

R_1 and R_2 represent independently hydrogen, or

C₁₋₆ alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, aryl, or (C₁₋₆ alkoxy, carbonyl)-C₁₋₆ alkyl group, or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C₂₋₇ alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, trifluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, C₁₋₆ alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or

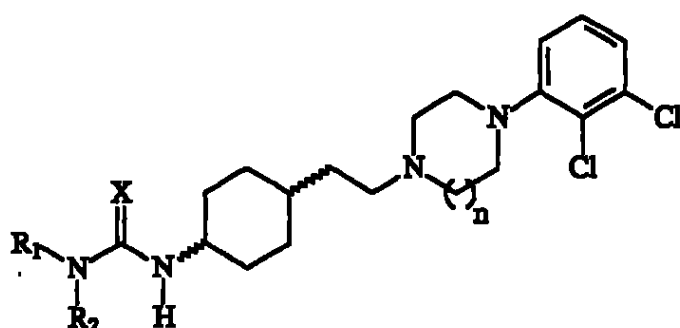
an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or aryl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

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



(I)

as claimed in claims 11 and 12,

wherein

R₁ and R₂ represent independently hydrogen, or

C₁₋₈ alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, phenyl or (C₁₋₈ alkoxy, carbonyl)-C₁₋₈ alkyl group, or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be unsaturated optionally by C₁₋₈ alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

C₂₋₇ alkenyl with one double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, trifluoro C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, C₁₋₈ alkanoyl, aryl, C₁₋₈ alkylthio, halogen or cyano, or

cyclohexyl or adamantyl group, or

benzoyl group;

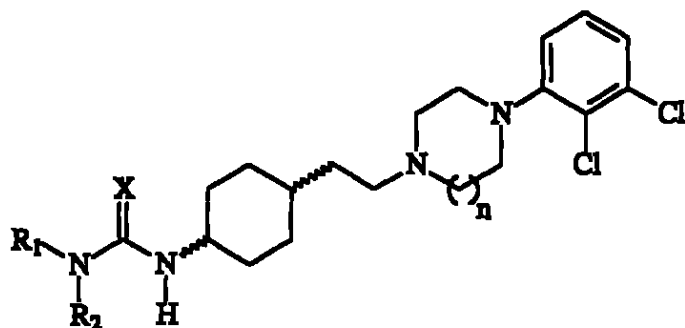
X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

14. A pharmaceutical composition comprising a compound of

formula (I)



(I)

as claimed in any of claims 11 to 13,

wherein

R₁ and R₂ represent independently

hydrogen, or

C₁₋₈ alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, or phenyl or R₁ and R₂ form an optionally by C₁₋₈ alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, cyano or C₁₋₈ alkanoyl;

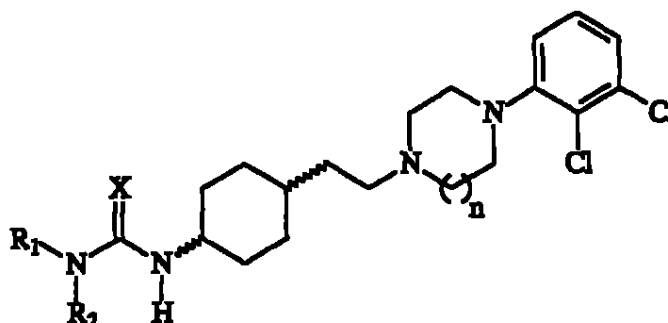
cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

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

15. The use of a compound of formula (I)



(I)

wherein

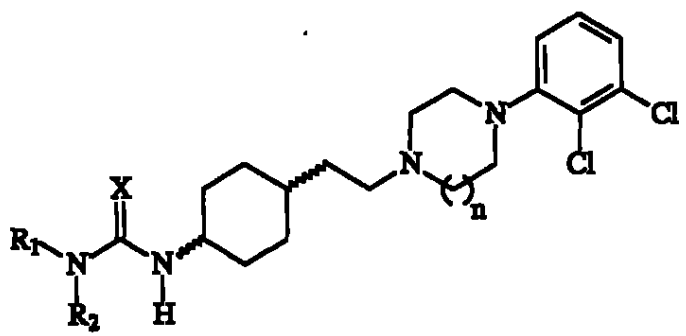
R₁ and R₂ represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

16. The use of a compound of formula (I)



(I)

as claimed in claim 15,

5 wherein

R_1 and R_2 represent independently
hydrogen, or

C_{1-6} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one
or more C_{1-6} alkoxy, carbonyl, aryl, or $(C_{1-6}$ alkoxy, carbonyl)- C_{1-6} alkyl group, or
10 R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which
may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic
ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C_{2-7} alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl, optionally substituted with one or more C_{1-6}
15 alkoxy, trifluoro- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy, carbonyl, C_{1-6} alkanoyl, aryl, C_{1-6}
alkylthio, halogen or cyano, or

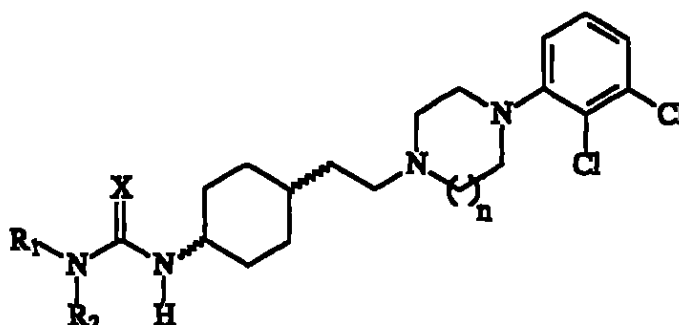
an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or
aryl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

20 n is an integer of 1 to 2,

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

17. The use of a compound of formula (I)



(I)

as claimed in claims 15 and 16,

5 wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, phenyl or $(C_{1-8}$ alkoxy, carbonyl)- C_{1-8} alkyl group, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be unsaturated optionally by C_{1-8} alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

C_{2-7} alkenyl with 1 double bond, or

15 phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, trifluoro C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy, carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8} alkylthio, halogen or cyano, or

cyclohexyl or adamantyl group, or

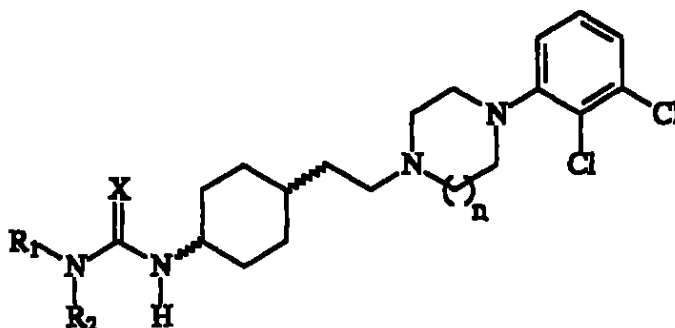
benzoyl group;

20 X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

18. The use of a compound of formula (I)



(I)

as claimed in any of claims 15 to 17,
wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-6} alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C_{1-6} alkoxy, carbonyl, or phenyl or R_1 and R_2 form an optionally substituted by C_{1-6} alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, cyano or C_{1-6} alkanoyl;

cyclohexyl;

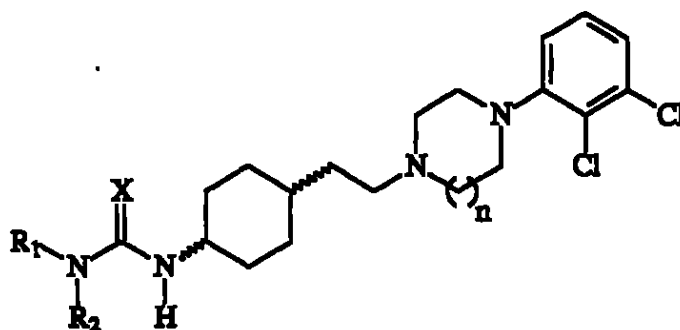
X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

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

19. The use according to any claims of 15 to 18, wherein the dopamine receptor is a dopamine D_3 and/or D_2 receptor.

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



(I)

wherein

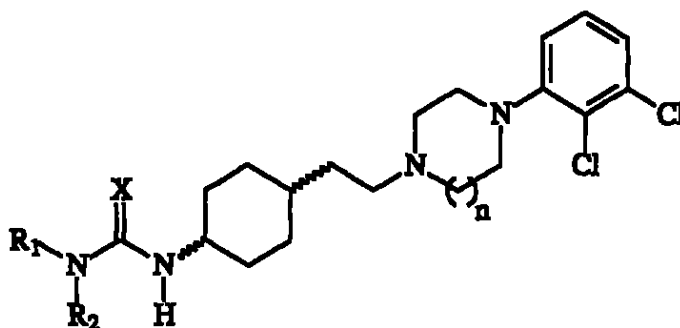
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

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



(I)

as claimed in claim 20,

wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, aryl, or $(C_{1-8}$ alkoxy, carbonyl)- C_{1-8} alkyl group, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C_{2-7} alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, trifluoro C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy, carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8} alkylthio, halogen or cyano, or

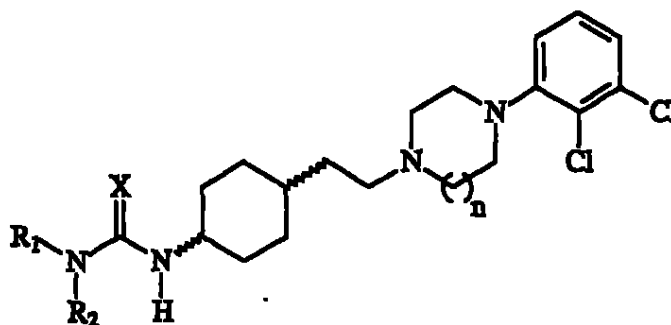
an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or aryl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

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



(I)

000073
72

as claimed in claims 20 and 21,
wherein

R₁ and R₂ represent independently

5 hydrogen, or

C₁₋₆ alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, phenyl or (C₁₋₆ alkoxy)carbonyl-C₁₋₆ alkyl group.

R₁ and R₂ may optionally form a heterocyclic ring, which may be unsaturated optionally by C₁₋₆ alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may
10 contain further heteroatoms selected from O or N, or

C₂₋₇ alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, trifluoro C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, C₁₋₆ alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or

15 cyclohexyl or adamantyl group, or

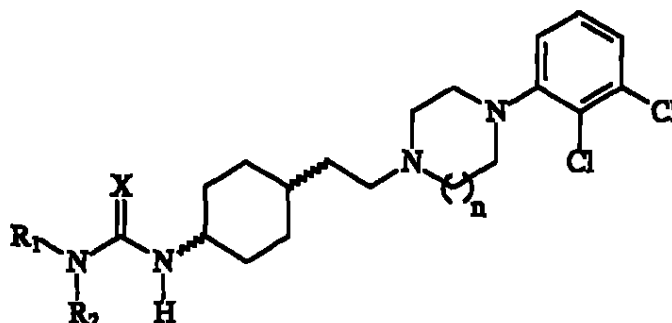
benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers, and/or
20 physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

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



(I)

as claimed in any claims of 20 to 22,
wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-6} alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C_{1-6} alkoxy, carbonyl, or phenyl or R_1 and R_2 form a an optionally by C_{1-6} alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, cyano or C_{1-6} alkanoyl;

cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

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

24. The method according to any of claims 15 to 18, wherein the dopamine receptor is a dopamine D_3 and/or D_2 receptor.

000074

DERIVADOS DE (TIO)CARBAMOIL-CICLOHEXANO
COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES D3/D2

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con ligandos preferidos del tipo del receptor de dopamina D₃ y D₂ de fórmula (1) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, a los procesos para producirlo, a composiciones farmacológicas que los contienen y a su uso en terapia y/o prevención de una condición que requiere la modulación de receptores de dopamina.

Descripción del Estado de la Técnica

Los derivados de ciclohexano se describen en la solicitud de patente WO 99/67206 y son útiles en la terapia para el tratamiento del dolor.

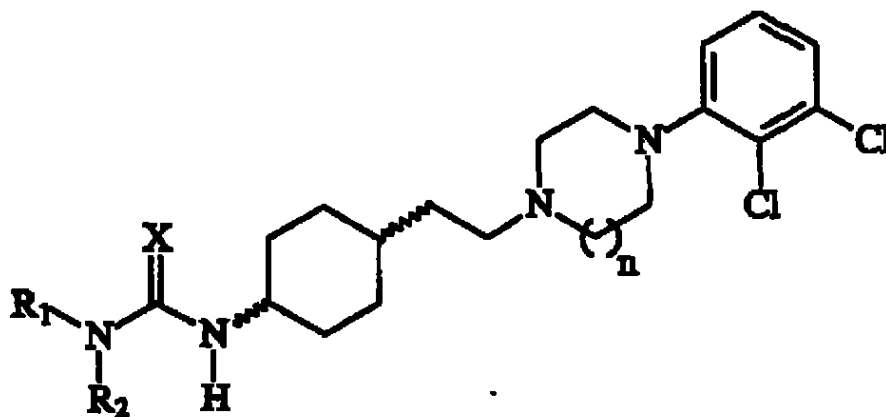
Los compuestos mencionados en las publicaciones anteriores no han sido sugeridos en cuanto a que tengan una actividad sobre los receptores D₃ y/o D₂ de la dopamina.

Resumen de la Invención

De manera sorprendente se encontró que en contraste a los compuestos estructuralmente análogos mencionados anteriormente y conocidos los nuevos derivados de fórmula (I) de la presente invención tienen una afinidad alta o muy alta por los receptores D_3 de la dopamina y moderada a alta por los receptores D_2 de la dopamina siempre que en tal combinación la afinidad a D_3 sea 5 a 200 veces mayor que la afinidad a D_2 . Adicionalmente, los compuestos tienen una selectividad aún mucho más alta que otros receptores, tal como los receptores alfa-1. El antagonismo dual funcional del receptor (es decir D_3 y D_2) acoplado en la proporción particular mencionada anteriormente es especialmente importante ya que permite la manifestación simultánea de los efectos benéficos de la modulación de ambos los receptores D_3 y D_2 , sin embargo, sin la aparición de desventajas conocidas de cada acción del receptor individual.

El tipo de nuevas moléculas que pertenecen a la estructura de la fórmula (I) se referirá más adelante en esta solicitud, como "ligandos D_3/D_2 con preferencias D_3 ".

La invención se relaciona con nuevos derivados de ciclohexano que tienen cadenas laterales de (tio)carbamoilo de fórmula (I):



(I)

En donde

R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquenilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 o R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un oxígeno o un átomo de azufre;

n es un entero de 1 a 2,

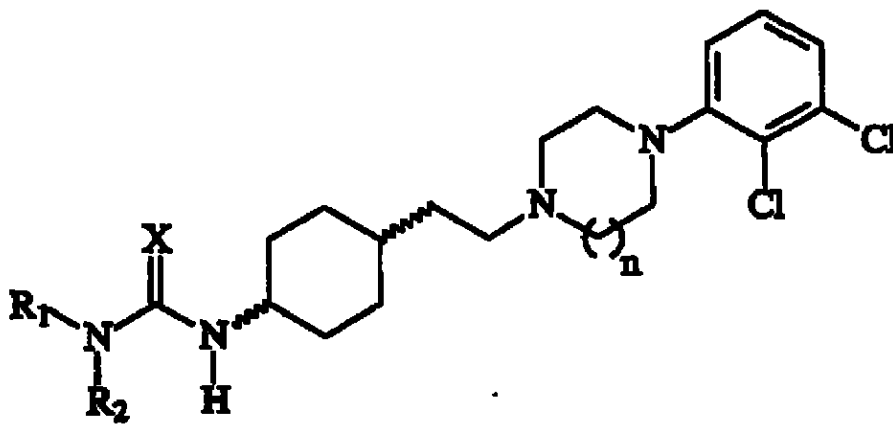
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los

. 000077

mismos, a los procesos para producirlo, a composiciones farmacológicas que los contienen y a su uso en terapia y/o prevención de una condición patológica que requiere la modulación de receptores de dopamina tales como (por ejemplo esquizofrenia, desórdenes esquizoafectivos, etc.), abuso de drogas, por ejemplo alcohol, cocaína y nicotina, opiodes, etc.), deterioro cognitivo que acompaña la esquizofrenia, déficit cognitivo mediano a moderado, demencia, estados sicóticos asociados con demencia, desórdenes alimenticios (por ejemplo bulimia nerviosa, etc.), desórdenes de déficit de atención, desórdenes de hiperactividad en niños, depresión sicótica, manía, desórdenes paranoides y delirantes, desórdenes disquinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo inducido neuroléptico, disquinesia tardía), ansiedad, disfunción sexual, desórdenes del sueño, émesis, agresión, autismo.

Descripción Detallada de la Invención

La invención se relaciona con nuevos derivados de ciclohexano que tienen cadenas laterales de (tio)carbamoilo de la fórmula (I)



(I)

En donde R_1 y R_2 representan independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterociclo con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre;

n es un entero entre 1 a 2,

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

Cuando R_1 y/o R_2 representan alquilo, la parte alquilo puede contener 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcóxicarbonilo C_{1-6} ,

- 000079

arilo, preferiblemente fenilo o (alcoxicarbonilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆.

R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, el cual puede estar saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un anillo monocíclico o bicíclico, el cual puede contener heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, o S. El grupo heterocíclico es preferiblemente pirrolidinilo.

Cuando R₁ y/o R₂ representan alqueno, la parte de alqueno puede tener 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 enlaces dobles.

Cuando R₁ y/o R₂ representan arilo, la parte arilo se puede seleccionar de un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, tal como fenilo, naftilo, fluorenonilo, o antraquinonilo, preferiblemente fenilo o naftilo. La parte arilo se puede sustituir con uno o más alcoxi con 1 a 6 carbonos, trifluoro-C₁₋₆ alcoxi, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano. El arilo es como se definió anteriormente.

Cuando R₁ y/o R₂ representan cicloalquilo, la parte cicloalquilo se puede seleccionar de un grupo cicloalquilo

mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, tal como ciclohexilo o adamantilo.

Cuando R_1 y/o R_2 representan aroilo la parte arilo allí es según se definió anteriormente, preferiblemente fenilo.

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

Tanto ácidos orgánicos como inorgánicos pueden ser usados para la formación de las sales de adición ácida. Los ácidos inorgánicos adecuados pueden ser por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Representativos de ácidos orgánicos monovalentes pueden ser por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, y diferentes ácidos butíricos, ácidos valéricos y ácidos cápricos. Representativos de ácidos orgánicos divalentes pueden ser por ejemplo el ácido oxálico, ácido malónico, ácido meléico, ácido fumárico y ácido succínico. Otros ácidos orgánicos también se pueden utilizar, tales como ácidos hidroxí por ejemplo el ácido cítrico, el ácido tartárico, o ácidos carboxílicos aromáticos por ejemplo ácido benzoico o ácido salicílico, lo mismo que ácidos alifáticos y aromáticos sulfónicos por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Un grupo

especialmente valioso de sales de adición de ácido es el cual el componente ácido mismo es fisiológicamente aceptable y no tiene efectos terapéuticos en la dosis aplicada o no tiene influencia desfavorable en el efecto del ingrediente activo. Estas sales de adición de ácido son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. La razón de porqué las sales de adición de ácido, que no pertenecen a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pertenecen a la presente invención, es que, en el caso dado ellas pueden ser ventajosas en la purificación y aislamiento de los compuestos deseados.

Los solvatos y/o hidratos de los compuestos de fórmula (I) también están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) existen en la forma de cis y trans isómeros con respecto a la configuración del anillo ciclohexano. Estas y otras mezclas están igualmente dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la invención están preferiblemente en la configuración trans.

Ciertos compuestos de fórmula (I) cuando el compuesto contiene el grupo alquénilo con 2 a 7 carbonos pueden existir en la forma de cis- y/o trans- isómeros. Estos están

similarmente dentro del alcance de la presente invención incluyendo todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir como esteroisómeros y diastereómeros, también. Estas y otras mezclas de los mismos están igualmente dentro del alcance de la presente invención.

Como la invención se relaciona también a sales de los compuestos de fórmula (I) formados con ácidos, especialmente las sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, el significado de compuesto de fórmula (I) puede ser de base libre o la sal aún si no se refiere a ella separadamente.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde

R_1 y R_2 representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C_{1-6} , arilo, o grupos (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, el

cual puede ser saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un anillo monocíclico o bicíclico el cual puede contener heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, o S, o

Alquenilo C₂₋₇, con 1 a 3 enlaces dobles, o

Un arilo mono-, bi- o tricíclico preferiblemente fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro C₁₋₆ alcoxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

Un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o

Un grupo aroilo;

X representa oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2,

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

Los compuestos particularmente preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde

R₁ y R₂ representan independientemente

Hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆, con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆, fenilo, o (alcoxicarbonilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, preferiblemente un anillo pirrolidinilo, o

Alquenilo C₂₋₇, con 1 enlace doble, o

Un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro C₁₋₆ alcoxi, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

Un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

grupo benzoilo;

X representa un átomo oxígeno o azufre;

.. 000085

n es un entero de 1 a 2,

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

Los compuestos más prominentes de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde

R₁ y R₂ representan independientemente

Hidrógeno, o

Alquilo C₁₋₆ con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₆, o fenilo o R₁ y R₂ forman un anillo pirrolidinilo;

Alilo;

Fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, ciano o alcanilo C₁₋₆;

Ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre;

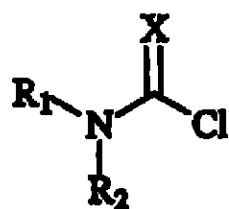
n es 1,

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

La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula (I) como ingrediente activo.

Un objeto adicional de la presente invención es la fabricación farmacéutica de medicamentos que tienen los compuestos de fórmula (I), lo mismo que los procesos de tratamiento y/o prevención con estos compuestos, lo que significa administrar a un mamífero que va a ser tratado, incluyendo humano, una cantidad/cantidades efectivas de compuestos de fórmula (I) de la presente invención como sales o como medicamentos.

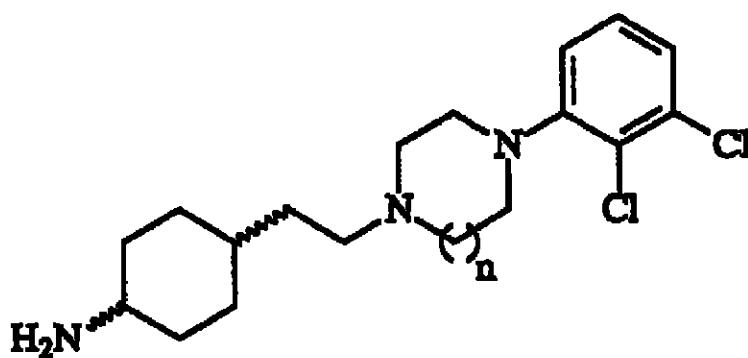
La presente invención también suministra un proceso (Método A) para preparar los compuestos de fórmula (I) al formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):



(II)

En donde R₁, R₂ y X son según se describió anteriormente para la fórmula (I);

Y una amina de fórmula (III):



(III)

En donde el significado de n es según se describió anteriormente para la fórmula (I),

O derivados de éstos.

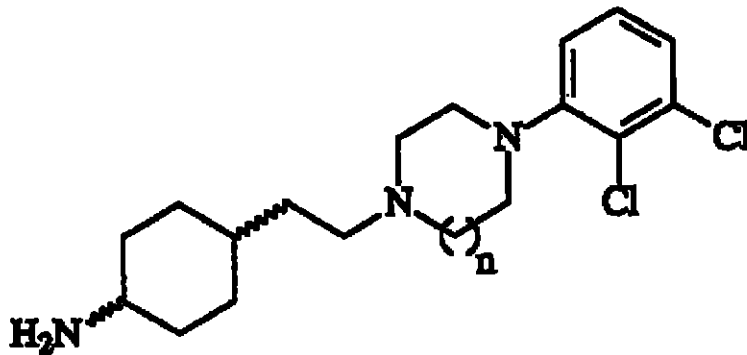
La formación del enlace amida se puede llevara cabo por métodos conocidos, preferiblemente por medio de suspender o disolver la amina apropiada (III) o una sal de ellas en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida o hidrocarburo clorinados o hidrocarburos) y hacerlas reaccionar con el (tio)carbamoilcloruro (II) apropiado en la presencia de una base (por ejemplo trietilamina). La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente entre -10° C y 60° . Las reacciones son seguidas por cromatografía de capa delgada. El tiempo de reacción necesario es de entre aproximadamente 6 a 60 h. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo por diferentes métodos. Los productos se pueden purificar, por ejemplo por cristalización o por cromatografía de columna.

Otro proceso (Método B) para preparar los compuestos de fórmula (I) por medio de formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

En donde el significado de R y X es según se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

En donde el significado de n es según se describió anteriormente para la fórmula (I),

O derivados de ellos.

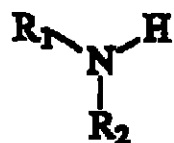
La formación del enlace amida se puede llevar a cabo por métodos conocidos, preferiblemente por medio de suspender o disolver la amina (III) apropiada o una sal de ella o un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida, o hidrocarburos clorinados o hidrocarburos) y hacerla reaccionar con el iso(tio)cianatos (IV) apropiado y es necesario en la presencia de una base (por ejemplo trietilamina). La reacción se puede llevar a cabo

000090

ventajosamente entre 5° C y 50° C. Las reacciones son seguidas por cromatografía de capa delgada. El tiempo de reacción necesario está entre 6 a 10 h aproximadamente. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevara cabo por diferentes métodos. Los productos se puede purificar, por ejemplo por cristalización o por cromatografía de columna.

El método B también se puede llevar a cabo usando síntesis paralela automatizada.

Otro proceso (Método C) para preparar compuestos de fórmula (I) es transformar in situ una amina de fórmula (III) en derivado de iso(tio)cianato y hacer reaccionar este último con una amina de fórmula (V):



(V)

En donde R₁ y R₂ son según se describió anteriormente para la fórmula (I),

O derivados de ellos.

. 000091

La reacción anterior se puede llevar a cabo por métodos conocidos. La transformación de la amina (III) en derivado de iso(tio)cianato se puede llevar a cabo in situ en un disolvente aprótico (por ejemplo tetrahidrofurano, hidrocarburos clorinados) por medio del uso de un derivado de ácido (tio)carbónico apropiado (por ejemplo, fosgeno, trifosgene, tiofosfege) en la presencia de una base (por ejemplo trietilamina), ventajosamente entre -5°C y temperatura ambiente. A la suspensión o solución así obtenida una amina apropiada de (V), en donde R_1 y R_2 son según se describió anteriormente, se agrega en la forma de una base o sal formada con ácido orgánico o inorgánico. El tiempo de reacción necesario está entre 2 a 24 horas. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo por diferentes métodos. Los productos se pueden purificar, por ejemplo por ejemplo por cristalización o por cromatografía de columna.

Las (tio)ureas de fórmula (I) obtenidas se pueden transformar en sales de las mismas con ácidos y/o las (tio)ureas de fórmula (I) liberadas de las sales de adición de ácido obtenidas por tratamiento con una base, y/o se pueden separar los cis- y/o trans- transisómeros y/o los estereoisómeros y/o diastereómeros y/o se pueden transformar en hidratos y/o solvatos de los mismos.

Los (tio)carbamoilcloruros de fórmula (II) e iso(tio)cianatos de fórmula (IV) y las minas de fórmula (V), en donde R_1 , R_2 y X son según se definió anteriormente están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar por diferentes métodos conocidos.

La síntesis de la amina de fórmula (III), en donde $n = 1$ se describe por ejemplo en la WO 03/029233 o Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 7; 18; 1997; 2403-2408.

Las aminas de fórmula (III), en donde $n = 2$, son compuestos nuevos y también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Las nuevas aminas (III), en donde $n=2$ son sintetizadas por métodos convencionales conocidos mencionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también ser preparados por síntesis paralela automatizada.

La separación de los cis- y trans isómeros sea de los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (III) o los derivados protegidos de los últimos se llevan a cabo por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía/cristalización,

o los cis y trans isómeros de fórmula (I) pueden ser preparados a través de un cis o trans precursor puro.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, en contraste a los antipsicóticos conocidos se ha encontrado que exhiben una alta afinidad para los receptores D_3 de la dopamina, menos actividad hacia los receptores D_2 y muchos menos afinidad a los receptores alfa-1 adrenérgicos, y se espera que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad y/o prevención de la misma en la cual los receptores D_3 y/o D_2 de la dopamina están, involucrados en la patología de la enfermedad y por lo tanto su modulación es requerida.

La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico está involucrada en la patología de diversos desórdenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, tales como esquizofrenia, abusos de las drogas y enfermedad de Parkinson, respectivamente. El efecto de la dopamina es mediado por vía de por lo menos cinco receptores de dopamina distintos que pertenecen a las familias de D_1 -(D_1 , D_5) o las familias de D_2 -(D_2 , D_3 , D_4). Los receptores D_3 han mostrado que tienen una distribución característica en los sistemas dopaminérgicos cerebrales. Particularmente, altas densidades fueron encontradas en ciertas estructuras límbicas, tales como el

nucleus accumbens y las islas de calleja. Por lo tanto, objetivado preferencial de los receptores D_3 puede ser una enseñanza promisorio para una modulación más selectiva de las funciones dopaminérgicas y consecuentemente para una intervención terapéutica exitosa en diversas anormalidades, tales como esquizofrenia, disfunciones emocionales o cognitivas y adicción (Sokoloff, P. et al: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J.C. et al: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), adicción (Pilla, C. Et al: Nature 1999, 400, 371) y enfermedad de Parkinson (Levant, B. Et al: CNS Drugs 1999, 12, 391) o dolor (Levant, B. Et al: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

Los receptores D_2 de la dopamina están ampliamente distribuidos en el cerebro y se conoce que están involucrados en diversas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas D_2 son drogas ampliamente usadas como antipsicóticos, por ejemplo. Sin embargo, es también bien conocido que el antagonismo masivo de los receptores D_2 lleva a efectos colaterales no deseados tales como síntomas de motor extrapiramidal, sedación sicomotora o disturbios cognitivos. Estos efectos colaterales restringen seriamente la utilización terapéutica de los compuestos antagonistas D_2 (Wong A.H.C. et al.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269).

La presente invención suministra compuestos nuevos de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos que tienen una alta (menos de 10 nM) o muy alta (menos de 1 nM) afinidad a los receptores D₃ de la dopamina y, simultáneamente, tienen moderada (entre 50 y 200 nM) a alta (entre 1 y 10 nM) afinidad a receptores D₂ siempre en tal combinación que la afinidad de D₃ está entre 5 a 200 veces mayor que la afinidad de D₂.

En un aspecto adicional de la presente invención está suministra un método de tratar condiciones que requiere modulación preferencial de los receptores D₃ y/o D₂ de la dopamina, por ejemplo, psicosis (por ejemplo, esquizofrenia, desórdenes esquizoafectivos), deterioro cognitivo que acompaña la esquizofrenia, déficit cognitivo entre suaves a moderados, demencia, estados sicóticos asociados con la demencia, depresión sicótica, manía, desórdenes paranoicos y delusionales, desórdenes discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo inducido neuroléptico, la discinesia tardía, desórdenes de alimentación (por ejemplo, bulimia nerviosa), desórdenes del déficit de atención, desórdenes de hiperactividad en niños, depresión, ansiedad, disfunción sexual, desórdenes del sueño, vómitos, agresión, autismo y abuso de drogas, que comprende

administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de ellos.

La invención también suministra el uso de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones que requieran la modulación de receptores de la dopamina especialmente aquellos receptores D_3 y/o D_2 de la dopamina.

Un uso preferido para antagonistas D_3/D_2 con preferencia en D_3 de acuerdo con la presente invención está en el tratamiento de la esquizofrenia, desórdenes esquizoafectivos, deterioro cognitivo que acompaña la esquizofrenia, déficit cognitivos entre suaves a moderados, demencia, estados sicóticos asociados con la demencia, depresión sicótica, manía, desórdenes paranoidales y delusionales, desórdenes discínéticos tales como la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo inducido neuroléptico, depresión, ansiedad, abuso de drogas (por ejemplo, abuso de la cocaína).

- 000097

La combinación particular de las dos acciones de receptor descritas anteriormente permite la manifestación simultánea de las acciones benéficas tanto del antagonismo D_3 (por ejemplo, efectos que promueven la cognitividad, la inhibición de los síntomas de motor extrapiramidal, acción inhibitoria sobre el abuso de drogas) y el antagonismo de D_2 (por ejemplo efecto antisicótico). Más aún, la misma combinación resulta sorprendentemente en la cancelación de los rasgos desventajosos del antagonismo D_2 (por ejemplo síntomas extrapiramidales, sedación sicomotora, disturbios cognitivos).

Para el uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos son usualmente administrados como una composición farmacéutica estándar. La presente invención por lo tanto suministra en un aspecto adicional composiciones farmacéuticas que comprenden un nuevo compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos y vehículos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o los isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o

diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo por medio de oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, o administración transdérmica y las composiciones farmacéuticas adaptadas de acuerdo con lo anterior.

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

Una formulación líquida de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos generalmente consisten de una suspensión o solución del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un vehículo líquido adecuado por ejemplo un disolvente acuoso, tal como agua, etanol o glicerina o un disolvente no acuoso tal como polietilenglicol

o un aceite. La formulación puede también contener un agente de suspensión, preservativos, saborizantes o agentes colorantes.

Una composición en la forma sólida de una tableta se puede preparar usando cualesquier vehículos farmacéuticos usados rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluye el estearato de magnesio, el almidón, la lactosa, la sacarosa, la celulosa, etc.

Una composición en la forma sólida de una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación de rutina. Por ejemplo, gránulos que contienen el ingrediente activo pueden ser preparados usando vehículos estándar y luego llenados dentro de cápsulas de gelatina dura; alternativamente, una dispersión o suspensión se puede preparar usando cualesquier vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos, o aceites y la dispersión o suspensión se llena entonces en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten de una solución o suspensión del compuesto de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente

aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un vehículo acuoso estéril o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinil pirrolidona, lecitina, aceite de araquis o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución puede ser liofilizada y entonces reconstituida con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones de la presente invención para administración nasal contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos que se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol de la presente invención típicamente comprenden una solución o suspensión fina del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un disolvente no acuoso o acuoso fisiológicamente aceptable y se presentan usualmente en cantidades únicas o de multidosis en forma estéril en un contenedor sellado, el cual tiene la forma de un cartucho o relleno para uso con un dispositivo atomizante. Alternativamente, el contenedor sellado puede ser un dispositivo de suministro unitario, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol ajustado con

-r 000101

una válvula medidora que tiene el propósito de ser desechado una vez que los contenidos del contenedor se han agotado. En donde la forma de dosificación comprende un dispensador en aerosol, este contendrá un propelente el cual puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propelente orgánico, tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificaciones de aerosol pueden también tomar la forma de un atomizador de bomba. Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos adecuados para administración bucal o sublingual incluyen tabletas, discos y pastillas, en donde el ingrediente activo es formulado con un vehículo, tal como azúcar y acacia, tragacanto, o gelatina y glicerina etc.

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

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

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

Cada unidad de dosificación de la presente invención para administración oral contiene preferiblemente entre 1 a 250 mg de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos calculados como una base libre.

Cada unidad de dosificación de la presente invención para administración parenteral contiene preferiblemente entre 0,1 a 2 mg de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales

fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos calculados como una base libre.

Los compuestos fisiológicamente aceptables de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos pueden normalmente ser administrados en una régimen dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral entre 1 mg y 500 mg, preferiblemente entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 mg y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos calculados como una base libre. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar 1 a 4 veces por día. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar adecuadamente durante un periodo de terapia continuo, por ejemplo durante una semana o más.

Métodos de Ensayo Biológico

Ensayos de ligado de receptor

1. Ligado del receptor D₃

Los ensayos de ligado se llevaron a cabo sobre receptores D₃ recombinantes de rata (expresados en células Sf9) de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Packard BioScience, BioSignal Packard Inc. Cat. No. 6110139, Technical Data Sheet) usando [³H]-espiperona (0,85 nM) como ligando y haloperidol (10 µM) para la determinación del ligado no específico.

2. Ligado del receptor D₂

El ensayo de ligado de receptor D₂ se lleva a cabo según se describe por Creese et al. (European Journal of Pharmacology 60:55-66, 1979) sobre una preparación de membrana estriatal de cerebro de rata usando [³H]-espiperona (0,6 nM) como ligando. El ligado no específico, fue determinado en la presencia de 1 µM de (+)-butaclamol.

3. Ligado del receptor Alfa-1

El estudio del ligado del receptor alfa-1 fue llevado a cabo de acuerdo con el método descrito por Greengrass y Bremmer (European Journal of Pharmacology 55:323-326, 1979) sobre una preparación de membrana cortical de cerebro de rata usando [³H]-prazosina (0,5 nM) como ligando. El ligado no específico fue determinado en la presencia de 10 µM de fentolamina.

Los datos de ligado de los receptores D₃ y D₂ y alfa-1 de compuestos seleccionados de la invención se dan en la tabal que sigue.

Compuesto	D3 IC-50 (nM)	D2 IC-50 (nM)	Alfa-1 IC-50 (nM)
1	+++	++	>200
2	++++	+	>200
4	++++	++	>200
5	++++	++	>200
6	++++	++	>200
7	+++	++	>200
8	++++	++	>200
9	++++	+++	>200
11	++++	++	>200
12	++++	++	>200
15	++++	++	>200
20	+++	++	>200

Compuesto	D3 IC-50 (nM)	D2 IC-50 (nM)	Alfa-1 IC-50 (nM)
22	++++	++	>200
23	++++	++	>200
24	++++	++	>200
29	+++	++	>200
33	++++	++	>200
35	++++	++	>200
36	++++	++	>200
38	++++	++	>200
39	++++	++	>200
40	++++	+	>200
41	++++	+	>200
42	++++	++	>200
Haloperidol	+	++	+++
Aripiprazol	+++	+++	>200
Risperidona	++	++	+++
Olanzapina	+	+	++

+: IC-50 está entre 50 y 200 nM

++: IC-50 está entre 10 y 50 nM

+++ : IC-50 está entre 1 y 10 nM

++++: IC-50 es menos de 1 nM

>200: el valor IC-50 es mayor a 200 nM

Los efectos colaterales más prominentes de la primera generación de compuestos antisicóticos (por ejemplo clorpromazina y haloperidol) son los síntomas extrapiramidales tales como seudoparkinsonismo y discinesia tardía y la hipotensión ortostática. Los primeros dos son el resultado del bloqueo masivo de los receptores D_2 en la glándula basal mientras que el último es la consecuencia del antagonismo de los receptores alfa-1.

Los compuestos en la tabla anterior son ligandos muy altamente potentes en receptores D_3 (valores IC_{50} son menores a 1 nM o entre 1 y 10 nM, respectivamente) y ligandos moderadamente a altamente potentes a los receptores D_2 de la dopamina que mostraron 5 a 200 veces de selectividad (selectividad: IC_{50} para D_2 dividido por IC_{50} para D_3) sobre los receptores D_2 . Sin embargo, el acoplamiento de la afinidad alta o muy alta de D_3 a la afinidad moderada a alta de D_2 en esta proporción particular permite preservar las acciones benéficas (por ejemplo antisicóticas) de un antagonista D_2 mientras, al mismo tiempo, impide (por el antagonismo D_3) la aparición de las consecuencias desventajosas del bloqueo del receptor D_2 masivo como los síntomas extrapiramidales o disturbios cognitivos. Por lo tanto se anticipa que no hay o se ha disminuido en gran manera los efectos adversos relacionados con los receptores

D₂ en el curso de aplicaciones terapéuticas de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los compuestos tienen una afinidad muy baja o prácticamente ninguna a los receptores alfa-1 adrenérgicos (IC-50 mayor a 200 nM para cada compuesto) y por lo tanto tienen una selectividad extremadamente alta D₃/alfa-1 (QUE varía entre varios cientos de veces a varios miles de veces). Desde la muy baja o ninguna afinidad de los compuestos a los receptores alfa-1 adrenérgicos la carencia de efectos laterales cardiovasculares es anticipada (por ejemplo hipotensión ortostática).

La invención es ilustrada adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitativos.

La estructura de todos los intermedios y productos finales fue elucidada por espectroscopia IR, RMN y MS.

Ejemplo 1

1-(2,3-diclorofenil)-[1,4]diazepina (material de partida)

2.25 g (10 mmol) de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno se disuelve en tolueno seco (50 ml), 2,3 (11 mmol) de terc-butiléster de ácido [1, 4]diazepina-1-carboxílico se agrega seguido por 0,2 g de BINAP (2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil), 85 mg de

tris (dibenzilideneacetona)dipaladio(0) y 1,2 g (12 mmol) de terc-butoxido de sodio. La mezcla de reacción se pone bajo reflujo ocho horas y se filtra. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora en vacío. El residuo se purifica por cromatografía y desprotegido a 10° C usando 20 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gaseoso, el precipitado se filtra y dando 2,1 g (producción: 75%) de sal de clorhidrato del compuesto titulado, fusión a 182-3° C.

Ejemplo 2

Terc-butiléster de ácido trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-hexahidro-[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-carbámico (intermedio)

0.7 g (2,5 mmol) de clorhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)-[1,4]diazepina y 0,6 g (2,5 mmol) de trans-2-{1-[4-(N-terc-butiloxycarbonil)amino]ciclohexil}-acetaldehído se disuelven en dicloroetano (35 ml), 0,35 ml (2,5 mmol) de trietilamina se agrega, entonces 0,79 g (3,7 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio se agrega por porciones y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, luego se agrega 20 % de una solución de carbonato de potasio en agua (20 ml). La capa orgánica se separa, se lava y se evapora hasta el secado en vacío. El precipitado se

recristaliza a partir de acetonitrilo para dar el compuesto titulado 1,0 g (producción: 85,8%), punto de fusión: 95-8° C.

Ejemplo 3 .

Trans-4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-hexahidro-[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (intermedio)

0,93 g (2,1 mmol) de terc-butiléster de ácido trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-hexahidro-[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-carbámico fue desprotegido a 10° C usando 15 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gaseoso, después de 4 horas el precipitado se filtró dando 0,91 g (producción : 98 %) de sal de clorhidrato del compuesto titulado, punto de fusión a 260-6° C.

Método A

Trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (compuesto 1)

1,39 g (3 mmol) de triclorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina se suspende en diclorometano (100 ml), se agrega trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) seguido por 0,30 ml (3,3 mmol) de N,N-

dimetilcarbamoilcloruro. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente, se filtra. El filtrado se lava con agua (2 x 20 ml), se seca y se evapora en vacío. La recristalización a partir de metanol da el compuesto titulado (0,83 g, 65 %), fusión a 212-4° C.

Método B

Trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea (compuesto 2)

0,56 g (1,2 mmol) de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina se disuelve en diclorometano seco (20 ml), se agrega etilisocianato (0,1 ml, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se remueve en vacío. El residuo se agita con agua, el precipitado se filtra para dar el compuesto titulado (0,33 g, 65 %). Punto de fusión: 235-8° C.

Método C

Trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (compuesto 1)

0,56 g (1,2 mmol) de triclorhidrato de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina se suspende en diclorometano seco (50 ml), se agrega trietilamina 0,77 ml, 6 mmol) y 0,13 g (0.44 mmol) de trifosgen se disuelve en diclorometano dejándolo gotear. Después de agitarlo 1 hora a temperatura ambiente se agrega clorhidrato de dimetilamina (0,49 g, 6 mmol) seguido por trietilamina (0,84 ml, 6 mmol) y la agitación se sigue durante 20 horas. La muestra se filtra, el filtrado se lava con agua, se seca y se evapora en vacío. La recristalización del producto a partir de metanol da el compuesto titulado (0,27 g, 52%). Punto de fusión: 212-4° C.

Aplicando uno de los anteriores procedimientos se prepararon los siguientes compuestos:

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-urea (compuesto 3), punto de fusión: 210-4°C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-propil-urea (compuesto 4), punto de fusión: 218-20° C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-isopropil-urea (compuesto 5), punto de fusión: 227-30° C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea (compuesto 6), punto de fusión: 115-8° C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (compuesto 7), punto de fusión: 168-72° C;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidina-1-carboxamida (compuesto 8), punto de fusión: 201-3° C;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidina-1-carboxamida (compuesto 9);

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dietil-urea (compuesto 10), punto de fusión: 171-3° C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-3-metil-urea (compuesto 11), punto de fusión: 195-8° C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-3-propil-urea (compuesto 12), punto de fusión: 137-9° C;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea (compuesto 13), punto de fusión: 215-7° C;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-piperazina-1-carboxamida (compuesto 14), punto de fusión: 293-6° C;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-metil-piperazina-1-carboxamida (compuesto 15), punto de fusión: 166-8° C;

trans-N-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-morfolina-4-carboxamida (compuesto 16), punto de fusión: 201-3° C;

trans-N-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-piperidina-1-carboxamida (compuesto 17), punto de fusión: 188-90° C;

trans-N-(4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxamida (compuesto 18), punto de fusión: 178-80° C.

Síntesis paralela automatizada (procedimiento general)

0,1 mmol de trans-4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina se disuelve en 1 ml de diclorometano, y se agrega 0,1 mmol del isocianato apropiado o del compuesto de isotiocianato. La mezcla se agita vigorosamente durante 12 horas. El disolvente se evapora en vacío. Se agrega 1 ml de n-hexano al sólido restante y la mezcla se agita vigorosamente durante 20 minutos. El disolvente se decanta del residuo sólido, y el sólido se seca en vacío. Aplicando los procedimientos anteriores los siguientes compuestos se preparan:

Compuesto	Peso en moles	K ¹	Pureza (% de área HPLC)	Iupac
19	505,49	5,768	99,4	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-urea
20	505,49	5,807	95,59	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(3-metoxi-fenil)-urea
21	439,43	4,816	96,25	trans-1-Alil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
22	535,52	5,901	99,52	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2, 4-dimetoxi-fenil)-urea
23	519,52	6,092	98,37	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-etoxi-fenil)-urea
24	455,48	6,123	95,02	trans-1-Butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
25	559,46	6,619	94,62	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea
26	533,59	6,324	99,43	trans-1-Adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea

Compuesto	Peso en moles	K ¹	Pureza (% de área HPLC)	Iupac
27	521,56	5,976	88,03	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea
28	551,56	6,441	85,42	trans-1-Bifenil-2-il-3-(4-(2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil)-urea
29	513,51	5,354	99,3	metil éster de ácido de trans-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-3-metil-butírico
30	533,50	6,161	96,32	metil éster de ácido de trans-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-benzoico
31	500,48	5,704	93,41	trans-1-(3-Ciano-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
32	565,55	5,694	93,74	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea
33	481,51	5,591	99	trans-1-Ciclohexil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
34	441,45	5,121	96,93	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-

Compuesto	Peso en moles	K ¹	Pureza (% de área HPLC)	Iupac
				ciclohexil-3-propil-urea
35	491,53	5,689	98,53	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-tiourea
36	549,65	6,852	95,94	trans-1-Adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
37	487,50	9,951	99	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etoxicarbonil-tiourea
38	471,54	5,634	97,03	trans-1-terc-Butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
39	505,56	5,909	99	trans-1-Benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
40	521,56	5,77	94,24	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-tiourea
41	471,54	5,786	99	trans-1-Butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
42	457,51	5,387	96,79	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-propil-tiourea

Compuesto	Peso en moles	K ¹	Pureza (% de área HPLC)	Iupac
43	519,54	6,459	97,68	trans-1-Benzoil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
44	501,52	5,382	96,17	etil éster de ácido trans-[3-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tioureido]-acético
45	443,49	5,007	99	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etil-tiourea
46	541,59	6,401	96,26	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-naftalen-1-il-tiourea
47	455,48	5,143	94,98	trans-1-terc-Butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
48	475,47	5,481	95,69	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-urea
49	489,49	5,491	94,42	trans-1-Benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
50	505,49	5,666	90,78	trans-1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea
51	485,46	4,754	97,78	etil éster de ácido trans-[3-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-

Compuesto	Peso en moles	K'	Pureza (% de área HPLC)	Iupac
				piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-acético

El análisis LC/MS se lleva a cabo usando un sistema gradiente binario HP 1100, controlado por el software ChemStation. El detector de arreglo de diodos HP fue usado para adquirir el espectro UV en $\lambda=210$ nm. Los experimentos cromatográficos analíticos se hacen sobre Amida-C₁₆ Discovery, columna 5 cm x 4,6 mm x 5 μ m con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min para la cualificación (pureza, factor de capacidad). Todos los experimentos fueron llevados a cabo usando el espectrómetro de masa cuádruple único HP MSD equipado con una fuente de ionización por electrorociado para determinar la masa molecular.

$[k' = (t_R - t_0) / (t_0 - t_R) = \text{tiempo de retención}]$

$t_0 = \text{tiempo de retención del eluyente}]$

$k' = \text{factor de capacidad}$

El eluyente A era agua que contenía 0,1% de TFA (Sigma, Alemania), el eluyente B era 95% acetonitrilo (Merck, Alemania), que contenía 0,1% de TFA y 5% del eluyente A. La

elusión gradiente fue usada, iniciando con 100% del eluyente A y procesando a 100% del eluyente B durante un periodo de 15 minutos.

Formulaciones farmacéuticas

a) Inyección intravenosa

Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
Amortiguador	a pH cerca de 7
Disolvente/agente de complejo	a 100 ml

b) Inyección de Bolo

Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
Amortiguador	a pH cerca de 7
Co-solvente	a 5 ml

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

Solventes: típicamente agua pero también puede incluir ciclodextrinas (1 a 100 mg) y codisolventes, tales como propilenglicol, polietilenglicol y alcohol

c) Tableta

- 000122

Compuesto de fórmula (I)	1 a 40 mg
Diluyente/filtro	
(también puede incluir ciclodextrina)	50 a 250 mg
Aglomerante	5-25 mg
Desintegrante	
(también puede incluir ciclodextrina)	50 a 250 mg
Lubricante	1 a 5 mg
Ciclodextrina	1 a 100 mg
Diluyente: por ejemplo celulosa microcristalina, almidón de lactosa.	
Agglomerante: por ejemplo polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa.	
Desintegrante: por ejemplo glicolato de almidón de sodio, crospovidona.	
Lubricante: por ejemplo estearato de magnesio, fumarato de estearil de sodio.	

d) Suspensión oral

Compuesto de fórmula (I)	1 a 40 mg
Agente de suspensión	0,1 a 10 mg
Diluyente	20 a 60 mg
Preservativo	0,01 a 1,0 mg
Amortiguador	a pH cerca de 5 a 8
Codisolvente	0 a 40 mg

Saborizante 0,01 a 1,0 mg

Colorante 0,001 a 0,1 mg

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

Diluyente: por ejemplo solución de sorbitol,
típicamente agua.

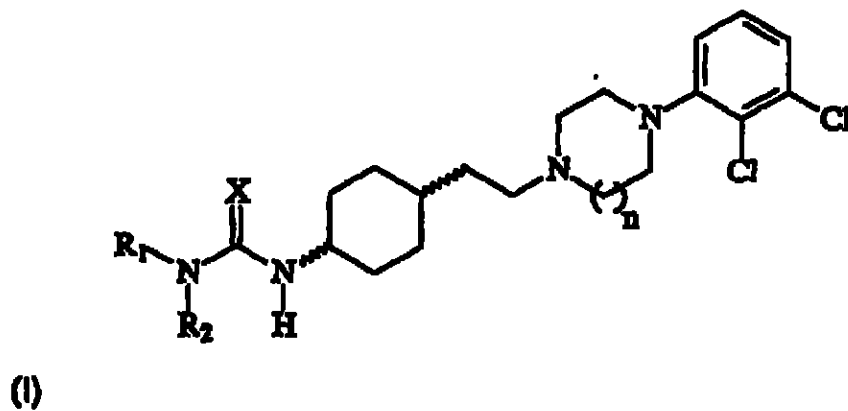
Preservativo: por ejemplo benzoato de sodio.

Amortiguador: por ejemplo citrato.

Cosolvente: por ejemplo alcohol, Polietilenglicol,
ciclodextrina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa an átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2,

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más alcoxycarbonilo C_{1-6} , arilo, o un grupo (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo saturado o insaturado opcionalmente sustituido monocíclico o bicíclico, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S, o

alqueno C_{2-7} con 1 a 3 enlaces dobles, o

un arilo mono-, bi- o tricíclico, preferiblemente fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , trifluoro alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o un grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

3. Un compuesto como se reivindicó en las reivindicaciones 1 y 2, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C_{1-6} , fenilo o un grupo (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente insaturado por alquilo C_{1-6} o anillo monocíclico hidroxilado sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alqueno C_{2-7} con 1 doble enlace, o

un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o, más alcoxi C_{1-6} , trifluoro-alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

un grupo ciclohexilo o adamantilo, o grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

4. Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo C_{1-6} , o fenilo o R_1 y R_2 forman un anillo opcionalmente mediante alquilo C_{1-6} o pirrolidina hidroxil sustituida, piperazina, piperidina o morfolino;

alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , ciano o alcanilo C_{1-6} ;

ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre;

n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

5. Un compuesto seleccionado de

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-propil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-isopropil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidina-1-carboxamida,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidina-1-carboxamida,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dietil-urea;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-3-metil-urea;

trans-1-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-3-propil-urea;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-piperazina-1-carboxamida;

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-metil-piperazina-1-carboxamida;

000130

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-morfolino-4-carboxamida;

trans-N-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-piperidina-1-carboxamida;

trans-N-{4-[2-t4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil)-3-(3-metoxi-fenil)-urea,

trans-1-alil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-etoxi-fenil)-urea,

trans-1-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea,

trans-1-adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea,

trans-1-bifenil-2-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea

metil éster de ácido *trans*-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-3-metil-butírico,

metil éster de ácido *trans*-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-benzoico,

trans-1-(3-ciano-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea,

trans-1-ciclohexil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-propil-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-tiourea,

trans-1-adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etoxicarbonil-tiourea,

trans-1-terc-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-
piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-
1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-
etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-tiourea,

trans-1-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-
1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-
etil}-ciclohexil)-3-propil-tiourea,

trans-1-benzoil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-
piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-
fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tioureido]-
acético,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-
etil}-ciclohexil)-3-etil-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-naftalen-1-il-tiourea,

trans-1-terc-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-urea,

trans-1-benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea,

etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-acético,

trans-1-(4-2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(3-metoxi-fenil)-urea,

trans-1-alil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-etoxi-fenil)-urea,

trans-1-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea,

trans-1-adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metiltio-fenil)-urea,

trans-1-bifenil-2-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

metil éster de ácido *trans*-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-3-metil-butírico,

metil éster de ácido *trans*-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-benzoico,

trans-1-(3-ciano-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea,

trans-1-ciclohexil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-tiourea,

trans-1-adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etoxicarbonil-tiourea,

trans-1-terc-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-
piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-
1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-
etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-tiourea,

trans-1-butyl-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-
1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-
etil}-ciclohexil)-3-propil-tiourea,

trans-1-benzoil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-
piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,

etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-
fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tioureido]-
acético,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-
etil}-ciclohexil)-3-etil-tiourea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-naftalen-1-il-tiourea,

trans-1-terc-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-urea,

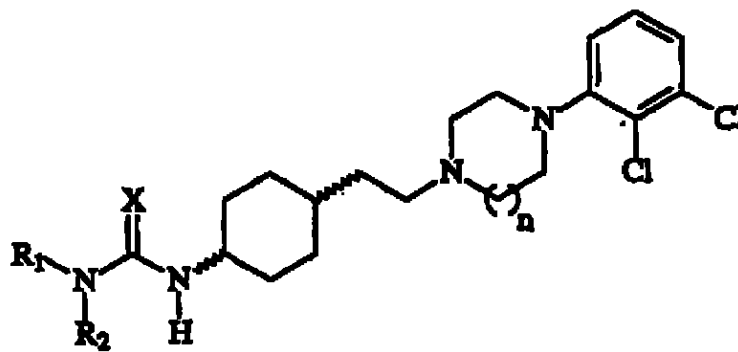
trans-1-benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,

trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea,

etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-acético,

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

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



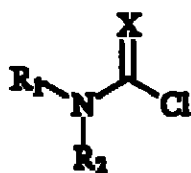
(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

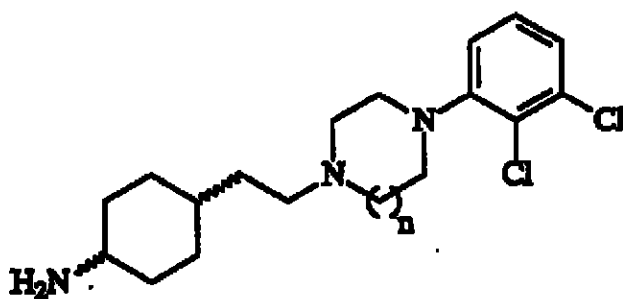
n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos, que comprenden:

- a) al formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):



(II)

en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



(III)

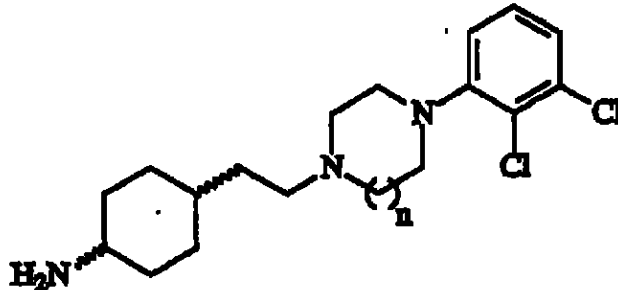
en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado de iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

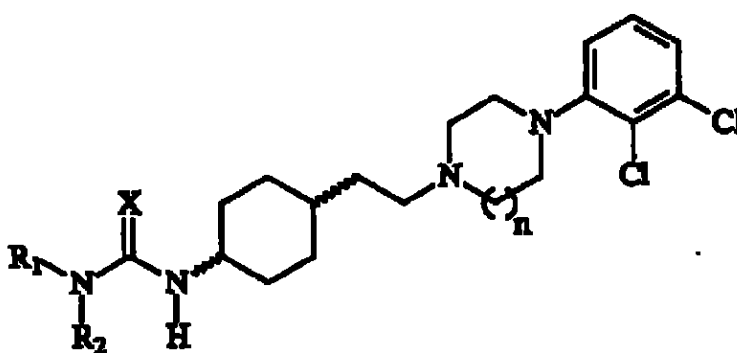
en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, isómeros *cis*- y/o *trans*- de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

y opcionalmente de manera posterior formar sales y/o hidratos y/o solvatos.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 para preparar un compuesto de la fórmula general (I):



(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno,

o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada y opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C_{1-6} , arilo, o un grupo (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo saturado o insaturado opcionalmente monocíclico o bicíclico sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S, o

alqueno C_{2-7} con 1 a 3 enlaces dobles, o

un arilo mono-, bi- o tricíclico, preferiblemente fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , trifluoro alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

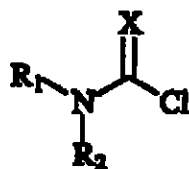
un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o

grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

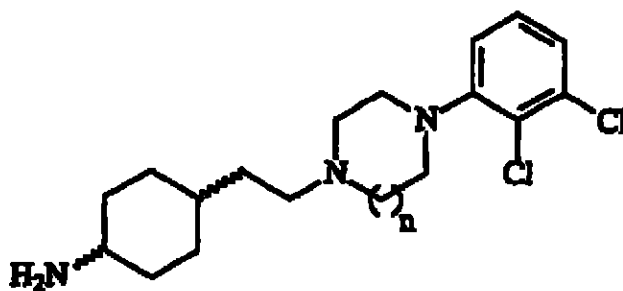
n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos, que comprenden:

a) al formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):



(II)

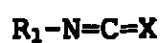
en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



(III)

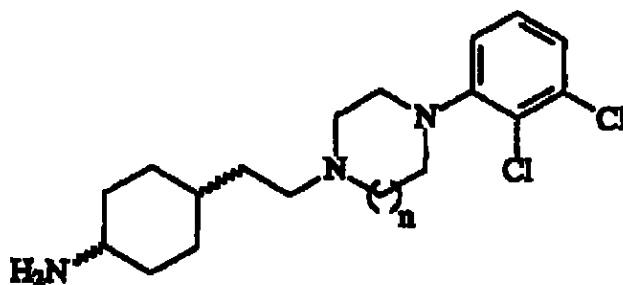
en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

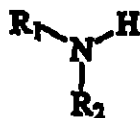
en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

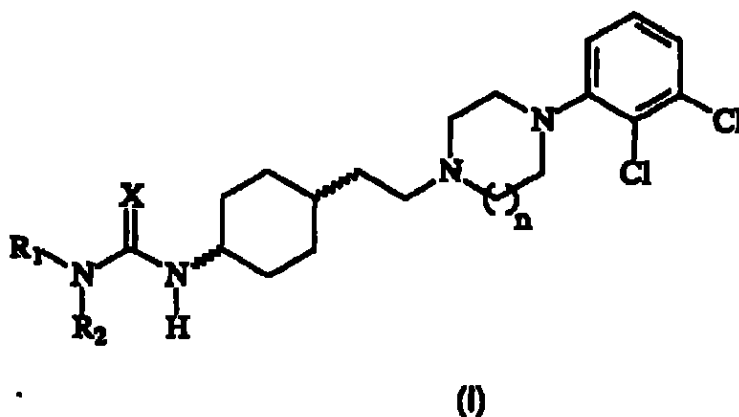
en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o isómeros *cis* y/o *trans* de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

y opcionalmente formar posteriormente sales y/o hidratos y/o solvatos.

8. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7 para preparar un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno,

o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada y opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C_{1-6} , fenilo o un grupo (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente insaturado mediante alquilo C_{1-6} o anillo monocíclico hidroxí sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alquenilo C₂₋₇ con 1 doble enlace, o

grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

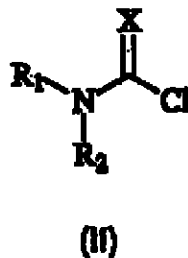
un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

grupo benzoilo;

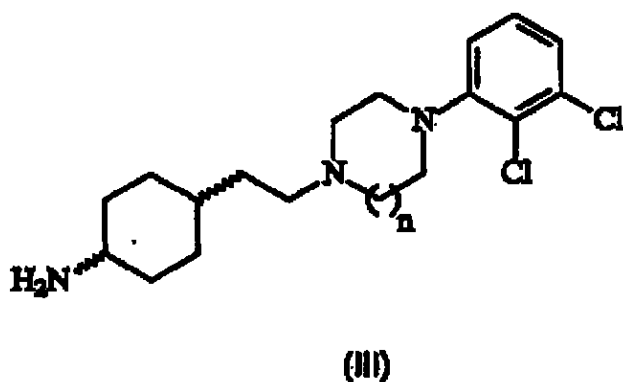
X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos, que comprenden:

a) al formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):

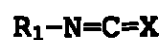


en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



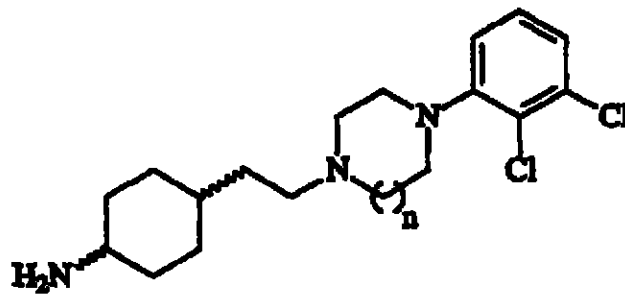
en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

en donde R₁ y R₂ son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

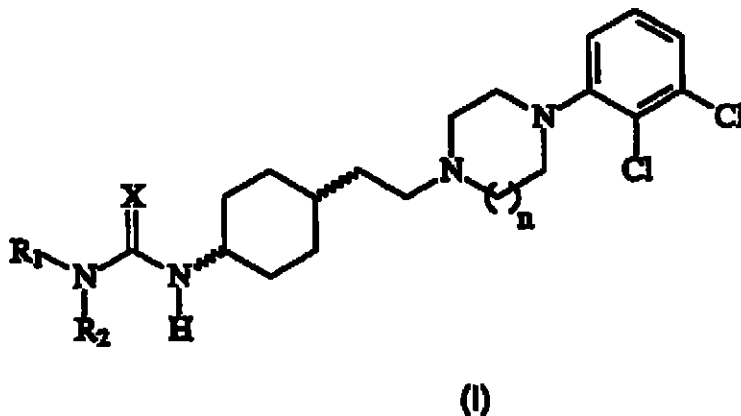
interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R₁, R₂, X y n son como se definió para el compuesto (I) a un

compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o isómeros *cis* y/o *trans* de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

y opcionalmente formar posteriormente sales y/o hidratos y/o solvatos.

9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7 para preparar un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno,

o

alquilo C₁₋₆ con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituida con alcoxycarbonilo C₁₋₆, o fenilo o R₁ y R₂ forman un anillo opcionalmente mediante alquilo C₁₋₆ o pirrolidina hidroxí sustituida, piperazina, piperidina o morfolino;

alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, ciano o alcanilo C₁₋₆;

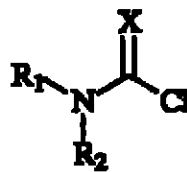
ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre;

n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos, que comprenden:

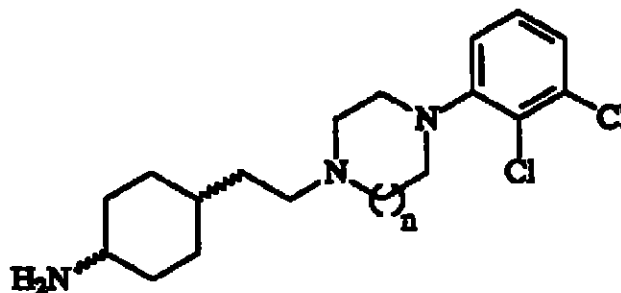
a) al formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):

000153



(II)

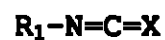
en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



(III)

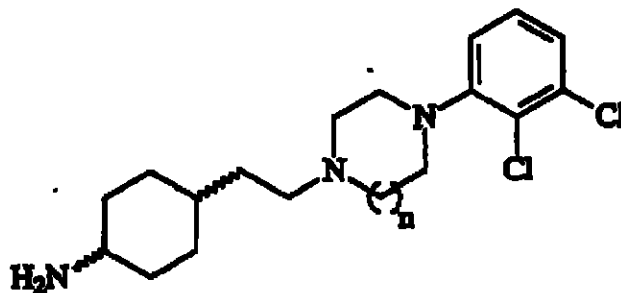
en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

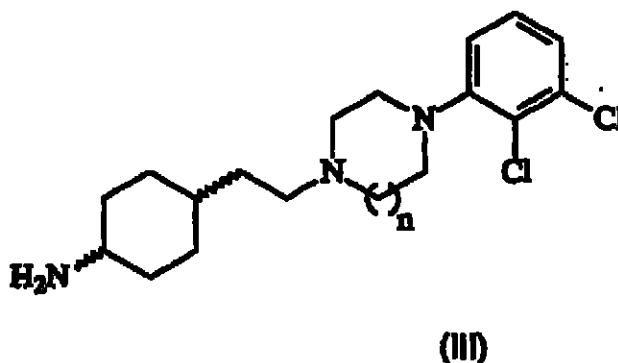
en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o isómeros *cis* y/o *trans* de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

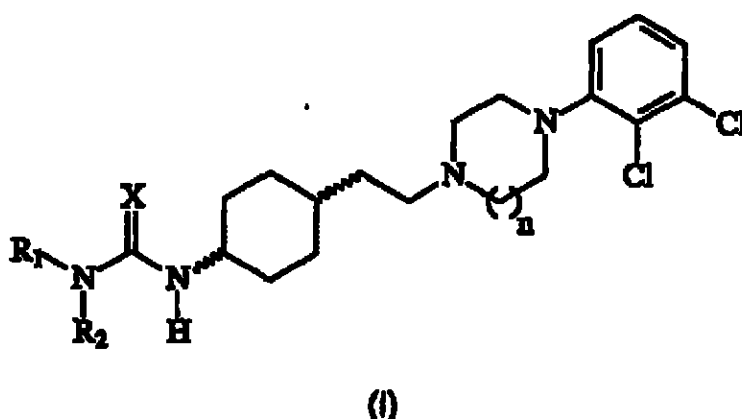
y opcionalmente formar posteriormente sales y/o hidratos y/o solvatos.

10. Una amina de fórmula (III):



en donde n es 2, y/o formas protegidas de estos y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

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



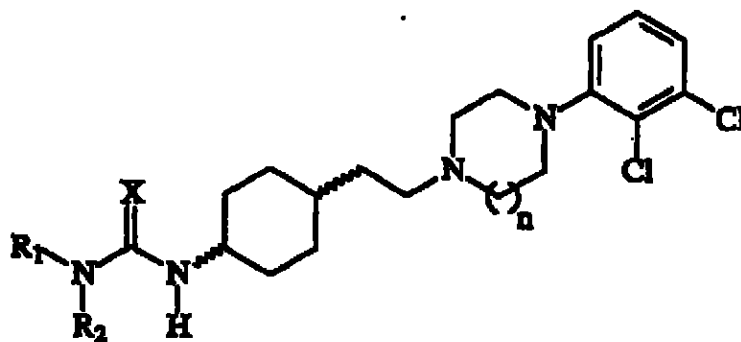
en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales

fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

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



(I)

como se reivindicó en la reivindicación 11, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C_{1-6} , arilo, o un grupo (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico, que puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S, o

alquenilo C₂₋₇ con 1 a 3 enlaces dobles, o un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

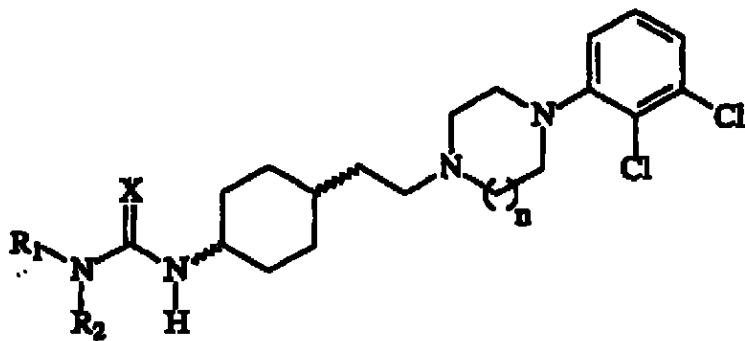
un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o

grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

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



(I)

como se reivindicó en las reivindicaciones 11 y 12, en
donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno,
o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente
sustituido con uno o más alcóxicarbonilo C_{1-6} , fenilo
o un grupo (alcóxicarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y
 R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo
de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente
insaturado por alquilo C_{1-6} o un anillo monocíclico
hidroxi sustituido, que puede contener heteroátomos
adicionales seleccionados de O o N, o

alqueno C_{2-7} con un doble enlace, o

grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno
o más alcoxi C_{1-6} , trifluoro alcoxi C_{1-6} ,

alcoxicarbonilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

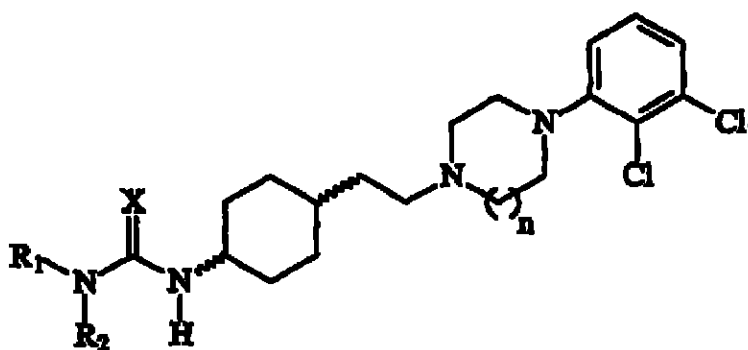
un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

un grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

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



(I)

Como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo C_{1-6} , o fenilo o R_1 y R_2 forman un anillo opcionalmente mediante alquilo C_{1-6} o pirrolidina hidroxí sustituida, piperazina, piperidina o morfolino;

alilo;

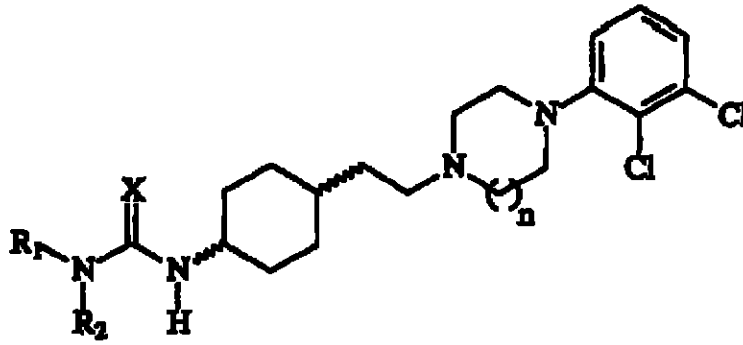
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , ciano o alcanolio C_{1-6} ;

ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre;

n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I)



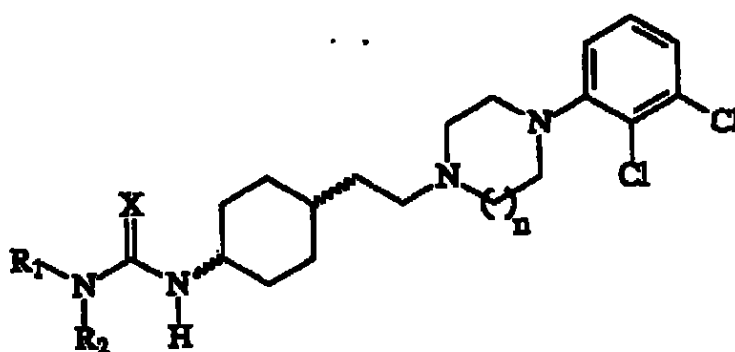
(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa an átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina.

16. El uso de un compuesto de fórmula (I)



(I)

como se reivindicó en la reivindicación 15, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , arilo, o (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S, o

alqueno C_{2-7} con 1 a 3 enlaces dobles, o

un arilo mono-, bi- o tricíclico, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , trifluoro-alcoxi

C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo,
alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

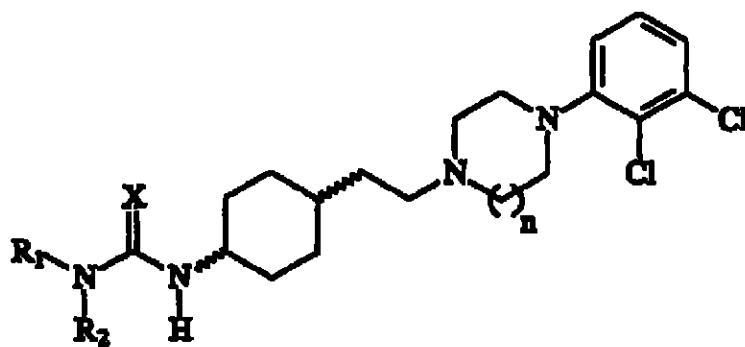
un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico
opcionalmente sustituido, o

un grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o
estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales
fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos
de estos en la fabricación de un medicamento para el
tratamiento y/o prevención de una condición que
requiere modulación de receptor(es) de dopamina.

17. El uso de un compuesto de fórmula (I)



(I)

como se reivindicó en las reivindicaciones 15 y 16, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , fenilo o (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente insaturado mediante alquilo C_{1-6} o un anillo monocíclico hidroxí sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alqueno C_{2-7} con 1 doble enlace, o

Un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , trifluoro alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

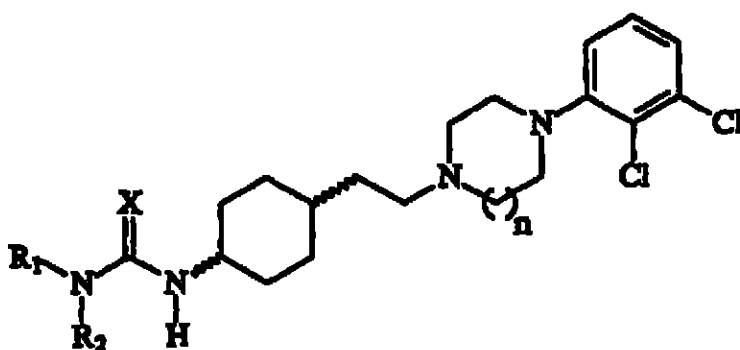
Un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

Un grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina.

18. El uso de un compuesto de fórmula (I)



(I)

como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo C_{1-6} , o fenilo o R_1 y R_2 forman un anillo opcionalmente mediante alquilo C_{1-6} o

pirrolidina hidroxí sustituida, piperazina,
piperidina o morfolino;

alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆,
ciano o alcanóilo C₁₋₆;

ciclohexilo;

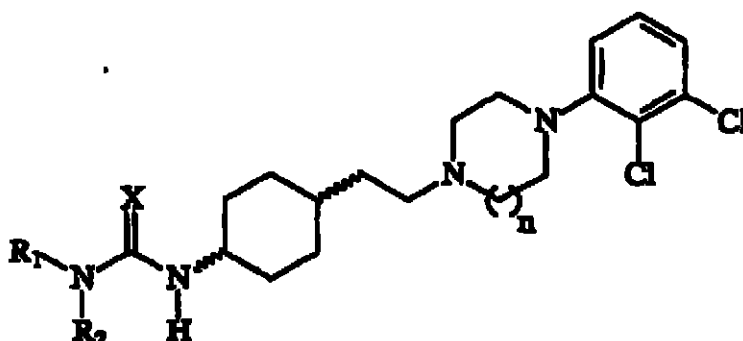
X representa oxígeno o azufre;

n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o
diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables
y/o hidratos y/o solvatos de estos en la fabricación
de un medicamento para el tratamiento y/o prevención
de una condición que requiere modulación de
receptor(es) de dopamina.

19. El uso de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 15 a 18, en donde el receptor de
dopamina es un receptor de dopamina D3 y/o D2.

20. Un método para tratar y/o prevenir una condición
que requiere modulación de receptor(es) de dopamina

que comprende administrar a un sujeto necesitado de estos una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



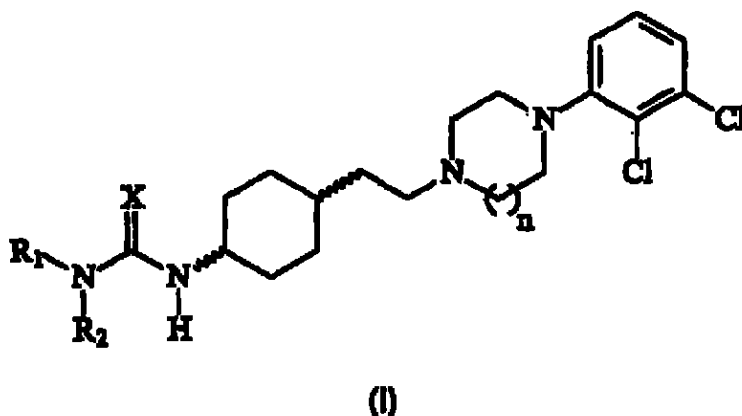
(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos.

21. Un método para tratar y/o prevenir una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina que comprende administrar a un sujeto necesitado de estos una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



como se reivindicó en la reivindicación 20, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , arilo, o (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico, que puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S, o

alqueno C_{2-7} con 1 a 3 enlaces dobles, o

Un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

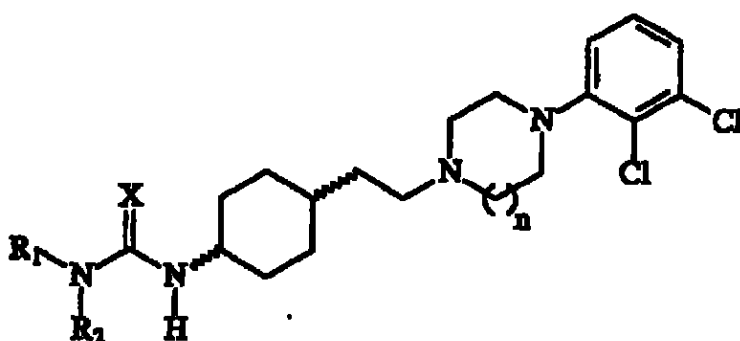
un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o

un grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos.

22. Un método para tratar y/o prevenir una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina que comprende administrar a un sujeto necesitado de estos una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



(I)

como se reivindicó en las reivindicaciones 20 y 21, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , fenilo o (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , R_1 y R_2 pueden opcionalmente formar un anillo heterocíclico, que puede ser opcionalmente insaturado mediante alquilo C_{1-6} o un anillo monocíclico hidroxí sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alquénilo C_{2-7} con 1 doble enlace, o

un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , trifluoro alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

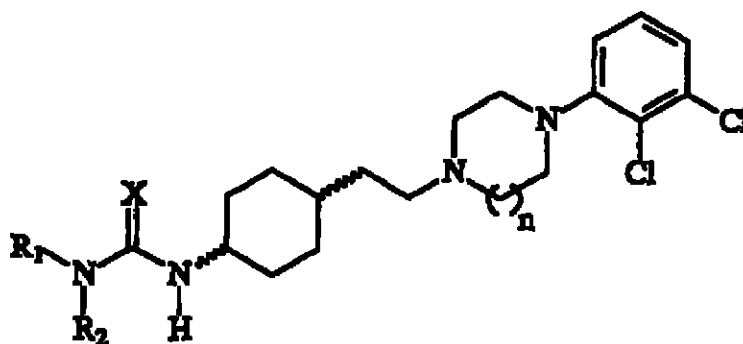
un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

un grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos.

23. Un método para tratar y/o prevenir una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina que comprende administrar a un sujeto necesitado de estos una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



(I)

Como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo C_{1-6} , o fenilo o R_1 y R_2 forman un anillo opcionalmente mediante alquilo C_{1-6} o pirrolidina hidroxí sustituida, piperazina, piperidina o morfolino;

alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , ciano o alcanilo C_{1-6} ;

ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre; n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos.

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde el receptor de dopamina es un receptor de dopamina D3 y/o D2.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con nuevos ligandos preferidos del subtipo de receptor D₃ y D₂ de la dopamina de fórmula (I): en donde R₁ y R₂ representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente; X representa un átomo de oxígeno o azufre; n es un entero que va de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o esteroisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, a los procesos para producirlos, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en terapia y/o prevención de una condición que requiere la modulación de los receptores

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

International application No.

PCT/HU2004/000056

AD SECTION I:

1. On page 16 the amendment made to the D2 IC-50 binding data of compound 2 finds no basis in the disclosure of the application as filed, a similar objection arises for the added data on pages 16 and 17 of compounds 21, 31, 32, 44, 45 and 47-51, accordingly, these amendments are not considered to meet the requirements of Rule 70.2(c) PCT.

AD SECTION III:

1. For the assessment of the present claims 20-23 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 20-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article — 34(4)(a)(i) PCT).

AD SECTION V:

1. The following documents are referred to in this communication:
D1: WO 03/029233 A (KESERU GYOERGY MIKLOS ; KISS BELA (HU); LASZY JUDIT (HU); VAGO ISTVAN) 10 April 2003 (2003-04-10)
D2: GLASE S. A. ET AL: "4-Bromo-1-methoxy-N-[2-(4-aryl-1-piperazinyl)ethyl]-2-naphthalenecarboxamides: Selective Dopamine D3 Receptor Partial Agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 12, 18 June 1996 (1996-06-18), pages 1361-1366, XP004134841 ISSN: 0960-894X

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

International application No.

PCT/HU2004/000056

2. Having regard to this prior art the subject-matter claimed appears to be novel, vis-à-vis D1, which discloses the structurally closest prior art compounds on account of the (thio)urea group.
Accordingly, claims 1-24 appear to meet the requirements of Article 33(2) PCT.
3. Closest prior art comprises the sulfonamide derivatives disclosed in D1, which possess similar, i.e. D3 receptor antagonistic activities, cf page 12, lines 18/19 and page 13, lines 6-10.
The problem to be solved was to provide further compounds useful as D3/D2 antagonists with D3 preference.
Although, the Applicant has shown these properties on pages 16/17 of the description, it is considered that the skilled person, being aware of both the structural and the pharmacological profile of the cited prior art would have expected similar properties from the compounds claimed.
However, with letter dated 09.02.05 the Applicant has submitted comparative data showing that the (thio)urea compounds of the present application possess substantial and unexpected advantages vis-à-vis the sulfonamide derivatives disclosed in D1 in a higher antipsychotic potency (shown in the apomorphine-induced climbing assay), potent cognitive enhancer activity (shown in the scopolamine-induced amnesia test), safer drug interaction liability and higher therapeutic index.
Having regard to the above an inventive step as required by Article 33(3) PCT can be acknowledged for the subject-matter according to claims 1-24, since the skilled person could not have expected that the modifications made on the present compounds are associated with significant improvements as demonstrated by the Applicant.
4. No objections with regard to Article 33(4) PCT arise for claims 1-19 and 24, however, see Section III above.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional
No. PCT/HU2004/000056

AD SECCIÓN I:

1. En la página 16 la corrección hecha a los datos de unión IC-50 D2 del compuesto 2 no encuentra base en la descripción de la solicitud como se registró, una objeción similar se presenta para los datos agregados en las páginas 16 y 17 de los compuestos 21, 31, 32, 44, 45 y 47-51, de acuerdo con esto, no se considera que estas correcciones cumplan con los requerimientos de la Regla 70.2(c) PCT.

AD SECCIÓN III:

1. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 20-23 sobre la pregunta si ellas son aplicables industrialmente, no existe criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La Patentabilidad también puede ser dependiente luego de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un

compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal un compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 20-23 se relacionan con la materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará concepto con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

AD SECCIÓN V:

1. Los siguientes documentos se refieren a en esta comunicación:

D1: WO 03/029233 A (KESERU GYOERGY MIKLOS; KISS BELA (HU); LASZY JUDIT (HU); VAGO ISTVAN)
Abril 10 de 2003 (2003-04-10)

D2: GLASE S.A. ET AL: "4-Bromo-1-metoxi-N-[2-(4-aril-1-piperazinil)etil]-2-naftaleno

carboxamidas: Selective Dopamine D3 Receptor Partial Agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 12, Junio 18 de 1996 (1996-06-18), páginas 1361-1366, XP004134841 ISSN: 0960-894X

2. Con respecto a esta técnica anterior la materia objeto reivindicada parece ser novedosa, vis-à-vis D1, que describe los compuestos de la técnica anterior estructuralmente más cercanos en la cuenta del grupo (tio)urea.

De acuerdo con esto, las reivindicaciones 1-24 parecen cumplir con los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

3. La técnica anterior más cercana comprende los derivados de sulfonamida descritos en D1, que poseen similar, es decir actividades antagonísticas del receptor D3, cf página 12, líneas 18/19 y página 13, líneas 6-10.

El problema a ser resuelto fue suministrar compuestos adicionales útiles como antagonistas D3/D2 con preferencia D3.

Aunque, el Solicitante ha mostrado estas propiedades en las páginas 16/17 de la descripción, se considera que la persona experta, está enterada de ambos perfiles farmacológicos y estructurales de la técnica anterior citada que pudiera tener propiedades similares esperadas de los compuestos reivindicados.

Sin embargo, con la carta fechada en 09.02.05 el Solicitante ha presentado datos comparativos que muestran que los compuestos de (tio)urea de la presente solicitud poseen ventajas sustanciales e inesperadas vis-à-vis de los derivados de sulfonamida descritos en D1 en una potencia antisicótica mayor (mostrada en el ensayo ascendente inducido por apomorfina), actividad mejoradora cognitiva potente (mostrada en el ensayo de amnesia inducida por escopolamina), confiabilidad de interacción de droga más segura y mayor índice terapéutico.

Con respecto al nivel inventivo anterior según se requiere por el Artículo 33(3) PCT se puede reconocer para la materia objeto de acuerdo con las reivindicaciones 1-24, en razón a que la persona experta no puede haber esperado que las

modificaciones hechas sobre los presentes compuestos se asocien con mejoras significativas según lo demuestra el Solicitante.

4. No hay objeciones con respecto al Artículo 33(4) PCT presentadas para las reivindicaciones 1-19 y 24, sin embargo, ver la Sección III anterior.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.
/HU2004/000056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D243/08 C07D295/12 C07D295/14 C07D401/12 A61K31/495 A61P25/00		
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS 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 03/029233 A (KESERU GYÖRGEY MIKLÓS ; KISS BELA (HU); LASZY JUDIT (HU); VAGÓ ISTVÁN) 10 April 2003 (2003-04-10) page 12, lines 18-19, page 13, lines 6-10, Examples; claims 1-3.7-11	1-24
A	GLASE S A ET AL: "4-bromo-1-methoxy-N-'2-(4-aryl-1-piperazinyl)ethyl-2-naphthalenecarb oxamide s: selective dopamine D3 receptor partial agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 12, 18 June 1996 (1996-06-18), pages 1361-1366, XP004134841 ISSN: 0960-894X page 1361; tables 1,3; compound 11	1-24
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 principles 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		Date of mailing of the international search report
2 November 2004		09/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 8016 Patankön 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 eps nl, Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer vanVoorst tot Voorst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/HU2004/000056**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
.../HU2004/000056

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03029233	A	10-04-2003	HU 0103988 A2	28-05-2003
			EP 1438302 A1	21-07-2004
			WO 03029233 A1	10-04-2003

AMENDED CLAIMS

a mono-, bi- or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, trifluoro C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or

an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or
 5 aroyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

10

3. A compound as claimed in claims 1 and 2,

wherein

R₁ and R₂ represent independently
 hydrogen, or

15

C₁₋₆ alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one
 or more C₁₋₆ alkoxy carbonyl, phenyl or (C₁₋₆ alkoxy carbonyl)-C₁₋₆ alkyl group or
 R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which
 may be saturated optionally by C₁₋₆ alkyl or hydroxy substituted monocyclic
 ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

20

C₂₋₇ alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C₁₋₆
 alkoxy, trifluoro-C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ alkanoyl, aryl, C₁₋₆
 alkylthio, halogen or cyano; or

cyclohexyl or adamantyl group, or

25

benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

30

4. A compound as claimed in any of claims 1 to 3,

wherein

R₁ and R₂ represent independently
 hydrogen, or

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

C₁₋₆ alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, or phenyl or R₁ and R₂ form with the adjacent nitrogen atom an optionally by C₁₋₆ alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, cyano or C₁₋₆ alkanoyl;

cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

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

5. A compound selected from

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-methyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-propyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-isopropyl-urea,

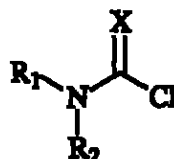
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-pyrrolidine-1-carboxamide,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-hexahydro[1,4]diazepin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-pyrrolidine-1-carboxamide,

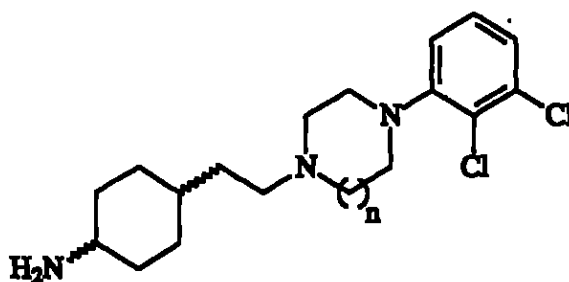
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-diethyl-urea;



(II)

wherein R_1 , R_2 and X is as described above for the formula (I);

5 and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),

or derivatives thereof, or

10

b) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula

(IV):



(IV)

15

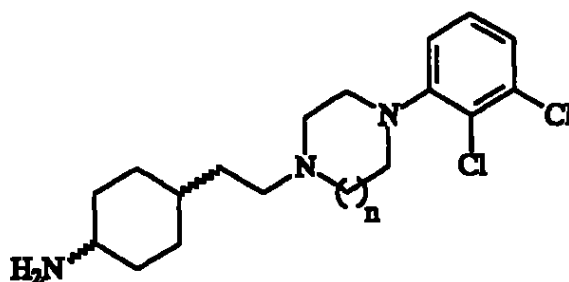
wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I),

and an amine of formula (III):

WO 2005/012266

62

PCT/HU2004/000056



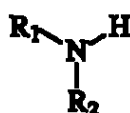
(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),

or derivatives thereof, or

5

c) transforming in situ an amine of formula (III) to iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



(V)

10 wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),

or derivatives thereof, and

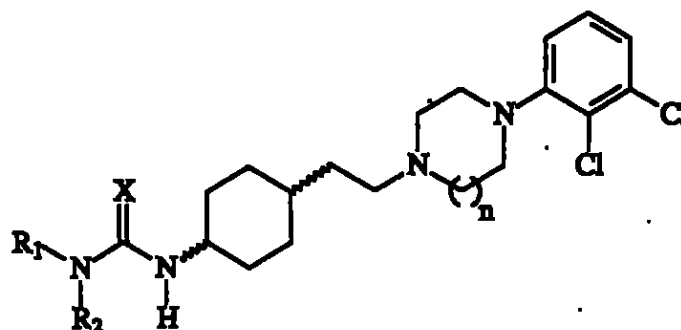
interconverting one compound (I) obtained by any of method a) to c), wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) to a different compound of formula (I) wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I);

15 where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or *cis*- and/or *trans*- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined defined for compound (I) by conventional methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates.

20

7. A process according to claim 6 for preparing a compound of the general formula (I):



(I)

wherein

R_1 and R_2 represent independently
hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain and optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, aryl, or $(C_{1-8}$ alkoxy, carbonyl)- C_{1-8} alkyl group, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C_{2-7} alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, trifluoro C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy, carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8} alkylthio, halogen or cyano, or

an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or aryl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

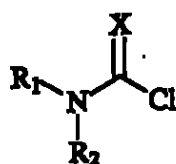
and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

a) by forming an amide bond between a (thio)carbamoylchloride of formula (II):

WO 2005/012266

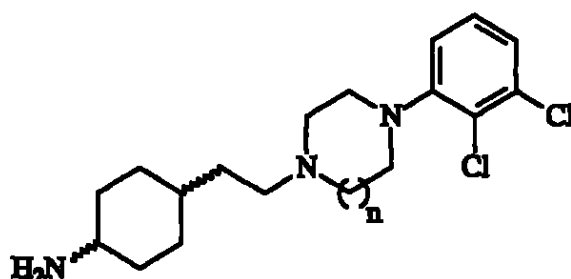
64

PCT/HU2004/000056



(II)

wherein R_1 , R_2 and X is as described above for the formula (I);
and an amine of formula (III):

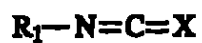


(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

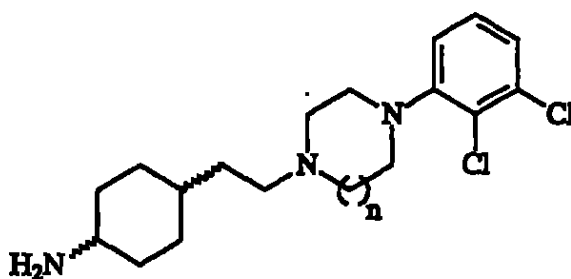
b) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula

10 (IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I),
and an amine of formula (III):



(III)

15

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

c) transforming in situ an amine of formula (III) to iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



(V)

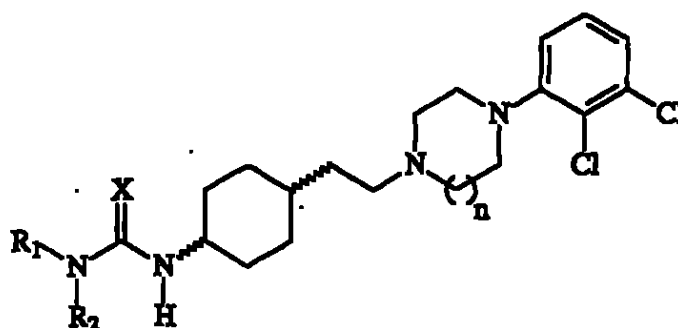
wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, and

Interconverting one compound (I) obtained by any of method a) to c), wherein
10 R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) to a different compound of formula (I)
wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I);

where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or
cis- and/or *trans*- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto
wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined defined for compound (I) by conventional
15 methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates.

8. A process according to claims 6 and 7 for preparing a
compound of the general formula (I):



(I)

wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C₁₋₈ alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, phenyl or (C₁₋₈ alkoxy, carbonyl)-C₁₋₈ alkyl group or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated optionally by C₁₋₈ alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

C₂₋₇ alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, trifluoro-C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, C₁₋₈ alkanoyl, aryl, C₁₋₈ alkylthio, halogen or cyano, or

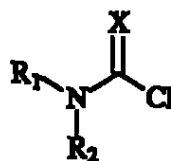
cyclohexyl or adamantyl group, or

benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2, and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

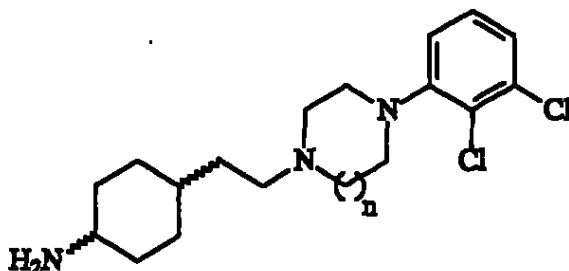
a) by forming an amide bond between a (thio)carbamoylchloride of formula (II):



(II)

wherein R₁, R₂ and X is as described above for the formula (I);

and an amine of formula (III):



(III)

WO 2005/012266

PCT/HU2004/000056

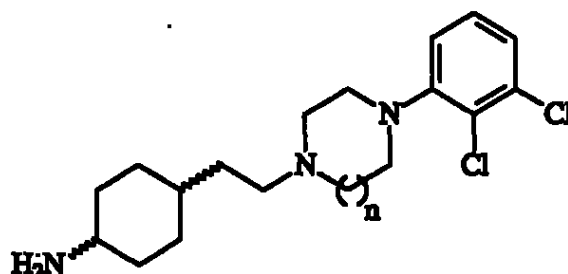
67

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
 or derivatives thereof, or
 b) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula
 (IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I),
 and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
 or derivatives thereof, or
 c) transforming in situ an amine of formula (III) to iso(thio)cyanate
 derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



(V)

wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),
 or derivatives thereof, and

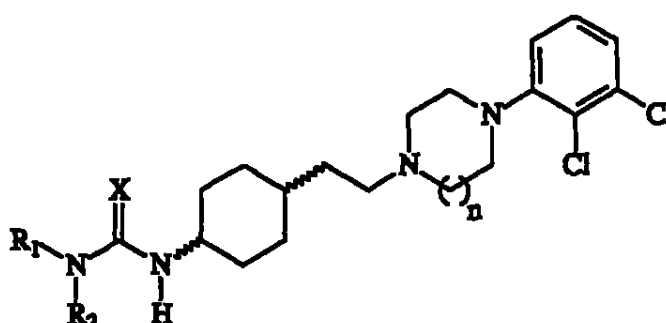
Interconverting one compound (I) obtained by any of method a) to c), wherein
 R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) to a different compound of formula (I)
 wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I);

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or *cis*- and/or *trans*- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) by conventional methods; and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates.

5

9. A process according to any of claims 6 to 8 for preparing a compound of the general formula (I):



(I)

10 wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-6} alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C_{1-6} alkoxy, carbonyl, or phenyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom an optionally by C_{1-6} alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

15

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, cyano or C_{1-6} alkanoyl;

20

cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

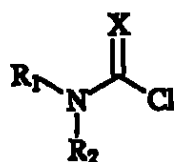
25

a) by forming an amide bond between a (thio)carbamoylchloride of formula (II):

WO 2005/012266

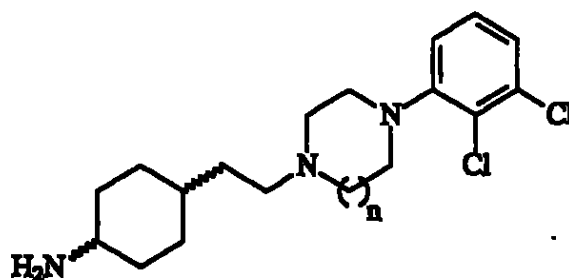
PCT/HU2004/000056

69



(II)

wherein R_1 , R_2 and X is as described above for the formula (I);
and an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

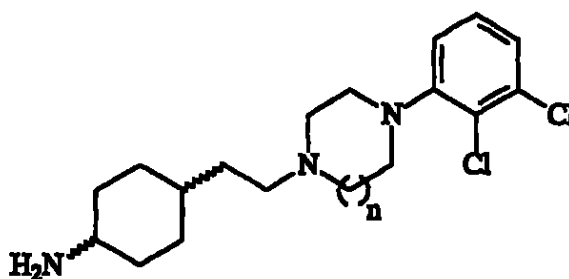
b) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula

(IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I),
and an amine of formula (III):

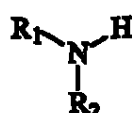


(III)

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

c) transforming in situ an amine of formula (III) to Iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



(V)

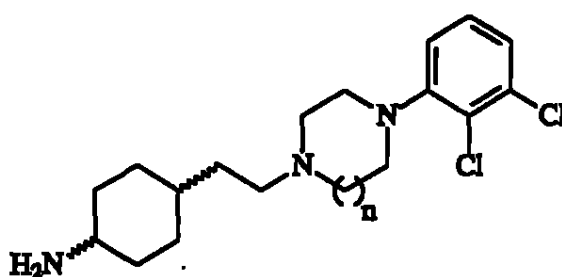
wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, and

interconverting one compound (I) obtained by any of method a) to c), wherein
10 R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I) to a different compound of formula (I)
wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined for compound (I);

where appropriate, separating the enantiomers and/or diastereomers, and/or
cis- and/or *trans*- isomers of compounds of formula (I), or intermediates thereto
wherein R_1 , R_2 , X and n are as defined defined for compound (I) by conventional
15 methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates.

10. An amine of formula (III):



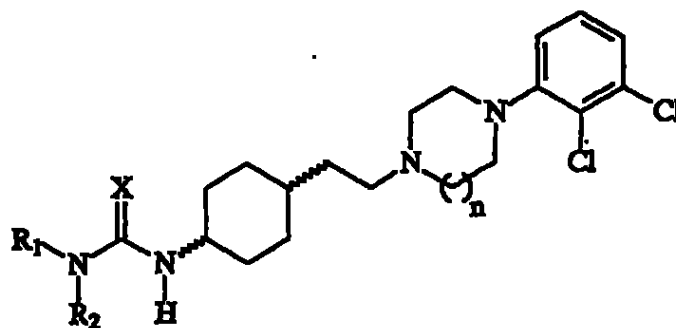
(III)

wherein

n is 2,

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

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



(I)

wherein

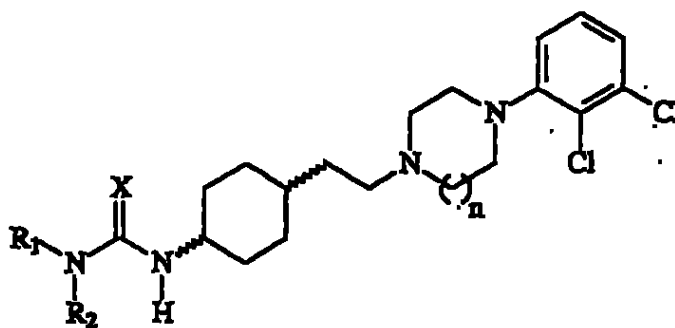
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of from 1 to 2,

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

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



(I)

as claimed in claim 11,

wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one
5 or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, aryl, or (C_{1-8} alkoxy, carbonyl)- C_{1-8} alkyl group, or

R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen, which may
be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring,
which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C_{2-7} alkenyl with 1 to 3 double bond, or

10 a mono-, bi- or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C_{1-8}
alkoxy, trifluoro- C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy, carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8}
alkylthio, halogen or cyano, or

an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or

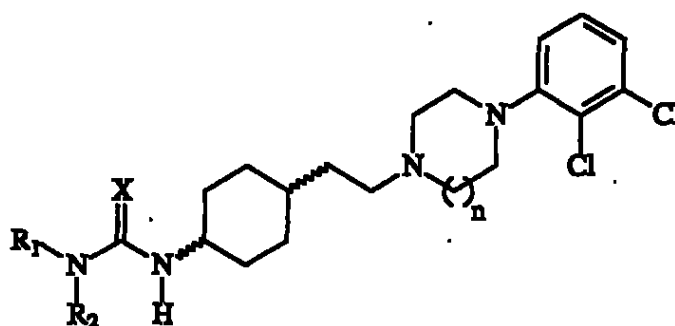
aryl group;

15 X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

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



(I)

25 as claimed in claims 11 and 12,

wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, phenyl or $(C_{1-8}$ alkoxy, carbonyl)- C_{1-8} alkyl group or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated optionally by C_{1-8} alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

C_{2-7} alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, trifluoro- C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy, carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8} alkylthio, halogen or cyano, or

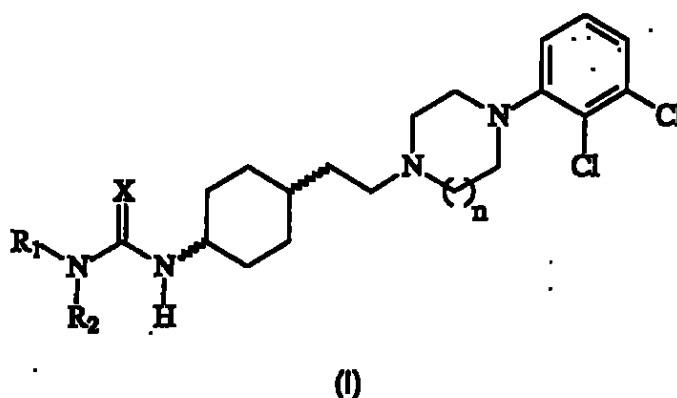
cyclohexyl or adamantyl group, or

benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2, and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof and physiologically acceptable carrier(s) therefore.

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



as claimed in any of claims 11 to 13,
wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C₁₋₈ alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, or phenyl or R₁ and R₂ form with the adjacent nitrogen atom an optionally by C₁₋₈ alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, cyano or C₁₋₈ alkanoyl;

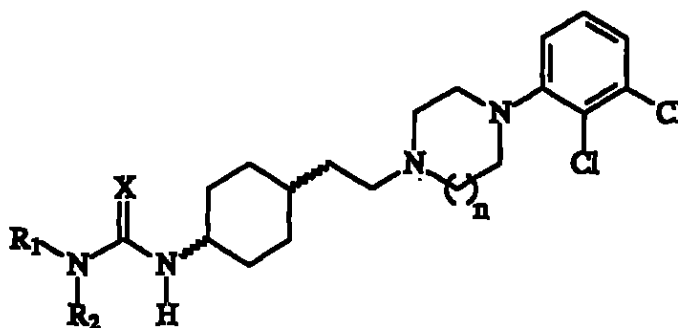
cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

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

15. The use of a compound of formula (I)



(I)

wherein

R₁ and R₂ represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

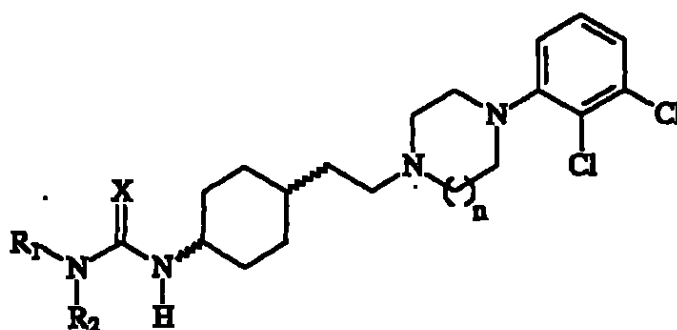
X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof in the

manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine receptor(s).

16. The use of a compound of formula (I)



(I)

as claimed in claim 15,
wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, aryl, or $(C_{1-8}$ alkoxy carbonyl)- C_{1-8} alkyl group, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C_{2-7} alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, trifluoro- C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8} alkylthio, halogen or cyano, or

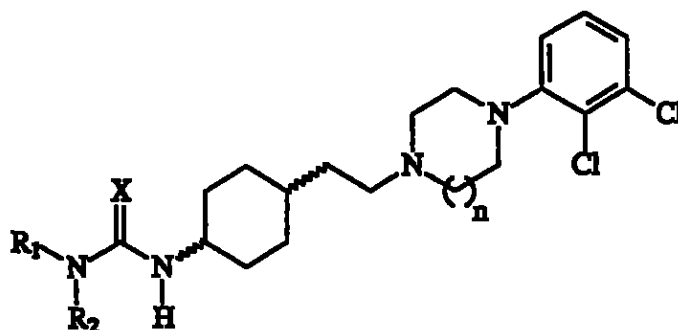
an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or aryl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

17. The use of a compound of formula (I)



(I)

as claimed in claims 15 and 16,

wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, phenyl or $(C_{1-8}$ alkoxy, carbonyl)- C_{1-8} alkyl group or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated optionally by C_{1-8} alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

C_{2-7} alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, trifluoro- C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy, carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8} alkylthio, halogen or cyano, or

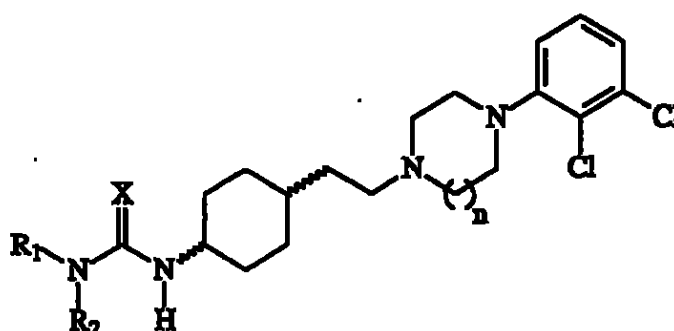
cyclohexyl or adamantyl group, or

benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2, and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine receptor(s).

18. The use of a compound of formula (I)



(I)

5 as claimed in any of claims 15 to 17,
wherein

R_1 and R_2 represent independently
hydrogen, or

10 C_{1-8} alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C_{1-8}
alkoxycarbonyl, or phenyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom
an optionally by C_{1-8} alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine,
piperidine or morpholine ring;

allyl;

15 phenyl optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, cyano or C_{1-8}
alkanoyl;

cyclohexyl;

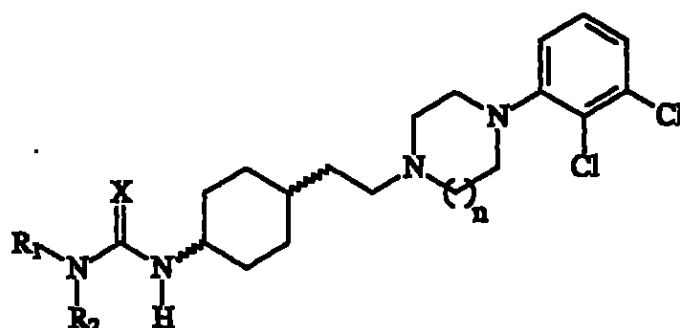
X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

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

25 19. The use according to any claims of 15 to 18, wherein the
dopamine receptor is a dopamine D_3 and/or D_2 receptor.

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



(I)

wherein

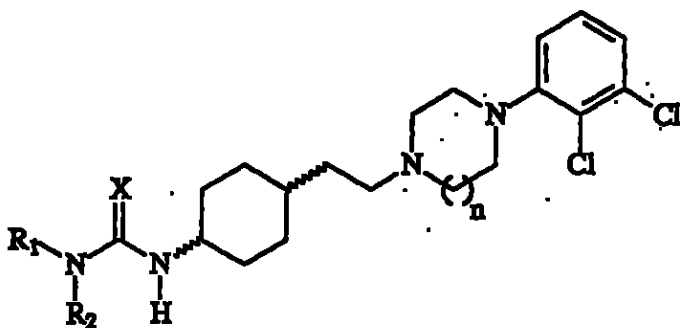
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

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



(I)

as claimed in claim 20,

wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-6} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, carbonyl, aryl, or $(C_{1-6}$ alkoxy carbonyl)- C_{1-6} alkyl group, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C_{2-7} alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, trifluoro C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy carbonyl, C_{1-6} alkanoyl, aryl, C_{1-6} alkylthio, halogen or cyano, or

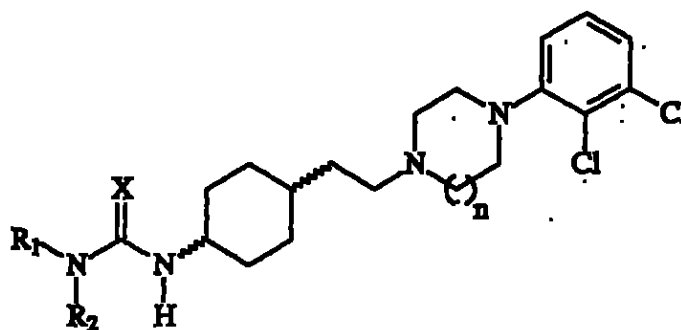
an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or aryl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

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



(I)

as claimed in claims 20 and 21,
wherein

R_1 and R_2 represent independently

hydrogen, or

C_{1-8} alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, carbonyl, phenyl or $(C_{1-8}$ alkoxy, carbonyl)- C_{1-8} alkyl group or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated optionally by C_{1-8} alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

C_{2-7} alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C_{1-8} alkoxy, trifluoro- C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkoxy, carbonyl, C_{1-8} alkanoyl, aryl, C_{1-8} alkylthio, halogen or cyano, or

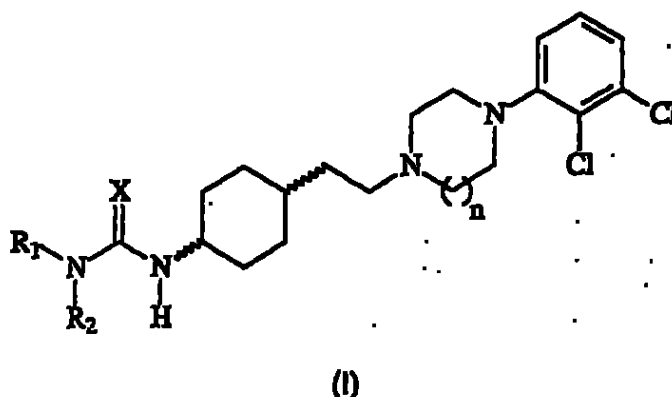
cyclohexyl or adamantyl group, or

benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2, and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

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



as claimed in any claims of 20 to 22,
wherein

R₁ and R₂ represent independently

5 hydrogen, or

C₁₋₈ alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C₁₋₈
alkoxycarbonyl, or phenyl or R₁ and R₂ form with the adjacent nitrogen atom
an optionally by C₁₋₈ alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine,
piperidine or morpholine ring;

10 allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, cyano or C₁₋₈
alkanoyl;

cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

15 n is 1,

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

20 24. The method according to any of claims 15 to 18, wherein the
dopamine receptor is a dopamine D₃ and/or D₂ receptor.

REIVINDICACIONES CORREGIDAS

un arilo mono-, bi- o tricíclico, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o un grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

3. Un compuesto como se reivindicó en las reivindicaciones 1 y 2, en donde R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆, con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C₁₋₆, fenilo o un grupo (alcoxycarbonilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de

nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente saturado por alquilo C₁₋₆ o anillo monocíclico hidroxilado, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alqueno C₂₋₇ con 1 doble enlace, o

un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o, más alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

un grupo ciclohexilo o adamantilo, o grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

4. Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en donde R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆ con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcóxicarbonilo C₁₋₆, o fenilo o R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo opcionalmente mediante alquilo C₁₋₆ o pirrolidina hidroxí sustituida, piperazina, piperidina o morfolino;

alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, ciano o alcanóilo C₁₋₆;

ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre;

n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

5. Un compuesto seleccionado de

trans-1-(4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-metil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-propil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-isopropil-urea,

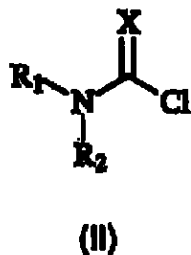
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,

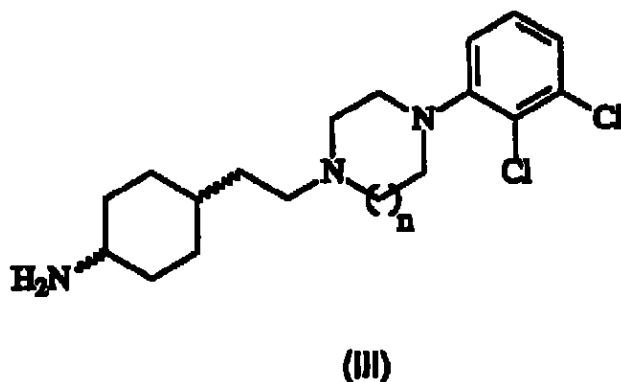
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidina-1-carboxamida,

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidina-1-carboxamida,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dietil-urea;

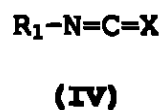


en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):

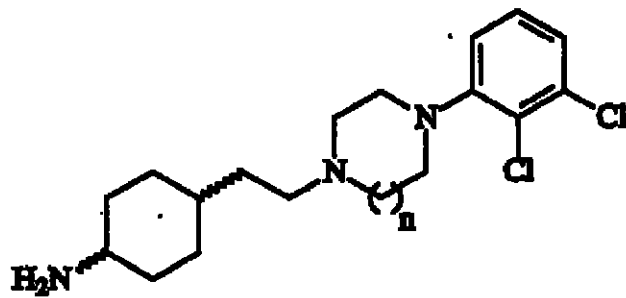


en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado de iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

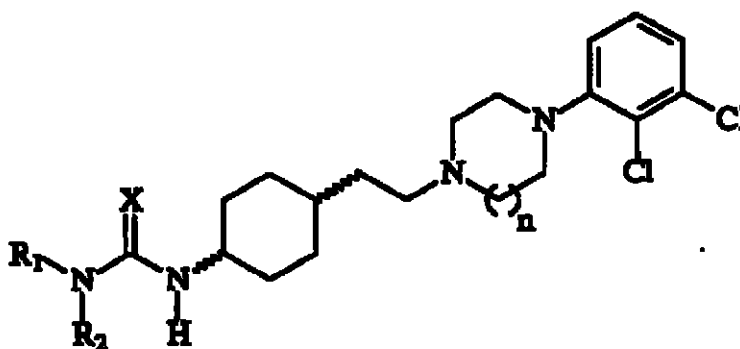
en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, isómeros *cis*- y/o *trans*- de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

y opcionalmente de manera posterior formar sales y/o hidratos y/o solvatos.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 para preparar un compuesto de la fórmula general (I):



(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno,

o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada y opcionalmente sustituido con uno o más alcóxicarbonilo C_{1-6} , arilo, o un grupo (alcóxicarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo saturado o insaturado opcionalmente monocíclico o bicíclico sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S, o

alqueno C_{2-7} con 1 a 3 enlaces dobles, o

un arilo mono-, bi- o tricíclico, opcionalmente sustituido con uno o más alcóxi C_{1-6} , trifluoro alcóxi

C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoil C₁₋₆, arilo,
alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

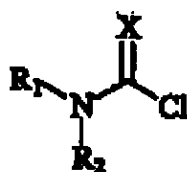
un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico
opcionalmente sustituido, o

grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

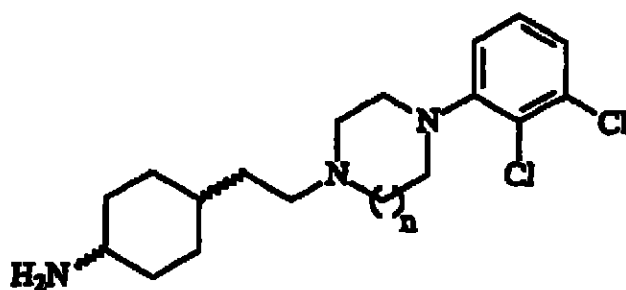
n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o
estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o
hidratos y/o solvatos de estos, que comprenden:

a) al formar un enlace amida entre un
(tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):



(II)

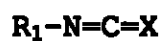
en donde R₁, R₂ y X es como se describió anteriormente
para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



(III)

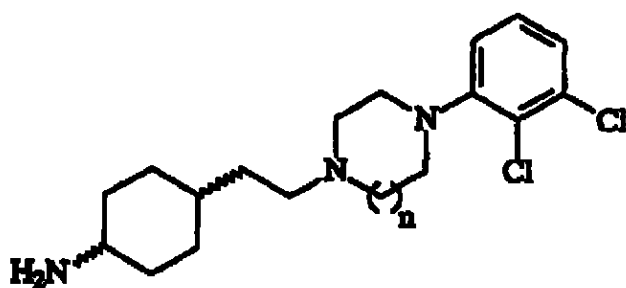
en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

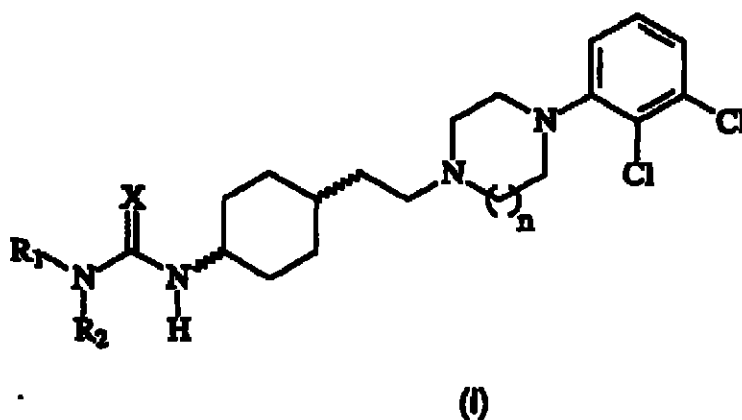
interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un

compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o isómeros *cis* y/o *trans* de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

y opcionalmente formar posteriormente sales y/o hidratos y/o solvatos.

8. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7 para preparar un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno,
o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada y opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C_{1-6} , fenilo o un grupo (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente saturado mediante alquilo C_{1-6} o anillo monocíclico hidroxí sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alqueno C_{2-7} con 1 doble enlace, o

grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , trifluoro-alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

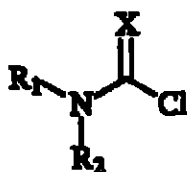
un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

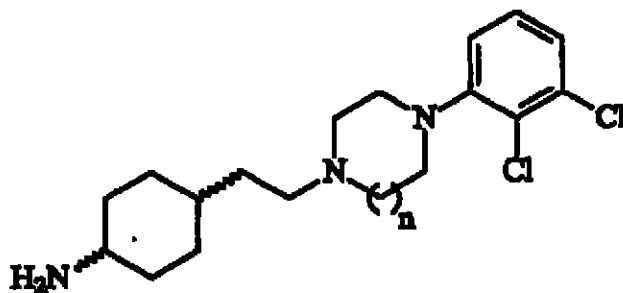
n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos, que comprenden:

a) al formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):



(II)

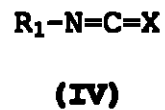
en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



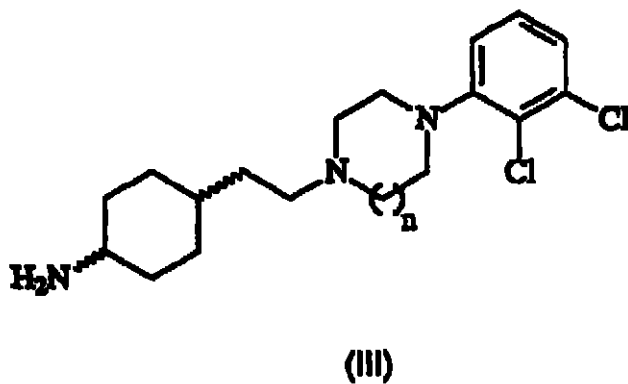
(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

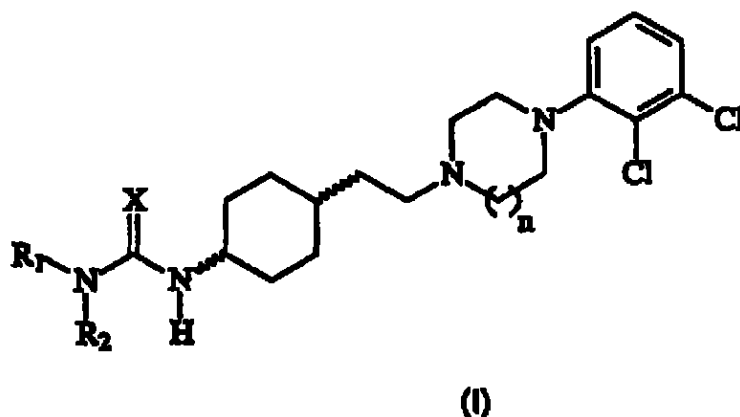
en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o isómeros *cis* y/o *trans* de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

y opcionalmente formar posteriormente sales y/o hidratos y/o solvatos.

9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 para preparar un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno,

o

alquilo C_{1-6} con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituida con alcóxicarbonilo C_{1-6} , o fenilo o R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo opcionalmente mediante alquilo C_{1-6} o pirrolidina hidroxí sustituida, piperazina, piperidina o morfolino;

alilo;

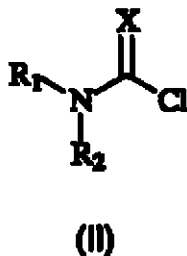
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcóxí C_{1-6} , ciano o alcanoilo C_{1-6} ;

ciclohexilo;

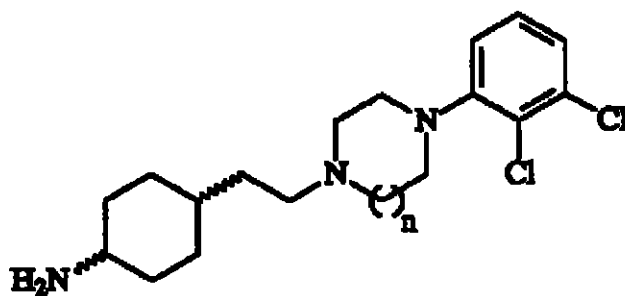
X representa oxígeno o azufre;

n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos, que comprenden:

a) al formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):



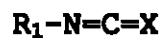
en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



(III)

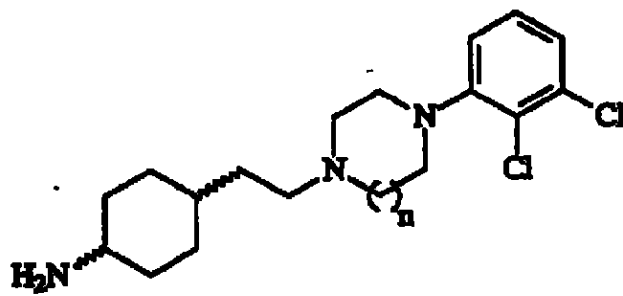
en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

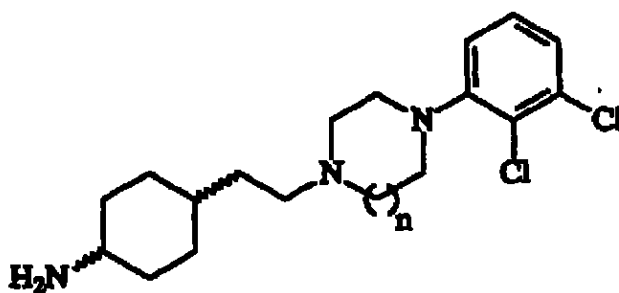
interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un

compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, y/o isómeros cis y/o trans de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

y opcionalmente formar posteriormente sales y/o hidratos y/o solvatos.

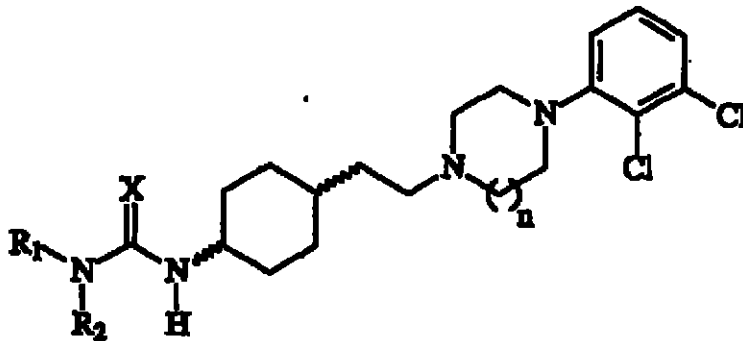
10. Una amina de fórmula (III):



(III)

en donde n es 2, y/o formas protegidas de estos y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

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



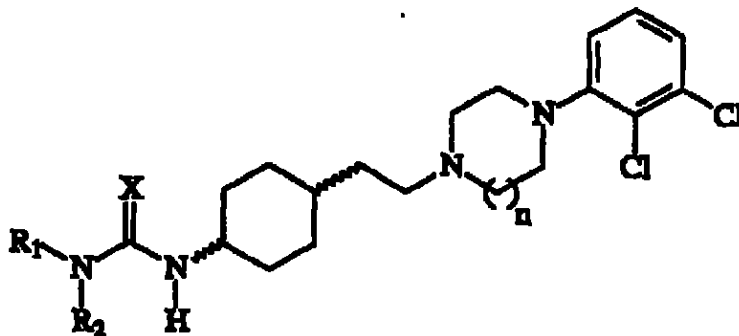
(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

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



(I)

como se reivindicó en la reivindicación 11,

en donde R₁ y R₂ representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆, con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo, o un grupo (alcoxycarbonilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S, o

alquenilo C₂₋₇ con 1 a 3 enlaces dobles, o un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

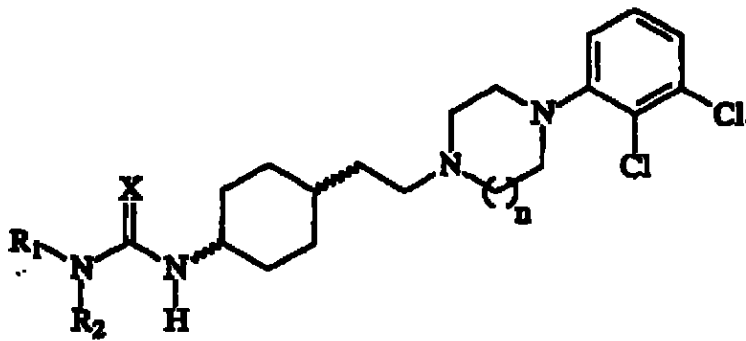
un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o

grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

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



(I)

como se reivindicó en las reivindicaciones 11 y 12,

en donde

R_1 y R_2 representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcóxicarbonilo C_{1-6} , fenilo o un grupo (alcóxicarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente saturado por alquilo C_{1-6} o un anillo monocíclico hidroxí sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alquenilo C_{2-7} con un doble enlace, o

grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

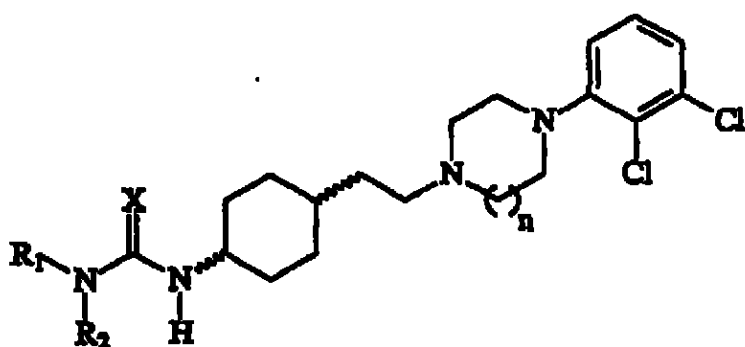
un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

un grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

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



(I)

Como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcóxicarbonilo C_{1-6} , o fenilo o R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo opcionalmente mediante alquilo C_{1-6} o pirrolidina hidroxí sustituida, piperazina, piperidina o morfolino;

alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , ciano o alcanóilo C_{1-6} ;

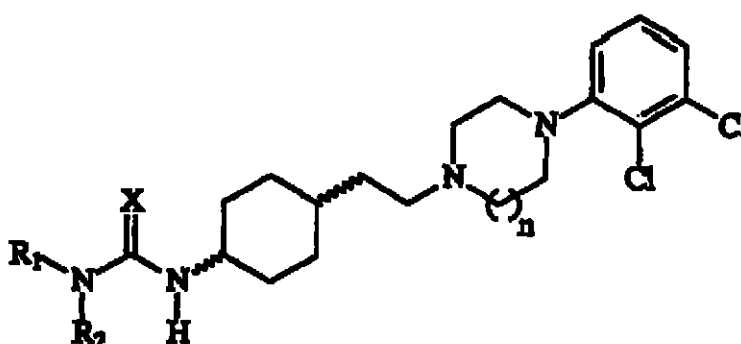
ciclohexilo;

X representa oxígeno ó azufre;

n es 1,

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I)



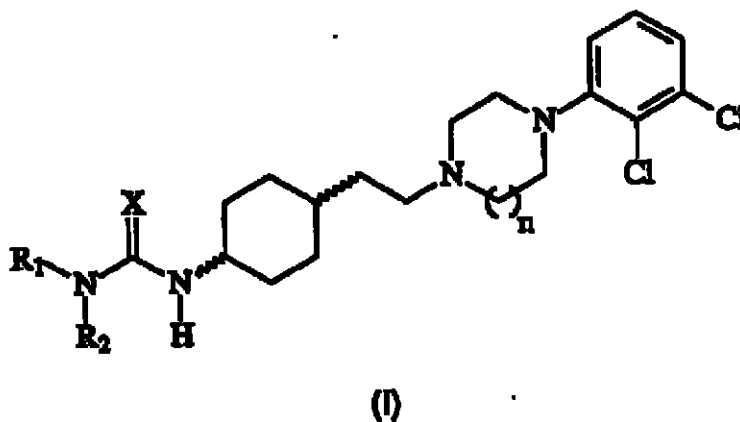
(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa an átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina.

16. El uso de un compuesto de fórmula (I)



como se reivindicó en la reivindicación 15,

en donde

R_1 y R_2 representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆, con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo, o (alcoxycarbonilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S, o

alqueno C₂₋₇ con 1 a 3 enlaces dobles, o

un arilo mono-, bi- o tricíclico, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

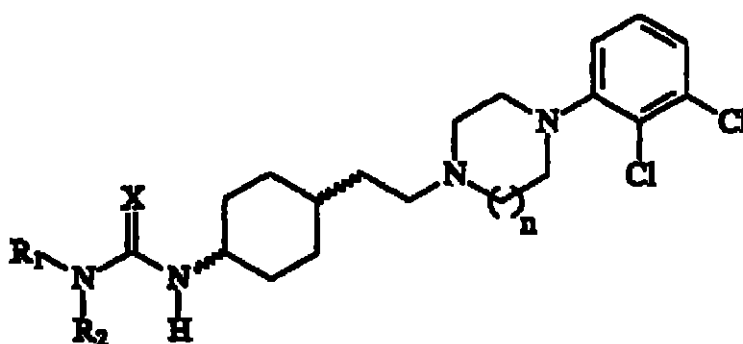
un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o

un grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina.

17. El uso de un compuesto de fórmula (I)



(I)

como se reivindicó en las reivindicaciones 15 y 16, en donde R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , fenilo o (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente

saturado mediante alquilo C₁₋₆ o un anillo monocíclico hidroxilado sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alqueno C₂₋₇ con 1 doble enlace, o

Un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro alcoxi C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

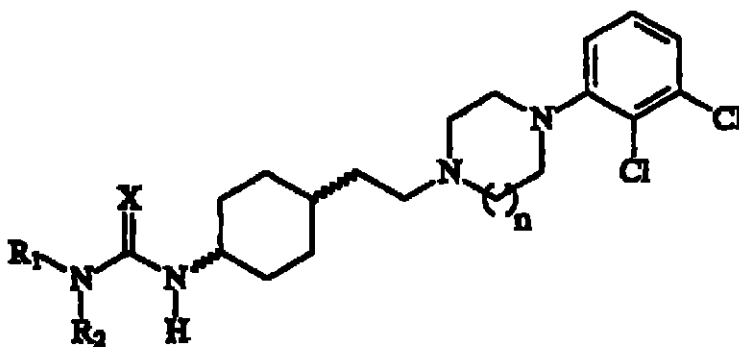
Un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

Un grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina.

18. El uso de un compuesto de fórmula (I)



(I)

como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones
15 a 17,

en donde

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆ con cadena recta o ramificada opcionalmente
sustituido con alcóxicarbonilo C₁₋₆, o fenilo o R₁ y R₂
forman con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo
opcionalmente mediante alquilo C₁₋₆ o pirrolidina
hidroxi sustituida, piperazina, piperidina o
morfolino;

alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆,
ciano o alcanilo C₁₋₆;

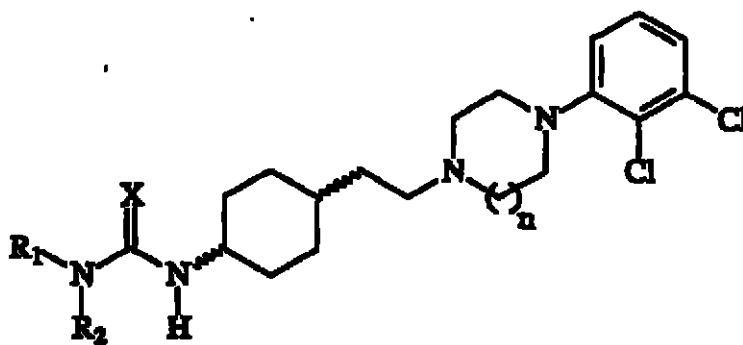
ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre;

n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o
diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables
y/o hidratos y/o solvatos de estos en la fabricación
de un medicamento para el tratamiento y/o prevención
de una condición que requiere modulación de
receptor(es) de dopamina.

19. El uso de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 15 a 18, en donde el receptor de
dopamina es un receptor de dopamina D₃ y/o D₂.

20. Un método para tratar y/o prevenir una condición
que requiere modulación de receptor(es) de dopamina
que comprende administrar a un sujeto necesitado de
estos una cantidad efectiva de un compuesto de
fórmula (I)



(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

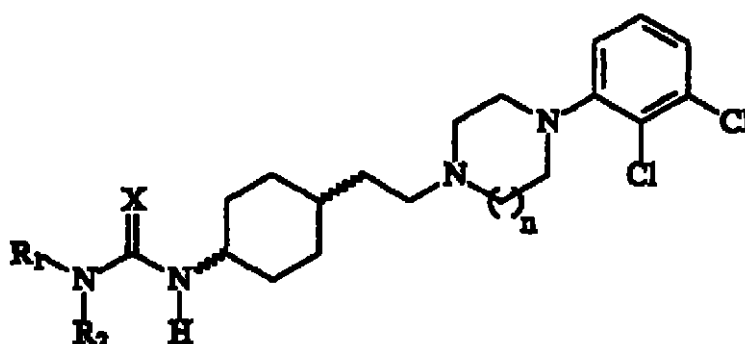
X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2,

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos.

21. Un método para tratar y/o prevenir una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina que comprende administrar a un sujeto necesitado de

estos una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



(I)

como se reivindicó en la reivindicación 20,

en donde

R_1 y R_2 representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} , arilo, o (alcoxycarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido, que puede contener

heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S,
o

alqueno C₂₋₇ con 1 a 3 enlaces dobles, o

Un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente
sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro alcoxi
C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo,
alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico
opcionalmente sustituido, o

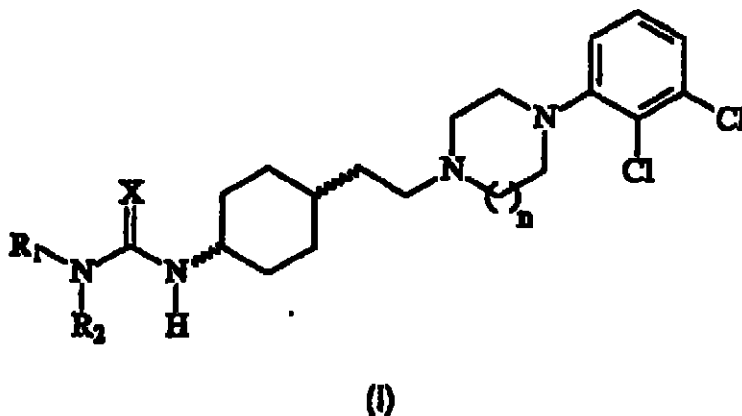
un grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o
estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales
fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos
de estos.

22. Un método para tratar y/o prevenir una condición
que requiere modulación de receptor(es) de dopamina
que comprende administrar a un sujeto necesitado de

estos una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



como se reivindicó en las reivindicaciones 20 y 21,

en donde

R_1 y R_2 representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} , con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcóxicarbonilo C_{1-6} , fenilo o (alcóxicarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente saturado mediante alquilo C_{1-6} o un anillo monocíclico

hidroxi sustituido, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O o N, o

alquenilo C₂₋₇ con 1 doble enlace, o

un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

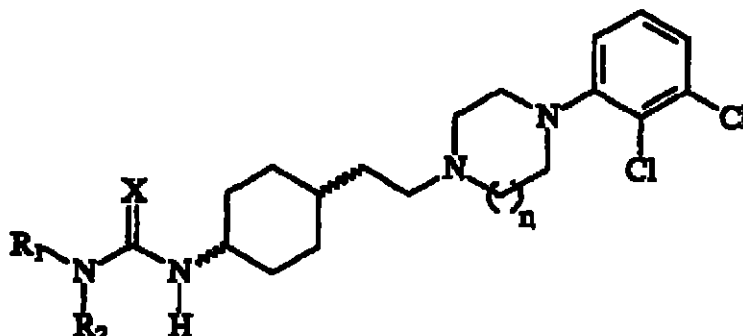
un grupo benzoilo;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos.

23. Un método para tratar y/o prevenir una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina que comprende administrar a un sujeto necesitado de

estos una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



(II)

Como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆ con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo C₁₋₆, o fenilo o R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo opcionalmente mediante alquilo C₁₋₆ o pirrolidina hidroxí sustituida, piperazina, piperidina o morfolino;

alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, ciano o alcanóilo C₁₋₆;

ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre; n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos.

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde el receptor de dopamina es un receptor de dopamina D₃ y/o D₂.

**(THIO)CARBAMOYL-CYCLOHEXANE DERIVATIVES AS D₃/D₂ RECEPTOR
ANTAGONISTS**

Field of the Invention

5 The present invention relates to new D₃ and D₂ dopamine receptor subtype
preferring ligands of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers
and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, to the
processes for producing the same, to pharmacological compositions containing the
same and to their use in therapy and/or prevention of a condition which requires
10 modulation of dopamine receptors.

Description of the prior art

 Cyclohexane derivatives are described in patent application WO 99/67206
15 useful in the therapy for the treatment of pain.

 The compounds mentioned in the above publications are not declared or even
not suggested having activity on the dopamine D₃ and/or D₂ receptors.

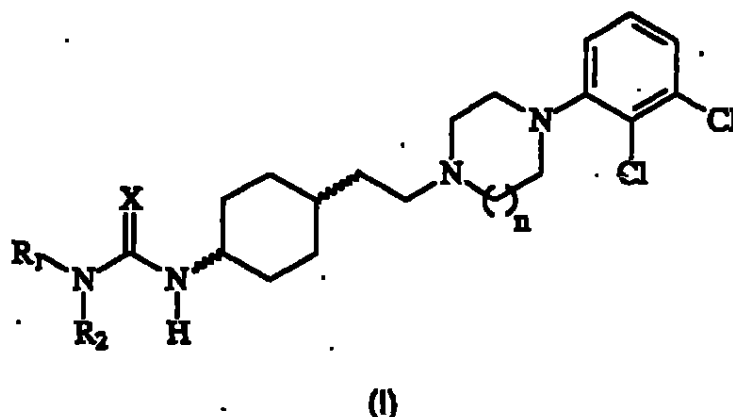
Summary of the Invention

20 Surprisingly it was found that in contrast to the known above mentioned
structurally analogous compounds the new derivatives of formula (I) of the present
invention have high or very high affinity for dopamine D₃ receptors and moderate to
high affinity to dopamine D₂ receptors always in such a combination that the D₃
25 affinity is 5 to 200 fold higher than the D₂ affinity. In addition, the compounds have
even higher selectivity over other receptors, such as alpha-1 receptors. The dual (i.e.
D₃ and D₂) receptor functional antagonism coupled in the above mentioned particular
proportion is especially important as it allows the simultaneous manifestation of the
beneficial effects of modulation of *both* the D₃ and D₂ receptors, however, *without* the
30 appearance of the known disadvantages of each individual receptor action.

 This type of new molecules belonging to the structure of formula (I) will be
referred further on in this application as "D₃/D₂ ligands with D₃ preference".

Detailed description of the invention

The invention relates to new cyclohexane derivatives having (thio)carbamoyl side chain of formula (I):



wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, aroyl, or R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X represents an oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

When R_1 and/or R_2 represent alkyl, the alkyl moiety may contain 1 to 6 carbon atoms with straight or branched chain optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxy carbonyl, aryl, preferably phenyl or $(C_{1-6}$ alkoxy carbonyl)- C_{1-6} alkyl group.

R_1 and R_2 may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S. The heterocyclic ring is preferably pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring.

When R_1 and/or R_2 represent alkenyl, the alkenyl moiety may have 2 to 7 carbon atoms and 1 to 3 double bonds.

When R_1 and/or R_2 represent aryl, the aryl moiety may be selected from an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic aryl, such as phenyl, naphthyl, fluorenonyl, or anthraquinonyl group, preferably phenyl or naphthyl. The aryl moiety may be substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, trifluoro- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6}

alkoxycarbonyl, C₁₋₈ alkanoyl, aryl, C₁₋₈ alkylthio, halogen or cyano. The aryl is as defined above.

When R₁ and/or R₂ represent cycloalkyl, the cycloalkyl moiety may be selected from an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, such as
5 cyclohexyl or adamantyl.

When R₁ and/or R₂ represent aryl the aryl moiety therein is as defined above, preferably phenyl.

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

10 Both organic and inorganic acids can be used for the formation of acid addition salts. Suitable inorganic acids can be for example hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid. Representatives of monovalent organic acids can be for example formic acid, acetic acid, propionic acid, and different butyric acids, valeric acids and capric acids. Representatives of bivalent organic acids can be for example
15 oxalic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid and succinic acid. Other organic acids can also be used, such as hydroxy acids for example citric acid, tartaric acid, or aromatic carboxylic acids for example benzoic acid or salicylic acid, as well as aliphatic and aromatic sulfonic acids for example methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid and p-toluenesulfonic acid. Especially valuable group of the acid addition salts is in which the acid component itself is physiologically acceptable and does not have therapeutical effect in the applied dose or it does not have unfavourable influence on the effect of the active ingredient. These acid addition salts are pharmaceutically acceptable acid addition salts. The reason why acid addition
25 salts, which do not belong to the pharmaceutically acceptable acid addition salts belong to the present invention is, that in given case they can be advantageous in the purification and isolation of the desired compounds.

Solvates and/or hydrates of compounds of formula (I) are also included within the scope of the invention.

30 The compounds of formula (I) exist in the form of *cis* and *trans* isomers with respect to the configuration of the cyclohexane ring. These and their mixtures are likewise within the scope of the present invention. The compounds of the invention are preferably in *trans* configuration.

Certain compounds of formula (I) when the compound contains C₂₋₇ alkenyl group can exist in the form of *cis*- and/or *trans*- isomers. These are likewise within the scope of the present invention including all such isomers and the mixtures thereof.

5 Certain compounds of formula (I) can exist as stereoisomers and diastereomers, too. These and the mixtures thereof are likewise within the scope of the present invention.

10 As the invention relates also to the salts of compounds of formula (I) formed with acids, especially the salts formed with pharmaceutically acceptable acids, the meaning of compound of formula (I) is either the free base or the salt even if it is not referred separately.

Preferred compounds of the invention are those compounds of formula (I), wherein

R₁ and R₂ represent independently

15 hydrogen, or

C₁₋₆ alkyl, with straight or branched chain optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, aryl, or (C₁₋₆ alkoxy, carbonyl)-C₁₋₆ alkyl group, or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated or unsaturated optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S, or

C₂₋₇ alkenyl with 1 to 3 double bond, or

a mono-, bi- or tricyclic aryl optionally substituted with one or more C₁₋₆ alkoxy, trifluoro C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, C₁₋₆ alkanoyl, aryl, C₁₋₆ alkylthio, halogen or cyano, or

25 an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, or aryl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

Particularly preferred compounds of the invention are those compounds of formula (I), wherein

R₁ and R₂ represent independently

hydrogen, or

C₁₋₈ alkyl, with straight or branched chain and optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, phenyl or (C₁₋₈ alkoxy, carbonyl)-C₁₋₈ alkyl group or R₁ and R₂ may form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be saturated optionally by C₁₋₈ alkyl or hydroxy substituted monocyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O or N, or

C₂₋₇ alkenyl with 1 double bond, or

phenyl or naphthyl group optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, trifluoro-C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, C₁₋₈ alkanoyl, aryl, C₁₋₈ alkylthio, halogen or cyano, or

cyclohexyl or adamantyl group, or

benzoyl group;

X represents oxygen or sulphur atom;

n is an integer of 1 to 2,

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

The most prominent compounds of the invention are those compounds of formula (I), wherein

R₁ and R₂ represent independently

hydrogen, or

C₁₋₈ alkyl with straight or branched chain optionally substituted with C₁₋₈ alkoxy, carbonyl, or phenyl or R₁ and R₂ form, with the adjacent nitrogen atom, an optionally by C₁₋₈ alkyl or hydroxy substituted pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine ring;

allyl;

phenyl optionally substituted with one or more C₁₋₈ alkoxy, cyano or C₁₋₈ alkanoyl;

cyclohexyl;

X represents oxygen or sulphur;

n is 1,

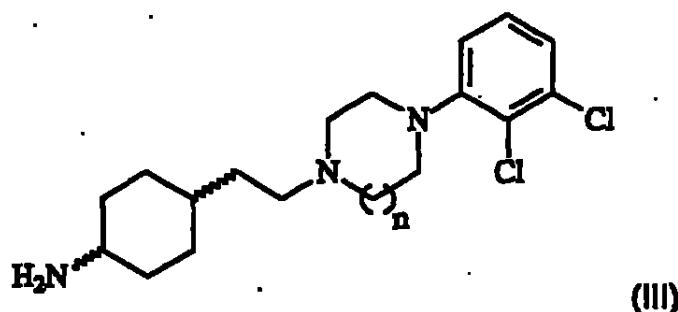
presence of a base (e.g. triethylamine). The reaction can be carried out advantageously between -10°C and 60°C . The reactions are followed by thin layer chromatography. The necessary reaction time is about 6-60 h. The work-up of the reaction mixture can be carried out by known methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

Another process (Method B) for preparing the compounds of formula (I) by forming an amide bond between the iso(thio)cyanate of formula (IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 and X is as described above for the formula (I), and an amine of formula (III):

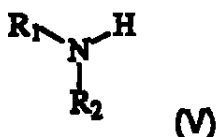


wherein the meaning of n is as described above for the formula (I), or derivatives thereof

The amide bond formation may be carried out by known methods, preferably by suspending or dissolving the appropriate amine (III) or a salt thereof in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, dimethylformamide or chlorinated hydrocarbons or hydrocarbons) and reacting it with the appropriate iso(thio)cyanates (IV) if necessary in the presence of a base (e.g. triethylamine). The reaction can be carried out advantageously between 5°C and 50°C . The reactions are followed by thin layer chromatography. The necessary reaction time is about 6-10 h. The work-up of the reaction mixture can be carried out by known methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

Method B may be carried out also by using automated parallel synthesis.

Another process (Method C) for preparing compounds of formula (I) is transforming in situ an amine of formula (III) to iso(thio)cyanate derivative and reacting the latter with an amine of formula (V):



wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I), or derivatives thereof.

The above reaction may be carried out by known methods. The transformation of amine (III) to iso(thio)cyanate derivative may be carried out in situ in an aprotic solvent (e.g. tetrahydrofuran, chlorinated hydrocarbons) by the use of an appropriate (thio)carbonic acid derivative (e.g. phosgene, triphosgene, thiophosgene) in the presence of a base (e.g. triethylamine), advantageously between -5°C and room temperature. To the thus obtained solution or suspension an appropriate amine of formula (V), wherein R_1 and R_2 are as described above, is added in the form of base or salt formed with organic or inorganic acid. The necessary reaction time is between 2-24 hours. The work-up of the reaction mixture can be carried out by known methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

The obtained (thio)ureas of formula (I) can be transformed into the salts thereof with acids and/or liberated the (thio)ureas of formula (I) from the obtained acid addition salts by treatment with a base, and/or the *cis*- and/or *trans*-isomers and/or the stereoisomers and/or diastereomers can be separated and/or can be transformed into hydrates and/or solvates thereof.

The (thio)carbamoylchlorides of formula (II) and iso(thio)cyanates of formula (IV) and the amines of formula (V), wherein R_1 , R_2 and X are as defined above, are either commercially available or can be synthesized by different known methods.

The synthesis of amine of formula (III), wherein $n=1$ is described e.g. in WO 03/029233 or in Bloorg. Med. Chem. Lett.; EN; 7; 18; 1997; 2403-2408.

The amines of formula (III), wherein $n=2$, are new compounds and are also included within the scope of the present invention.

The new amines of formula (III), wherein $n=2$ are synthesized by conventional known methods mentioned above.

The compounds of formula (I) can also be prepared by automated parallel synthesis.

5 The separation of *cis*- and *trans* isomers either of compounds of formula (I) or of formula (III) or the protected derivatives of the latter is carried out by conventional methods, e.g. by chromatography and/or crystallization, or the *cis* and *trans* isomers of formula (I) can be prepared from the pure *cis* or *trans* precursor.

10 The compounds of formula (I) of the present invention, in contrast to known antipsychotics, have been found to exhibit high affinity for dopamine D_3 receptors, less activity toward D_2 receptors and much less affinity to adrenergic α -1 receptors, and are expected to be useful in the treatment of disease states and/or prevention the same in which dopamine D_3 and/or D_2 receptors are involved in the disease pathology and thus their modulation is required.

15 Dysfunction of the dopaminergic neurotransmitter system is involved in the pathology of several neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, such as schizophrenia, drug abuse and Parkinson's disease, respectively. The effect of dopamine is mediated via at least five distinct dopamine receptors belonging to the D_1 - (D_1 , D_5) or the D_2 - (D_2 , D_3 , D_4) families. D_3 receptors have been shown to have
20 characteristic distribution in the cerebral dopaminergic systems. Namely, high densities were found in certain limbic structures, such as nucleus accumbens and islands of Calleja. Therefore, preferential targeting of the D_3 receptors may be a promising approach for more selective modulation of dopaminergic functions and consequently for successful therapeutic intervention in several abnormalities, such as
25 schizophrenia, emotional or cognitive dysfunctions and addiction (Sokoloff, P. et al.: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J.C. et al.: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), addiction (Pilla, C. et al.: Nature 1999, 400, 371) and Parkinson's disease (Levant, B. et al.: CNS Drugs 1999, 12, 391) or pain (Levant, B. et al.: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

30 The dopamine D_2 receptors are widely distributed in the brain and are known to be involved in numerous physiological functions and pathological states. D_2 antagonists are widely used drugs as antipsychotics, for example. However, it is also

3. Alpha-1 receptor binding

Alpha-1 receptor binding study was performed according to the method described by Greengrass and Bremner (European Journal of Pharmacology 55:323-326, 1979) on rat brain cortical membrane preparation using [^{3} H]-prazosin (0.5 nM) as ligand. The non-specific binding was determined in the presence of 10 μ M phentolamine.

D₃ and D₂ and alpha-1 receptor binding data of selected compounds of the invention are listed in the Table hereinbelow.

Compound	D ₃ IC-50 (nM)	D ₂ IC-50 (nM)	Alfa-1 IC-50 (nM)
1	+++	++	>200
2	++++	++	>200
4	++++	++	>200
5	++++	++	>200
6	++++	++	>200
7	+++	++	>200
8	++++	++	>200
9	++++	+++	>200
16	++++	++	>200
21	++++	++	>200
24	++++	++	>200
29	+++	++	>200
31	++++	++	>200
32	++++	++	>200
33	++++	++	>200
38	+++	++	>200
42	++++	++	>200

Compound	D3 IC-50 (nM)	D2 IC-50 (nM)	Alfa-1 IC-50 (nM)
44	++++	++	>200
45	++++	++	>200
47	++++	++	>200
48	++++	++	>200
49	++++	+	>200
50	++++	+	>200
51	++++	++	>200
Haloperidol	+	++	++ ⊖
Aripiprazole	+++	++	>200
Risperidone	++	++	+++
Olanzapine	+	+	++

+: IC-50 is between 50 and 200 nM

++: IC-50 is between 10 and 50 nM

+++ : IC-50 is between 1 and 10 nM

5. ++++: IC-50 is less than 1 nM

>200: IC-50 value is higher than 200 nM

10 The most prominent side effects of the first generation antipsychotic compounds (e.g. chlorpromazine and haloperidol) are the extrapyramidal symptoms such as pseudoparkinsonism and tardive dyskinesia and the orthostatic hypotension. The former two are the result of massive blockade of D₂ receptors in the basal ganglia whereas the latter is the consequence of antagonism of alpha-1 receptors.

15 Compounds in the above Table are highly or very highly potent ligands at D₃ receptors (IC-50 values are less than 1 nM or between 1 and 10 nM, respectively) and moderately to highly potent ligands at dopamine D₂ receptors showing 5 to 200 fold selectivity (selectivity: IC-50 for D₂ divided by IC-50 for D₃) over D₂ receptors. However, coupling the high or very high D₃ affinity to the moderate to high D₂ affinity

DERIVADOS DE (TIO)CARBAMOIL-CICLOHEXANO
COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES D₃/D₂

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con ligandos preferidos del tipo del receptor de dopamina D₃ y D₂ de fórmula (1) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, a los procesos para producirlo, a composiciones farmacológicas que los contienen y a su uso en terapia y/o prevención de una condición que requiere la modulación de receptores de dopamina.

Descripción del Estado de la Técnica

Los derivados de ciclohexano se describen en la solicitud de patente WO 99/67206 y son útiles en la terapia para el tratamiento del dolor.

Los compuestos mencionados en las publicaciones anteriores no han sido sugeridos en cuanto a que tengan una actividad sobre los receptores D₃ y/o D₂ de la dopamina.

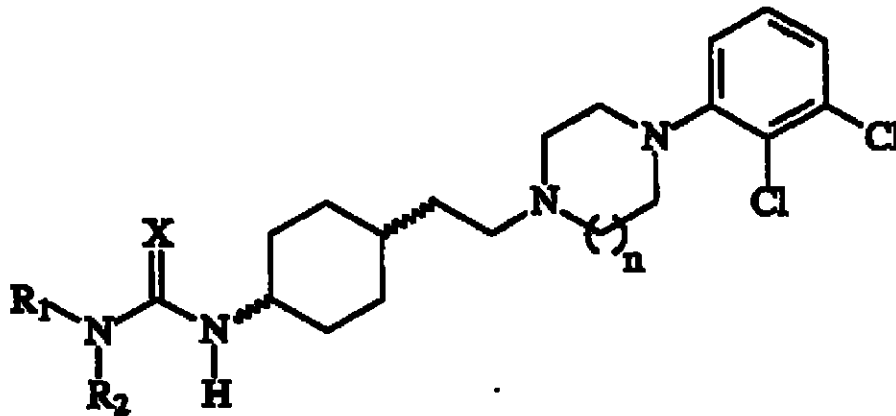
Resumen de la Invención

De manera sorprendente se encontró que en contraste a los compuestos estructuralmente análogos mencionados anteriormente y conocidos los nuevos derivados de fórmula (I) de la presente invención tienen una afinidad alta o muy alta por los receptores D_3 de la dopamina y moderada a alta por los receptores D_2 de la dopamina siempre que en tal combinación la afinidad a D_3 sea 5 a 200 veces mayor que la afinidad a D_2 . Adicionalmente, los compuestos tienen una selectividad aún mucho más alta que otros receptores, tal como los receptores alfa-1. El antagonismo dual funcional del receptor (es decir D_3 y D_2) acoplado en la proporción particular mencionada anteriormente es especialmente importante ya que permite la manifestación simultánea de los efectos benéficos de la modulación de ambos los receptores D_3 y D_2 , sin embargo, sin la aparición de desventajas conocidas de cada acción del receptor individual.

El tipo de nuevas moléculas que pertenecen a la estructura de la fórmula (I) se referirá más adelante en esta solicitud, como "ligandos D_3/D_2 con preferencias D_3 ".

Descripción Detallada de la Invención

La invención se relaciona con nuevos derivados de ciclohexano que tienen cadenas laterales de (tio)carbamoilo de la fórmula (I)



(I)

En donde R_1 y R_2 representan independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterociclo con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre;

n es un entero entre 1 a 2,

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

Cuando R_1 y/o R_2 representan alquilo, la parte alquilo puede contener 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcóxicarbonilo C_{1-6} , arilo, preferiblemente fenilo o (alcóxicarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} .

R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, el cual puede estar saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un anillo monocíclico o bicíclico, el cual puede contener heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, o S. El anillo heterocíclico es preferiblemente pirrolidino, piperazina, piperidina, o anillo morfolino.

Cuando R_1 y/o R_2 representan alquenilo, la parte de alquenilo puede tener 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 enlaces dobles.

Cuando R_1 y/o R_2 representan arilo, la parte arilo se puede seleccionar de un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, tal como fenilo, naftilo, fluorenonilo, o antraquinonilo, preferiblemente fenilo o naftilo. La parte

arilo se puede sustituir con uno o más alcoxi con 1 a 6 carbonos, trifluoro- C_{1-6} alcoxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano. El arilo es como se definió anteriormente.

Cuando R_1 y/o R_2 representan cicloalquilo, la parte cicloalquilo se puede seleccionar de un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, tal como ciclohexilo o adamantilo.

Cuando R_1 y/o R_2 representan aroilo la parte arilo allí es según se definió anteriormente, preferiblemente fenilo.

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

Tanto ácidos orgánicos como inorgánicos pueden ser usados para la formación de las sales de adición ácida. Los ácidos inorgánicos adecuados pueden ser por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Representativos de ácidos orgánicos monovalentes pueden ser por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, y diferentes ácidos butíricos, ácidos valéricos y ácidos cápricos. Representativos de ácidos orgánicos divalentes pueden ser por ejemplo el ácido oxálico, ácido

malónico, ácido meléico, ácido fumárico y ácido succínico. Otros ácidos orgánicos también se pueden utilizar, tales como ácidos hidroxí por ejemplo el ácido cítrico, el ácido tartárico, o ácidos carboxílicos aromáticos por ejemplo ácido benzoico o ácido salicílico, lo mismo que ácidos alifáticos y aromáticos sulfónicos por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Un grupo especialmente valioso de sales de adición de ácido es el cual el componente ácido mismo es fisiológicamente aceptable y no tiene efectos terapéuticos en la dosis aplicada o no tiene influencia desfavorable en el efecto del ingrediente activo. Estas sales de adición de ácido son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. La razón de porqué las sales de adición de ácido, que no pertenecen a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pertenecen a la presente invención, es que, en el caso dado ellas pueden ser ventajosas en la purificación y aislamiento de los compuestos deseados.

Los solvatos y/o hidratos de los compuestos de fórmula (I) también están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) existen en la forma de cis y trans isómeros con respecto a la configuración del anillo ciclohexano. Estas y otras mezclas están igualmente dentro

del alcance de la presente invención. Los compuestos de la invención están preferiblemente en la configuración trans.

Ciertos compuestos de fórmula (I) cuando el compuesto contiene el grupo alqueno con 2 a 7 carbonos pueden existir en la forma de cis- y/o trans- isómeros. Estos están similarmente dentro del alcance de la presente invención incluyendo todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir como esteroisómeros y diastereómeros, también. Estas y otras mezclas de los mismos están igualmente dentro del alcance de la presente invención.

Como la invención se relaciona también a sales de los compuestos de fórmula (I) formados con ácidos, especialmente las sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, el significado de compuesto de fórmula (I) puede ser de base libre o la sal aún si no se refiere a ella separadamente.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde

R₁ y R₂ representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆, con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo, o grupos (alcoxycarbonilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, el cual puede ser saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un anillo monocíclico o bicíclico el cual puede contener heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, o S, o

Alqueno C₂₋₇, con 1 a 3 enlaces dobles, o

Un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro C₁₋₆, alcoxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

Un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o

Un grupo aroilo;

X representa oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2,

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

Los compuestos particularmente preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde

R₁ y R₂ representan independientemente

Hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆, con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆, fenilo, o (alcoxycarbonilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser opcionalmente saturado por anillo monocíclico sustituido por alquilo C₁₋₆ o hidroxilo, que puede contener adicionalmente heteroátomos seleccionados de O, o N, o

Alqueno C₂₋₇, con 1 enlace doble, o

Un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro C₁₋₆ alcoxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o

Un grupo ciclohexilo o adamantilo, o

grupo benzoilo;

X representa un átomo oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2,

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

Los compuestos más prominentes de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde

R₁ y R₂ representan independientemente

Hidrógeno, o

Alquilo C₁₋₆ con cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con alcóxicarbonilo C₁₋₆, o fenilo o R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo pirrolidino, piperazina, piperidino o morfolino sustituido por hidroxí o alquilo C₁₋₆;

Alilo;

Fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆,
ciano o alcanilo C₁₋₆;

Ciclohexilo;

X representa oxígeno o azufre;

n es 1,

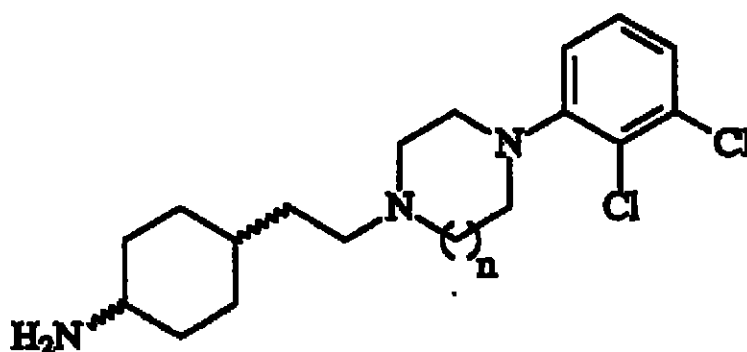
la presencia de una base (por ejemplo trietilamina). La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente entre -10°C y 60° . Las reacciones son seguidas por cromatografía de capa delgada. El tiempo de reacción necesario es de entre aproximadamente 6 a 60 h. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo por métodos conocidos. Los productos se pueden purificar, por ejemplo por cristalización o por cromatografía de columna.

Otro proceso (Método B) para preparar los compuestos de fórmula (I) por medio de formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

En donde el significado de R y X es según se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

En donde el significado de n es según se describió anteriormente para la fórmula (I),

O derivados de ellos.

La formación del enlace amida se puede llevar a cabo por métodos conocidos, preferiblemente por medio de suspender o disolver la amina (III) apropiada o una sal de ella o un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida, o hidrocarburos clorinados o hidrocarburos) y hacerla reaccionar con el iso(tio)cianatos (IV) apropiado y es necesario en la presencia de una base (por ejemplo trietilamina). La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente entre 5°C y 50°C . Las reacciones son seguidas por cromatografía de capa delgada. El tiempo de reacción necesario está entre 6 a 10 h aproximadamente. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevara cabo por

métodos conocidos. Los productos se puede purificar, por ejemplo por cristalización o por cromatografía de columna.

El método B también se puede llevar a cabo usando síntesis paralela automatizada.

Otro proceso (Método C) para preparar compuestos de fórmula (I) es transformar in situ una amina de fórmula (III) en derivado de iso(tio)cianato y hacer reaccionar este último con una amina de fórmula (V):



(V)

En donde R_1 y R_2 son según se describió anteriormente para la fórmula (I),

O derivados de ellos.

La reacción anterior se puede llevar a cabo por métodos conocidos. La transformación de la amina (III) en derivado de iso(tio)cianato se puede llevar a cabo in situ en un disolvente aprótico (por ejemplo tetrahidrofurano,

hidrocarburos clorinados) por medo del uso de un derivado de ácido (tio)carbónico apropiado (por ejemplo, fosgeno, trifosgene, tiofosfege) en la presencia de una base (por ejemplo trietilamina), ventajosamente entre -5° C y temperatura ambiente. A la suspensión o solución así obtenida una amina apropiada de fórmula (V), en donde R_1 y R_2 son según se describió anteriormente, se agrega en la forma de una base o sal formada con ácido orgánico o inorgánico. El tiempo de reacción necesario está entre 2 a 24 horas. El trabajo de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo por métodos conocidos. Los productos se pueden purificar, por ejemplo por ejemplo por cristalización o por cromatografía de columna.

Las (tio)ureas de fórmula (I) obtenidas se pueden transformar en sales de las mismas con ácidos y/o las (tio)ureas de fórmula (I) liberadas de las sales de adición de ácido obtenidas por tratamiento con una base, y/o se pueden separar los cis- y/o trans- transisómeros y/o los estereoisómeros y/o diastereómeros y/o se pueden transformar en hidratos y/o solvatos de los mismos.

Los (tio)carbamoilcloruros de fórmula (II) e iso(tio)cianatos de fórmula (IV) y las minas de fórmula (V), en donde R_1 , R_2 y X son según se definió anteriormente están disponibles

comercialmente o se pueden sintetizar por diferentes métodos conocidos.

La síntesis de la amina de fórmula (III), en donde $n = 1$ se describe por ejemplo en la WO 03/029233 o Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 7; 18; 1997; 2403-2408.

Las aminas de fórmula (III), en donde $n = 2$, son compuestos nuevos y también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Las nuevas aminas (III), en donde $n=2$ son sintetizadas por métodos convencionales conocidos mencionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también ser preparados por síntesis paralela automatizada.

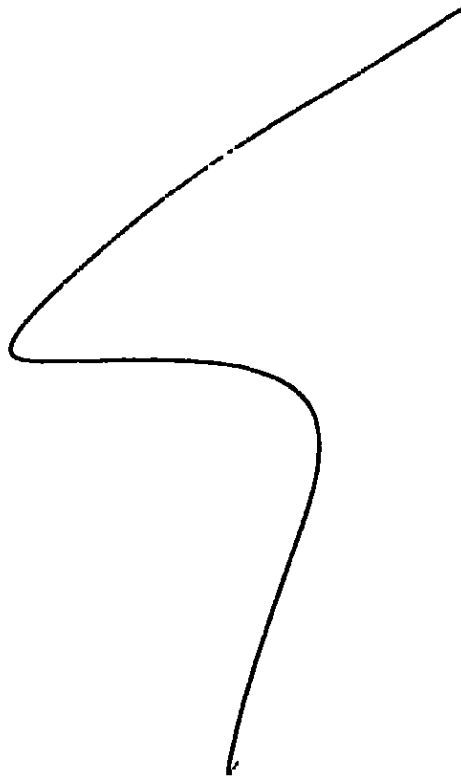
La separación de los cis- y trans isómeros sea de los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (III) o los derivados protegidos de los últimos se llevan a cabo por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía/cristalización, o los cis y trans isómeros de fórmula (I) pueden ser preparados a través de un cis o trans precursor puro.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, en contraste a los antipsicóticos conocidos se ha encontrado que exhiben una alta afinidad para los receptores D_3 de la dopamina, menos actividad hacia los receptores D_2 y muchos menos afinidad a los receptores alfa-1 adrenérgicos, y se espera que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad y/o prevención de la misma en la cual los receptores D_3 y/o D_2 de la dopamina están, involucrados en la patología de la enfermedad y por lo tanto su modulación es requerida.

La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico está involucrada en la patología de diversos desórdenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, tales como esquizofrenia, abusos de las drogas y enfermedad de Parkinson, respectivamente. El efecto de la dopamina es mediado por vía de por lo menos cinco receptores de dopamina distintos que pertenecen a las familias de D_1 -(D_1 , D_5) o las familias de D_2 -(D_2 , D_3 , D_4). Los receptores D_3 han mostrado que tienen una distribución característica en los sistemas dopaminérgicos cerebrales. Particularmente, altas densidades fueron encontradas en ciertas estructuras límbicas, tales como el nucleus accumbens y las islas de Calleja. Por lo tanto, el objetivado preferencial de los receptores D_3 puede ser una enseñanza promisoría para una modulación más selectiva de las

funciones dopaminérgicas y consecuentemente para una intervención terapéutica exitosa en diversas anormalidades, tales como esquizofrenia, disfunciones emocionales o cognitivas y adicción (Sokoloff, P. et al: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J.C. et al: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), adicción (Pilla, C. Et al: Nature 1999, 400, 371) y enfermedad de Parkinson (Levant, B. Et al: CNS Drugs 1999, 12, 391) o dolor (Levant, B. Et al: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

Los receptores D_2 de la dopamina están ampliamente distribuidos en el cerebro y se conoce que están involucrados en diversas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas D_2 son drogas ampliamente usadas como antipsicóticos, por ejemplo. Sin embargo, es también bien



3. Ligado del receptor Alfa-1

El estudio del ligado del receptor alfa-1 fue llevado a cabo de acuerdo con el método descrito por Greengrass y Bremmer (European Journal of Pharmacology 55:323-326, 1979) sobre una preparación de membrana cortical de cerebro de rata usando [³H]-prazosina (0,5 nM) como ligando. El ligado no específico fue determinado en la presencia de 10 µM de fentolamina.

Los datos de ligado de los receptores D₃ y D₂ y alfa-1 de compuestos seleccionados de la invención se dan en la tabla que sigue.

Compuesto	D3 IC-50 (nM)	D2 IC-50 (nM)	Alfa-1 IC-50 (nM)
1	+++	++	>200
2	++++	+	>200
4	++++	++	>200
5	++++	++	>200
6	++++	++	>200
7	+++	++	>200
8	++++	++	>200
9	++++	+++	>200
16	++++	++	>200
21	++++	++	>200

Compuesto	D3 IC-50 (nM)	D2 IC-50 (nM)	Alfa-1 IC-50 (nM)
24	++++	++	>200
29	+++	++	>200
31	++++	++	>200
32	++++	++	>200
33	++++	++	>200
38	+++	++	>200
42	++++	++	>200
44	++++	++	>200
45	++++	++	>200
47	++++	++	>200
48	++++	++	>200
49	++++	+	>200
50	++++	+	>200
51	++++	++	>200
Haloperidol	+	++	++
Aripiprazol	+++	++	>200
Risperidona	++	++	+++
Olanzapina	+	+	++

+: IC-50 está entre 50 y 200 nM

++: IC-50 está entre 10 y 50 nM

+++ : IC-50 está entre 1 y 10 nM

++++: IC-50 es menos de 1 nM

>200: el valor IC-50 es mayor a 200 nM

Los efectos colaterales más prominentes de la primera generación de compuestos antisicóticos (por ejemplo clorpromazina y haloperidol) son los síntomas extrapiramidales tales como seudoparkinsonismo y discinesia tardía y la hipotensión ortostática. Los primeros dos son el resultado del bloqueo masivo de los receptores D_2 en la glándula basal mientras que el último es la consecuencia del antagonismo de los receptores α -1.

Los compuestos en la tabla anterior son ligandos muy altamente potentes en receptores D_3 (valores IC-50 son menores a 1 nM o entre 1 y 10 nM, respectivamente) y ligandos moderadamente a altamente potentes a los receptores D_2 de la dopamina que mostraron 5 a 200 veces de selectividad (selectividad: IC-50 para D_2 dividido por IC-50 para D_3) sobre los receptores D_2 . Sin embargo, el acoplamiento de la afinidad alta o muy alta de D_3 a la afinidad moderada a alta de D_2



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

280

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:

Fecha:

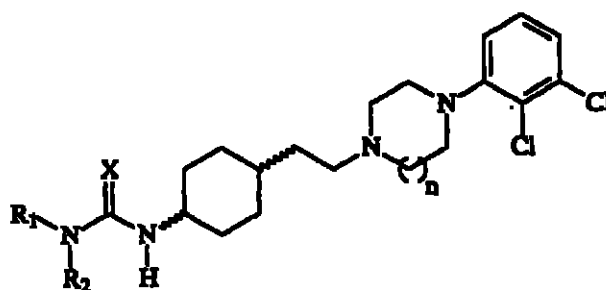
Bogotá, febrero 28 de 2006

trans-N-(4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl)-piperazine-1-carboxamide:

trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-metil-piperazina-1-carboxamida;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-morfolino-4-carboxamida;
trans-N-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil]-piperidina-1-carboxamida;
trans-N-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(2-metoxi-fenil)-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
trans-1-aliil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(2-etoxi-fenil)-urea,
trans-1-butil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea,
trans-1-adamantan-1-il-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea,
trans-1-bifenil-2-il-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea
 metil éster de ácido *trans*-2-[3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-ureido]-3-metil-butírico,
 metil éster de ácido *trans*-2-[3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-ureido]-benzoico,
trans-1-(3-ciano-fenil)-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-{3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea,
trans-1-ciclohexil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-propil-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-fenil-tiourea,
trans-1-adamantan-1-il-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiourea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etoxycarbonil-tiourea,
trans-1-terc-butil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiourea,
trans-1-benzil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiourea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(2-metoxi-fenil)-tiourea,
trans-1-butil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiourea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-propil-tiourea,
trans-1-benzoil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiourea,
 etil éster de ácido *trans*-3-[4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil]-tioureido]-acético,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-tiourea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-naftalen-1-il-tiourea,
trans-1-terc-butil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-fenil-urea,
trans-1-benzil-3-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(4-metoxi-fenil)-urea,

etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-acético,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-urea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
trans-1-alií-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-etoxi-fenil)-urea,
trans-1-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea,
trans-1-adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metilíio-fenil)-urea,
trans-1-bifenil-2-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,
metil éster de ácido *trans*-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-3-metil-butírico,
metil éster de ácido *trans*-2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-benzoico,
trans-1-(3-ciano-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea,
trans-1-ciclohexil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-tiourea,
trans-1-adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etoxycarbonil-tiourea,
trans-1-terc-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,
trans-1-benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-tiourea,
trans-1-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-propil-tiourea,
trans-1-benzol-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea,
etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tioureido]-acético,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etil-tiourea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-naftalen-1-il-tiourea,
trans-1-terc-butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-urea,
trans-1-benzil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea,
etil éster de ácido *trans*-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-acético,
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

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



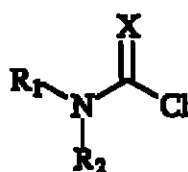
(I)

en donde R_1 y R_2 representan Independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

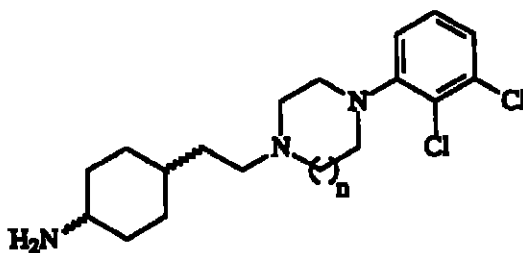
n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos, que comprenden:

a) al formar un enlace amida entre un (tio)carbamoilcloruro de fórmula (II):



(II)

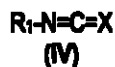
en donde R_1 , R_2 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



(III)

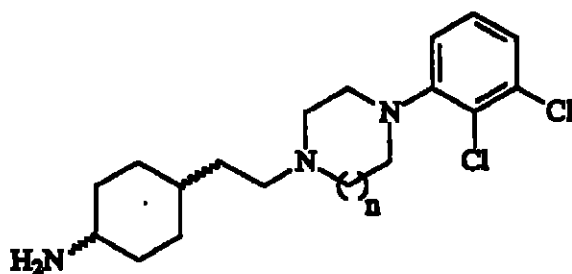
en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

b) al formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



(IV)

en donde el significado de R_1 y X es como se describió anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

en donde el significado de n es como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, o

c) transformar in situ una amina de fórmula (III) a un derivado de iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



(V)

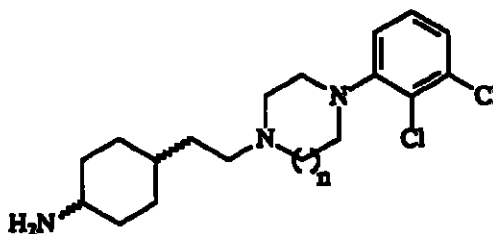
en donde R_1 y R_2 son como se describió anteriormente para la fórmula (I), o derivados de estos, y

interconvertir un compuesto (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) a un compuesto diferente de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I);

cuando sea adecuado, separar los enantiómeros y/o diastereómeros, isómeros *cis*- y/o *trans*- de los compuestos de fórmula (I), o intermedios a estos en donde R_1 , R_2 , X y n son como se definió para el compuesto (I) mediante métodos convencionales;

y opcionalmente de manera posterior formar sales y/o hidratos y/o solvatos.

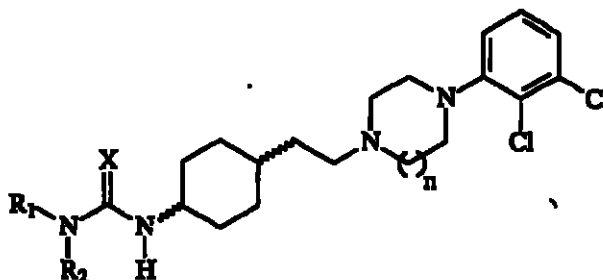
10. Una amina de fórmula (III):



(III)

en donde n es 2, y/o formas protegidas de estos y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de estos.

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



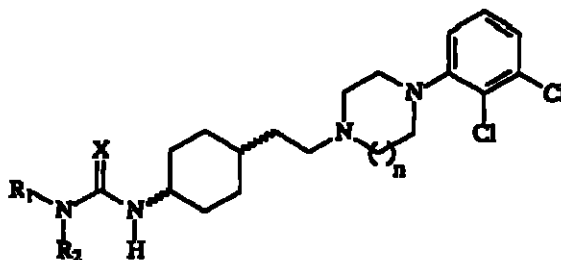
(I)

en donde R_1 y R_2 representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos y portador(es) fisiológicamente aceptable de estos.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I)



(I)

286

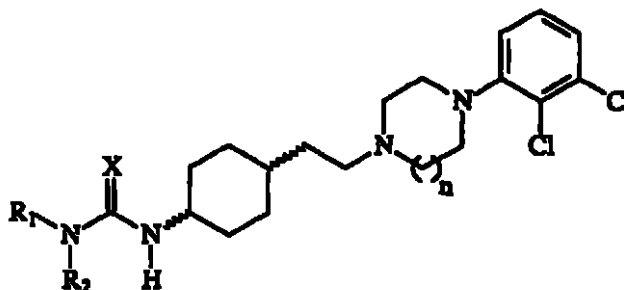
000285

en donde R₁ y R₂ representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina.

20. Un método para tratar y/o prevenir una condición que requiere modulación de receptor(es) de dopamina que comprende administrar a un sujeto necesitado de estos una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde R₁ y R₂ representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un átomo de oxígeno o azufre;

n es un entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de estos.

A:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

287
290

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT.

REFERENCIA	Radicación No.	06 19948
	Solicitud internacional	HU2004/000056
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4337

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. Debe aclarar el número de las reivindicaciones modificadas 1,2 y4 por cuanto no están referenciadas en el texto del capítulo reivindicatorio.
3. Pago por excedente de palabras para publicación en la gaceta de propiedad industrial.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21-ABR. 2006
jramos