



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 941**

51 Int. Cl.:

| | |
|------------------------------|------------------------------|
| C07D 417/12 (2006.01) | C07D 401/12 (2006.01) |
| C07D 403/12 (2006.01) | C07D 239/52 (2006.01) |
| C07D 239/56 (2006.01) | C07D 239/42 (2006.01) |
| A61K 31/505 (2006.01) | A61K 31/506 (2006.01) |
| A61P 25/24 (2006.01) | A61P 25/16 (2006.01) |
| A61P 25/18 (2006.01) | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05774305 .6**

96 Fecha de presentación : **08.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1778684**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Compuestos de 4-piperazinil-pirimidina adecuados para tratar trastornos que responden a modulación del receptor D₃ de dopamina.**

30 Prioridad: **09.08.2004 US 600042 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2010

73 Titular/es: **Abbott GmbH & Co. KG.**
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es: **Haupt, Andreas;**
Unger, Liliane;
Drescher, Karla;
Jongen-Relo, Ana, Lucia;
Grandel, Roland;
Braje, Wilfried y
Geneste, Hervé

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-piperazinil-pirimidina adecuados para tratar trastornos que responden a modulación del receptor D₃ de dopamina.

Antecedente de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos de 4-piperazinilpirimidina. Los compuestos poseen propiedades terapéuticas valiosas y son adecuados, en particular, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor D₃ de dopamina.

Las neuronas obtienen su información por vía de los receptores acoplados a proteína G, entre otros. Un gran número de sustancias ejerce su efecto por vía de estos receptores. Una de estas es la dopamina. Existen hallazgos confirmados con respecto a la presencia de dopamina y su función fisiológica como un neurotransmisor. Los trastornos en el sistema transmisor dopaminérgico resultan en enfermedades del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, depresión y enfermedad de Parkinson. Estas y otras enfermedades, se tratan con los fármacos que interactúan con los receptores de dopamina.

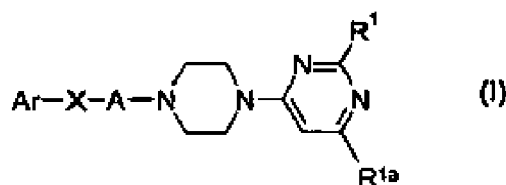
Hasta los noventa, se han definido claramente dos subtipos del receptor de dopamina farmacológicamente, a saber los receptores D₁ y D₂. Más recientemente, se encontró un tercer subtipo, a saber el receptor D₃ que aparece para mediar algunos efectos de los antipsicóticos y antiparkinsonianos (J.C. Schwartz *et al.*, The Dopamine D3 Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, páginas 135-144; M. Dooley *et al.*, Drugs and Aging 1998, 12, 495-514, J.N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90, pp. 231-59 "The Dopamine D3 Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs").

Desde entonces, se han dividido los receptores de dopamina en dos familias. Por una parte, existe el grupo D₂, que consiste de los receptores D₂, D₃ y D₄, y, por otra parte, el grupo D₁, que consiste de receptores D₁ y D₅. Considerando que los receptores D₁ y D₂ se distribuyen ampliamente, parece que los receptores D₃ se expresan regiosselectivamente. Así, estos receptores se encuentran preferencialmente en el sistema límbico y las regiones de proyección del sistema de dopamina mesolímbico, especialmente en el núcleo accumbens, pero también en otras regiones, tales como las amígdalas. Debido a esta expresión relativamente regiosselectiva, se consideran los receptores D₃ como un objetivo que tiene pocos efectos colaterales y se asume que, mientras que un ligando D₃ selectivo tendría las propiedades conocidas de los antipsicóticos, no tendrían sus efectos colaterales neurológicos mediados por el receptor D₂ de dopamina (P. Sokoloff *et al.*, Localization and Function of the D3 Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff *et al.* Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D3) as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)).

En varias ocasiones se han descrito los compuestos de pirimidina que tienen una afinidad para el receptor D₃ de dopamina en la técnica antecedente, por ejemplo en la WO 96/02519, WO 96/02520, WO 96/02249, WO 96/02246, WO 99/02503, WO 00/42036, WO 00/42037, WO 00/42038. Algunos de estos compuestos poseen altas afinidades para el receptor D₃ de dopamina. Por lo tanto se han propuesto por ser adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central. Infortunadamente su selectividad hacia el receptor D₃ o su perfil farmacológico no son siempre satisfactorios. Por consiguiente existe una permanente necesidad de proporcionar nuevos compuestos, que tengan una selectividad mejorada o un perfil farmacológico mejorado, por ejemplo una alta proporción de plasma en el cerebro, una alta biodisponibilidad o una inhibición disminuida de la respiración mitocondrial.

Resumen de la invención

La invención se basa en el objetivo de proporcionar compuestos que actúan como ligandos del receptor D₃ de dopamina altamente selectivos. Se alcanza de forma sorprendente este objetivo por medio de compuestos de 4-piperazinilpirimidina de la fórmula general I



en donde

Ar es fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, como miembros del anillo, en donde Ar puede llevar 1, 2 o 3 radicales R^a que, independientemente

uno del otro, se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, CN, NO₂, halógeno, OR², NR³R⁴, C(O)NR³R⁴, O-C(O)NR³R⁴, SO₂NR³R⁴, COOR⁵, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, O-C(O)R⁷, COR⁷ o cicloalquilmetilo C₃-C₅, en donde Ar puede también llevar un grupo fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, en donde los dos últimos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 o 4 de los radicales R^a anteriormente mencionados;

X es un enlace sencillo, CONR⁸, S, o O;

A es alquileo C₃-C₄ lineal, que puede llevar 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₄

R¹, R^{1a} se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₂, o cicloalquilo C₃-C₆, que puede llevar 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₄, dado que por lo menos uno de los radicales R¹, R^{1a} se selecciona de cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ independiente uno del otro son H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C₁-C₄ o fenilo, haloalquilo C₁-C₄ o fenilo, que puede llevar 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR³R⁴, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ o halógeno, R⁴ también puede ser un radical COR⁹, en donde R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o fenilo, que puede llevar 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR³R⁴, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ o halógeno, R³ y R⁴ pueden junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros unido a N, que puede comprender un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional como un miembro del anillo y que puede llevar 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C₁-C₆; y

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

sus tautómeros y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y de los tautómeros.

La presente invención por lo tanto se relaciona con los compuestos de 4-piperazinilpirimidina de la fórmula general I y con sus sales de adición ácida fisiológicamente toleradas.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto 4-piperazinilpirimidina de la fórmula I y/o por lo menos una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada de I, donde es apropiada junto con portadores fisiológicamente aceptables y/o sustancias auxiliares.

La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto 4-piperazinilpirimidina de la fórmula I y/o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada de I para preparar una composición farmacéutica para tratar trastornos que responden a la influencia por los antagonistas del receptor D₃ de dopamina o agonistas D₃ de dopamina.

Descripción detallada de la invención

Las enfermedades que responden a la influencia de antagonistas o agonistas del receptor D₃ de dopamina incluyen, en particular, trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular perturbaciones afectivas, perturbaciones neuróticas, perturbaciones por estrés y perturbaciones de somatoforma y sicosis, especialmente esquizofrenia y depresión y, en adición, perturbaciones de función renal, en particular perturbaciones de la función renal que son originadas por diabetes mellitus (ver WO 00/67847).

De acuerdo con la invención, se utiliza por lo menos un compuesto de la fórmula general I que tiene los significados mencionados desde el principio para tratar las indicaciones anteriormente mencionadas. Pueden existir los compuestos proporcionados de la fórmula I de y una constitución dada en disposiciones muy espaciales diferentes, por ejemplo si ellos poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituidos o enlaces dobles, o como tautómeros diferentes, también es posible utilizar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, preferiblemente, sin embargo, los enantiómeros esencialmente puros respectivos, diastereómeros y tautómeros de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales.

También es posible utilizar sales toleradas fisiológicamente de los compuestos de la fórmula I, especialmente sales de adición ácida con ácidos tolerados fisiológicamente. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilosulfónicos C₁-C₄, tal como ácido metanosulfónico, ácidos aromáticos sulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables son los descritos en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volumen 10, páginas 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

Los grupos funcionales orgánicos mencionados en las anteriores definiciones de las variables son - similares al término halógeno - términos colectivos para los listados individuales de los miembros del grupo individuales. En prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

ES 2 340 941 T3

El término halógeno denota en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro.

El alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo o terc-butilo.

El alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen alquilo C₁-C₄ como se mencionó y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

El alquilo C₃-C₆ ramificado es alquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono por lo menos uno es un átomo de carbono secundario o terciario. Ejemplos son isopropilo, terc-butilo, 2-butilo, isobutilo, 2-pentilo, 2-hexilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo 1-metil-1-etilpropilo.

El haloalquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos se pueden reemplazar por átomos de halógeno como se mencionó, por ejemplo haloalquilo C₁-C₄, tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El fluoroalquilo C₁-C₂ es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de C en los que todos o algunos, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno, se reemplaza/reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos son CF₃, CHF₂, CH₂F o CH₂CF₃.

El alcoxi C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que se une al resto de la molécula por vía de un átomo de oxígeno. Ejemplos de alcoxi C₁-C₄ son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

El alcoxi C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que se une al resto de la molécula por vía de un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen alcoxi C₁-C₄ como se mencionó y también pentiloxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi.

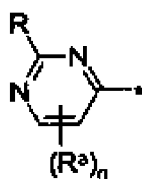
El alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, es un grupo alquilo C₁-C₄, como se mencionó, en particular a metilo o un grupo etilo, que lleva un sustituyente alcoxi C₁-C₄, por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, (1-metil-propoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 1-(n-propoxi)etilo, 1-isopropoxietilo, 1-(n-butoxi)etilo, 1-(1-metilpropoxi)etilo, 1-(2-metilpropoxi)metilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-isopropoxietilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo o 2-(2-metilpropoxi)metilo.

El cicloalquilo C₃-C₆ es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tales como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El radical cicloalquilo puede ser no sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 radicales alquilo C₁-C₄, preferiblemente un radical metilo. Un radical alquilo se localiza preferiblemente en la posición 1 del radical cicloalquilo, tal como en 1-metilciclopropilo o 1-metilciclobutilo.

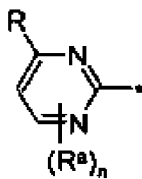
El alquilenos C₃-C₄ es 1,3-propandiilo o 1,4-butan-diilo, que puede llevar 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₄, especialmente 1 o 2 grupos metilo tal como en 2-metilbut-2-en-1,4-diilo, (R)- y (S)-2-metilpropan-1,3-diilo, (R)- y (S)-butan-1,3-diilo, (R)- y (S)-butan-2,4-diilo, (R)- y (S)-2-metilbutan-1,4-diilo, (R)- y (S)-pentan-1,4-diilo, (R)- y (S)-pentan-2,5-diilo, (R)- y (S)-pentan-1,3-diilo, pentan-2,4-diilo, (R)- y (S)-2-(R)-metilbutan-1,3-diilo, (R)- y (S)-2-(S)-metilbutan-1,3-diilo, etc.

Ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros comprenden 2-, 3-, o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 3- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 3- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, 1H-, 2H- o 3H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-triazol-3-ilo, 1H-, 2H-, o 4H-1,2,4-triazolilo y 1H- o 2H-tetrazolilo, que puede ser no sustituido o que puede llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a anteriormente mencionados.

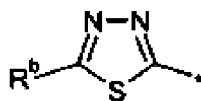
Los radicales heteroaromáticos preferidos Ar son de las siguientes fórmulas a a k:



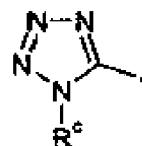
(a)



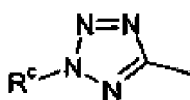
(b)



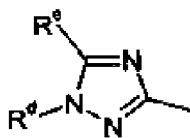
(c)



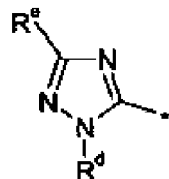
(d)



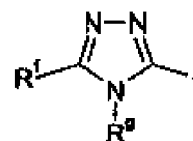
(e)



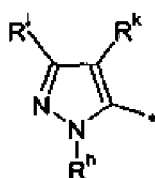
(f)



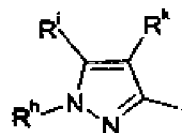
(g)



(h)



(i)



(k)

El * indica en las fórmulas a a k indica la posición en que Ar se conecta con X. En las fórmulas a y b la variable n es 0 o 1 y los radicales R^a y R son como se definió anteriormente para la fórmula I. En las fórmulas c a k los radicales R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ y R^k tienen los siguientes significados:

R es hidrógeno, OH o halógeno, especialmente flúor, y preferiblemente OH;

R^b, R^c, R^f, Rⁱ, R^k son cada uno independientemente hidrógeno o un radical Ra, como se definió anteriormente o R^e y R^f también puede ser fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros tales como 2-, 3-, o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3- pirrolilo, 2-, 3- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 3- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, 1H-, 2H- o 3H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-triazol-3-ilo, 1H-, 2H-, o 4H-1,2,4-triazolilo y 1H- o 2H-tetrazolilo, que puede ser no sustituido o que puede llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a anteriormente mencionados; en particular 1, 2 o 3 de los radicales seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, especialmente metilo, fluoroalquilo C₁-C₂, especialmente difluorometilo o trifluorometilo.

R^c, R^d, R^g, R^h son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, especialmente metilo, cicloalquilo C₃-C₆, especialmente ciclopropilo o ciclobutilo, Alcoximetilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₂, especialmente difluorometilo o trifluorometilo.

Los radicales R^a preferidos se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, especialmente, NR³R⁴, OH, SH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, alcoximetilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₂.

En la fórmula a el radical R^a es más preferiblemente hidrógeno.

En la fórmula b el radical R^a es más preferiblemente hidrógeno, flúor o metilo.

Más preferiblemente R^c, R^d, R^g son cada uno independientemente alquilo C₁-C₄, especialmente metilo. R^h es preferiblemente alquilo C₁-C₄, especialmente metilo, o ciclopropilo.

Más preferiblemente R^b, R^e, R^f, Rⁱ, R^k se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de NR³R⁴, OH, SH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, alcoximetilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₂, R^e y R^f también puede ser fenilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3- o 4-piridazinilo, que puede ser no sustituido o que puede llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a anteriormente mencionados; en particular 1, 2 o 3 de los radicales seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, especialmente metilo, fluoroalquilo C₁-C₂, especialmente difluorometilo o trifluorometilo.

ES 2 340 941 T3

R^b es más preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, especialmente hidrógeno o metilo.

R^c es más preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, especialmente hidrógeno o metilo, fenilo o pirazinilo.

5 R^f es más preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, especialmente metilo, cicloalquilo C₃-C₅, especialmente ciclopropilo o ciclobutilo, alcoximetilo C₁-C₄, especialmente metoximetilo o etoximetilo, trifluorometilo, fenilo o pirazinilo.

10 Rⁱ es más preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, especialmente hidrógeno o metilo.

R^k es preferiblemente hidrógeno.

15 En vista a la utilización de los compuestos de acuerdo con la invención como ligandos del receptor D₃ de dopamina, se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I en los que el radical Ar es un radical de las fórmulas a, b, o h.

En vista a la utilización de los compuestos de acuerdo con la invención como ligandos del receptor D₃ de dopamina, se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I en los que el radical R' se selecciona de terc.-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. R¹ es más preferiblemente terc, butilo. R^{1a} se selecciona preferiblemente de ciclopropilo, ciclobutilo y 1-metilciclopropilo.

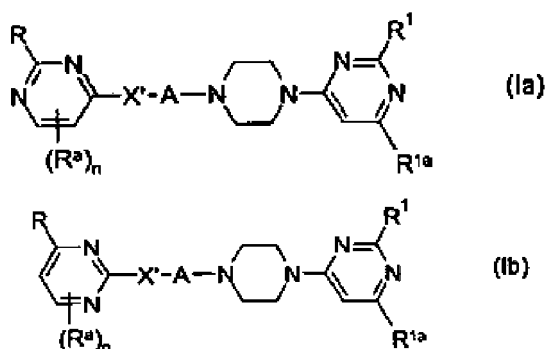
20 En vista a la utilización de los compuestos de acuerdo con la invención como ligandos del receptor D₃ de dopamina, también se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I en los que el radical R^{1a} se selecciona de terc.-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo con más preferencia dada a terc, butilo. R¹ se selecciona preferiblemente de ciclopropilo, ciclobutilo y 1-metilciclopropilo.

25 En una primera realización de la invención X es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Entre estos compuestos se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I en los que X y A forman una cadena de 4-miembros, es decir el grupo Ar se separa del nitrógeno de la piperazinato al cual A se une mediante 4 átomos. En otras palabras, cuando X es un enlace sencillo, A es preferiblemente butan-1,4-diilo, que puede llevar 1 o 2 grupos metilo, y especialmente butan-1,4-diilo. Cuando X es O o S, A es preferiblemente propan-1,3-diilo, (R)- o (S)-2-metilpropan-1,3-diilo, (R)- o (S)-butan-1,3-diilo, (R)- o (S)-butan-2,4-diilo.

30 En esta primera realización, se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en donde Ar es un radical heteroaromático unido C y más preferiblemente un radical de las fórmulas a a m como se definió anteriormente.

35 Entre los compuestos de la primera realización se da más preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I, en donde Ar es 2- o 4-pirimidinilo, que puede llevar 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2 de los radicales R^a anteriormente mencionados. Entre estos compuestos se da preferencia a aquellos, que llevan un grupo OH en la posición 4/-6- en la posición 2 del radical pirimidina. Una realización especialmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I, en donde Ar es 2-hidroxipirimidin-4-ilo o 4-hidoxipirimidin-2-ilo.

40 Entre estos compuestos, se prefieren especialmente aquellos de las fórmulas Ia y Ib, los tautómeros, enantiómeros y diastereómeros de Ia o Ib y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y de los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros:



60 En las fórmulas Ia y Ib n, R, R¹, R^{1a} y R^a son como se definió anteriormente. Las variables A y X tienen los siguientes significados:

A es propano-1,3-diilo o 2-metilpropano-1,3-diilo

65 X' es CH₂, O o S.

ES 2 340 941 T3

En las fórmulas Ia R es preferiblemente OH. Preferiblemente n en la fórmula Ia es 0 o 1 y especialmente 0.

Si n = 1, R^a en la fórmula Ib es preferiblemente flúor o metilo.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Ia comprenden

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-4-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina;

4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-2-ol;

4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-2-ol;

(R)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilpropoxi}pirimidin-2-ol;

(S)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilpropoxi}pirimidin-2-ol;

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-4-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina;

4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-2-ol;

4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-2-ol;

(R)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-propoxi}pirimidin-2-ol;

(S)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-propoxi}pirimidin-2-ol;

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Ib comprenden

fumarato de 2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}pirimidin-4-ol,

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metilpirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-4-ol,

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

(R)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

(S)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-4-ol,

2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-4-ol,

fumarato de 2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}pirimidin-4-ol,

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(4-metilpirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-4-ol,

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

(R)-2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

(S)-2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-4-ol,

2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-4-ol,

ES 2 340 941 T3

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(5-fluoropirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

(R)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

(S)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(5-fluoropirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

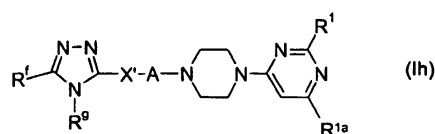
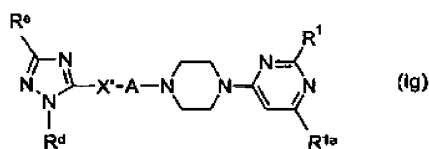
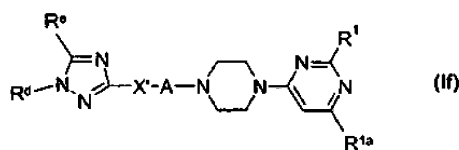
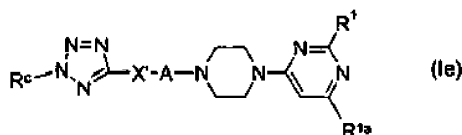
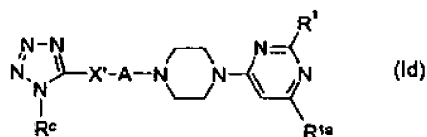
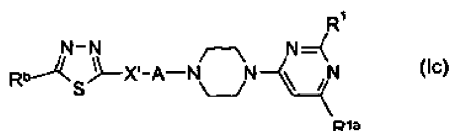
2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

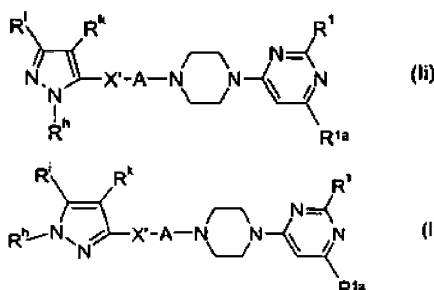
(R)-2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[2-metil-3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

(S)-2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[2-metil-3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

Entre estos compuestos, se prefieren especialmente aquellos de las fórmulas Ic, Id, Ie, If, Ig, Ii, Ih y Ik, sus diastereómeros, enantiómeros y tautómeros así como también las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos:





En las fórmulas Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii y Ik R^1 y R^{1a} son como se definió anteriormente. Las variables R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^k tienen los significados dados para las fórmulas a a k. A y X' tienen los siguientes significados:

A es propano-1,3-diilo o 2-metilpropano-1,3-diilo; y

X' es CH_2 , O o S.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Ic comprenden

- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina,

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Id comprenden

- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina,

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Ie comprenden

- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina,

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

ES 2 340 941 T3

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula If comprenden

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

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

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

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

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

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Ig comprenden

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

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

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

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

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Ih comprenden

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 340 941 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-terc-Butil-4-(4-[3-(4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidina,

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

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

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

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

2-terc-butil-4-(4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxxipropil]-piperazin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidina,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 340 941 T3

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

2-terc-butil-4-{4-[3-(5-fenilo-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,

2-ciclopropil-4-{4-[3-(5-fenilo-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina,

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

2-terc-butil-4-{4-[3-(5-pirazin-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,

2-ciclopropil-4-{4-[3-(5-pirazin-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina,

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

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

2-terc-butil-4-(1-metil-ciclopropil)-6-{4-[3-(4-metil-5-fenilo-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina,

2-terc-butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metil-5-fenilo-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina,

2-(1-metil-ciclopropil)-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometilpirimidina,

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

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Ii comprenden

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

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,

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

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

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,

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

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Ik comprenden

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

ES 2 340 941 T3

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

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina,

2-terc-Butil-4-(4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il)-6-ciclopropil-pirimidina,

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,

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

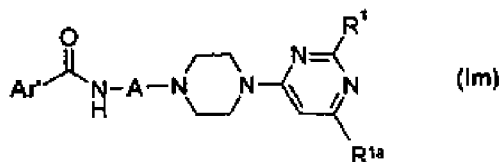
sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

En una segunda realización de la invención X es un grupo $C(O)-NR^8$. Preferiblemente el grupo carbonilo se une a Ar. En esta realización se da preferencia a los compuestos I, en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo. En esta realización, Ar puede llevar preferiblemente 0, 1 o 2 de los radicales R^a anteriormente mencionados.

Los radicales preferidos R^a son halógeno, NO_2 , CN, fluoroalquilo C_1-C_2 , especialmente CF_3 y alcoxi C_1-C_4 , especialmente metoxi o etoxi.

En la segunda realización A es preferiblemente butan-1,4-diilo, que puede llevar 1 o 2 grupos metilo, y especialmente butan-1,4-diilo.

Entre los compuestos de la segunda realización, los compuestos de las fórmulas Im, los tautómeros, enantiómeros y diastereómeros de Im y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos se prefieren especialmente:



en donde R^1 , R^{1a} y A son como se definió anteriormente y Ar' se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en donde Ar' puede llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a anteriormente mencionados.

Ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula Im comprenden

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-fluoro-benzamida

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2-fluoro-benzamida

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-fluoro-benzamida

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2,4-difluoro-benzamida

N-(4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilfisonicotinamida

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-nicotinamida

{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido piridina-2-carboxílico

{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Pirazina-2-carboxílico

{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Pirimidina-5-carboxílico

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-nitrobenzamida

ES 2 340 941 T3

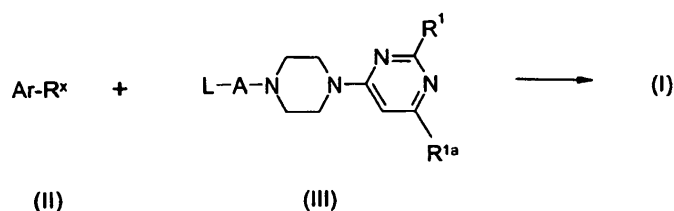
{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Piridazina-4-carboxílico

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-fluoro-N-metil-benzamida

5 sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

10 Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar en analogía a los métodos, que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo de las solicitudes de patente citadas en la parte introductoria. Se bosqueja el método preferido para la preparación de los compuestos I en donde X es S o O en el esquema i):

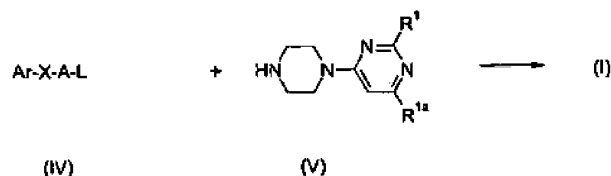
Esquema i



La reacción de un compuesto hidroxilo o mercapto aromático de la fórmula II con un compuesto piperazinilpirimidina de la fórmula III, en donde R^x es SH o OH y L es un grupo saliente convencional, que es susceptible a reemplazo nucleófilo, tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, alquilsulfonilo tal como metanosulfonilo, arilsulfonilo, tal como fenilsulfonilo o toilsulfonilo (tosilato) etc. Se puede desarrollar la reacción utilizando as condiciones como se describe aquí o en la técnica antecedente cita da en la parte introductoria. R^x también puede ser cloro o bromo. L es entonces SH. En este caso se puede desarrollar la reacción utilizando las condiciones de reacción como se describe por Hester, Jackson B., Jr.; Von Voigtlander, Philip. Journal of Medicinal Chemistry (1979), 22(11).

Se bosqueja otro método preferido para la preparación de los compuestos I en el esquema ii):

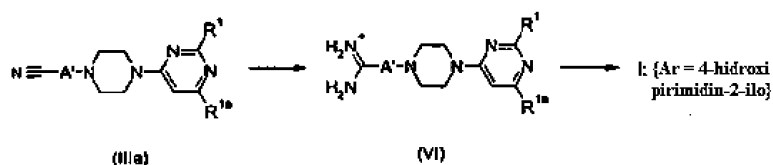
Esquema ii



La reacción de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto piperazinilpirimidina de la fórmula V, en donde L es un grupo saliente convencional que es susceptible a un reemplazo nucleófilo tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo etc.

Se bosqueja un método adicional para la preparación de los compuestos I en donde X es un enlace sencillo y Ar es 4-hidroxipirimidin-2-ilo en el esquema iii):

Esquema iii

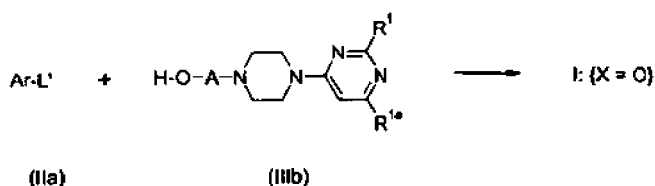


ES 2 340 941 T3

En el esquema iii R^1 y R^{1a} son como se definió anteriormente. A' tiene los significados dados para A. En una primera etapa, el compuesto nitrilo IIIa se convierte en el compuesto amidinio VI primero al hacer reaccionar IIIa con ácido clorhídrico en un alcohol, por ejemplo metanol o etanol y posteriormente hacer reaccionar el éster hidroxámico así obtenido con amoniaco de acuerdo con los métodos convencionales para preparar amidinas (ver por ejemplo J. Med. Chem. (2001), 44(8), 1217-1230, Synthetic Communications (1989), 19 (13-14), 2237-42, and J. Am. Chem. Soc. (1988), 110(7), 2192-2201). En una segunda etapa se utiliza el grupo amidino como un bloque de construcción para la pirimidina heterociclo Ar. Es decir se hace reaccionar el compuesto VI con un éster de alquilo de ácido 3-hidroxiacrílico, en particular el éster de alquilo C_1-C_4 tal como el éster de metilo o etilo, de acuerdo con los métodos convencionales para preparar pirimidinas, por ejemplo de acuerdo con el método descrito en J. Med. Chem. (2001), 44(17), 2695-2700 o Heterocycles (1979), 12(3), 383-6.

Se bosqueja un método adicional para la preparación de los compuestos I en donde X es O en el esquema iv:

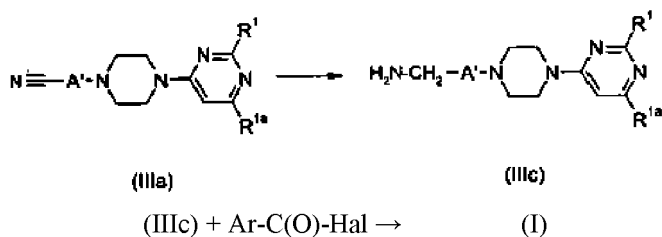
Esquema iv



En el esquema iv Ar, A y R^1 y R^{1a} son como se definió anteriormente. L' es un grupo saliente, que es propenso a sufrir una sustitución aromática. Ejemplos para L' comprenden halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, alquil-sulfinilo, especialmente metilsulfinilo y alquilsulfonylo, especialmente metilsulfonylo. Se puede desarrollar la reacción de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. (2001), 66(17), 5723-30, J. Am. Chem. Soc. (2001), 123(16), 3854-55, US 5811540, Bulletin of the Korean Chemical Society (1995), 16(6), 489-92, Tetrahedron (1993), 49(11), 2169-84, Tetrahedron (1990), 46 (2), 595-606, J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1971), (6), 249-250, and Heterocycles (1977), (8), 299-305.

Se bosqueja un método para la preparación de los compuestos I en donde X es C(O)NH en el esquema v:

Esquema v



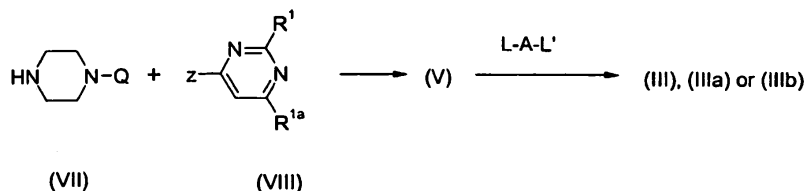
En el esquema v Ar y R^1 y R^{1a} son como se definió anteriormente. Hal es halógeno, especialmente cloro o bromo. A' es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo, que puede llevar 1, o 2 grupos alquilo. En una primera etapa, el nitrilo se reduce a la amina correspondiente IIIc. Se puede desarrollar la reducción de acuerdo con procedimientos de reducción estándar, que se conocen de textos orgánicos estándar tal como J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. ed. John Wiley, New York 1985, pp. 815 and 1095 y de la bibliografía citada aquí. Luego, la amina se hace reaccionar con el haluro de ácido Ar-C(O)Hal o el ácido correspondiente Ar-C(O)OH en una reacción de amidación para obtener los compuestos de la fórmula I con X siendo C(O)NH. Se puede desarrollar la reacción de amidación de acuerdo con el método descrito en Bioorg. Med. Chem. Letters (2003), 13 (6), 1161-64, Synlett (2003), (4), 542-546, J. Organometallic Chemistry (2003), 668(1-2), 67-74. En analogía al método bosquejado en el esquema v se pueden preparar los compuestos I en donde X es C(O)NR⁸ al partir de aminas secundarias IIId, que se pueden preparar de las aminas primarias IIIC mediante procedimientos orgánicos estándar, por ejemplo mediante Síntesis Gabriels y reacciones relacionadas (ver por ejemplo J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. ed. John Wiley, New York 1985, pp. 377 ff) o mediante aminación reductora.

También se pueden preparar los compuestos de la fórmula IIIc a partir de los compuestos V al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V con una N-(ω -bromoalquil)ftalimida e hidrólisis o hidrazinolisis posterior del compuesto intermedio resultante.

ES 2 340 941 T3

Se muestra una ruta preferida para los compuestos de la fórmula III, IIIa, IIIb en el esquema vi:

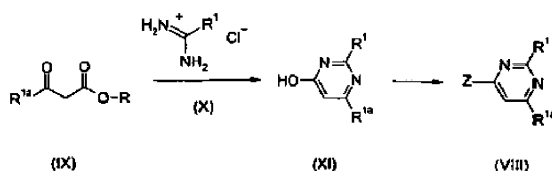
Esquema vi



En una primera etapa se hace reaccionar un compuesto piperazina VII, en donde Q es H o un grupo protector para aminas secundarias, con un compuesto pirimidina VIII en donde Z es halógeno para producir un compuesto de la fórmula V. Luego se hace reaccionar este compuesto con un compuesto alcano bifuncional L-A-L', en donde L' es un grupo saliente y L es un grupo saliente de diferente reactividad que se puede reemplazar por nucleófilos por ejemplo (L = Cl y L' = Br) o L es CN o O-Acetilo. Se conoce este método de la técnica antecedente citada en la parte introductoria de la solicitud, por ejemplo de la WO 99/09015 y WO 03/002543. Se pueden obtener los compuestos de la fórmula IIIb en donde L es OH a partir de los compuestos III con L = O-Acetilo mediante hidrólisis del grupo acetilo. Los compuestos IIIb también se pueden preparar mediante el método descrito en la WO 03/002543.

La preparación de los compuestos de pirimidina VIII se alcanza simplemente mediante la reacción de un cloruro de amidinio adecuado X con un β-cetoéster IX para producir una 2/6-sustituida-4-hidroxipirimidina de la fórmula XI que se puede transformar en el compuesto halo VIII al hacer reaccionar este con un agente halogenación tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, bromuro de fosforilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo etc. (ver esquema vii):

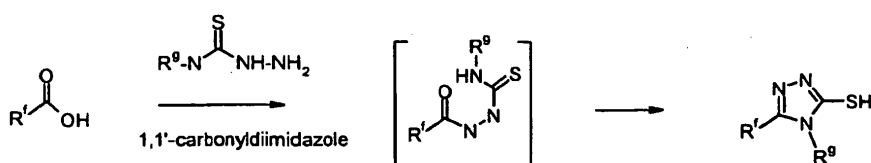
Esquema vii



Se conocen los β-Cetoésteres IX en la técnica o se pueden sintetizar simplemente de acuerdo con los métodos descritos en esta solicitud a partir de los cloruros de ácido correspondientes R^{1a}-COCl mediante reacción con ácido de meldrum (2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan) de acuerdo con el proceso como se describe aquí y en: (i) B. Trost *et al.*, Journal of the American Chemical Society (2002), 124(35), 10396-10415, (ii) Paknikar, S. K. *et al.*, Journal of the Indian Institute of Science (2001), 81(2), 175-179, (iii) Brummell, David G. *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(1), 78-93. En forma similar, los cloruros de amidinio tal como cloruro de Terc-butil-amidinio están disponibles comercialmente de por ejemplo Maybridge Ltd, o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos.

Un método simple para producir los compuestos de la fórmula II, en donde Ar es un radical de la fórmula h y R^x es SH, comprende la reacción de un ácido carboxílico de la fórmula R^f-COOH con 4-sustituida-3-tiosemicarbazida en la presencia de 1,1' carbonildimidazol como se muestra en el esquema viii:

Esquema viii



Se puede desarrollar la reacción utilizando como las condiciones como se describe aquí y en (i) El-Deen, I. M.; Ibrahim, H. K., Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (2002), 177(3), 733-740. (ii) Faidallah, Hassan M.; Sharshira, Essam M.; Basaif, Salem A.; A-Ba-Oum, Abd El-Kader. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (2002), 177(1), 67-79. (iii) Tumkevicius, Sigitas; Vainilavicius, Povilas. Journal of Chemical Research, Synopses (2002), (5), 213-215. (iv) Palaska, Erhan; Sahin, Gulay; Ekizoglu, Melike; Ozalp, Meral. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences (2001), 26(3), 113-117. (v) Li, Xin Zhi; Si, Zong Xing. Chinese Chemical Letters (2002), 13(2), 129-132, (vi) Suni, M. M.; Nair, V. A.; Joshua, C. P. Tetrahedron (2001), 57(10), 2003-2009.

Se conocen los compuestos de las fórmulas II, IIa y IV en la técnica o se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía por ejemplo en Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie", 4th Ed., Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Volumen E8/d, páginas 479 et seq.; en A.R. Katritzky, C.W. Rees(ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1st Ed. Pergamon Press 1984 y bibliografía citada aquí; o "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY y bibliografía citada aquí. Se pueden preparar los compuestos de las fórmulas III, IIIa, V y VI de acuerdo con métodos de rutina como se describe por el ejemplo en J.A. Kiristy *et al.*, J. Med. Chem. 1978, 21, 1303 o C.B. Pollard, J. Am. Chem. Soc. 1934, 56, 2199, Tagawa *et al.* Arch. Pharm. 2002 335 (2) S. 99-103.

Si no se indica de otra forma, las reacciones anteriormente descritas se llevan a cabo generalmente en un disolvente a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Alternativamente, se puede introducir la energía de activación que se requiere para la reacción en la mezcla de reacción utilizando microondas, algo que ha demostrado ser de valor, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a las reacciones utilizando microondas, ver Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. y también, en una forma general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

Ejemplos de disolventes que se pueden utilizar son éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil terc-butilo o tetrahidrofurano, disolvente polar aprótico, tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetoxietano, y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, cetonas, tales como acetona o metil etil cetona, halohidrocarburos, tales como diclorometano, triclorometano y dicloroetano, ésteres, tales como acetato de etilo y butirato de etilo, ácidos carboxílicos, tales como ácido acético o ácido propiónico, y alcoholes, tales como metanol, etanol, npropanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-butanol y terc.-butanol.

Si se desea, es posible por una base estar presente con el fin de neutralizar los protones que se liberan en las reacciones. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio o hidrógeno carbonato de potasio, y, en adición, alcóxidos, tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio, y también compuestos organometálicos, tales como compuestos de butilitio o compuestos de alquilmagnesio, o bases de nitrógeno orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Los últimos compuestos pueden al mismo sirven como disolventes.

Se aísla el producto crudo en una forma habitual, por ejemplo al filtrar, destilar el disolvente o extraer de la mezcla de reacción, etc. Se pueden purificar los compuestos resultantes en una forma habitual, por ejemplo por medio de recristalización a partir de un disolvente, por medio de cromatografía o por medio de conversión en una sal de adición ácida.

Se preparan las sales de adición ácida en una forma habitual al mezclar la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado en solución en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como éter de metil terc-butilo o éter de diisopropilo, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, o un éster, tal como acetato de etilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I son de forma sorprendente ligandos del receptor D₃ de dopamina altamente selectivos que, por su baja afinidad para otros receptores tales como los receptores D₁, receptores D₄, receptores α 1-adrenérgicos y/o α 2-adrenérgicos, receptores muscarinérgicos, receptores de histamina, receptores opiáceos y, en particular, receptores D₂ de dopamina, que dan lugar a menos efectos colaterales que los neurolépticos clásicos, que son antagonistas del receptor D₂. Un compuesto de la invención puede ser un agonista del receptor D₃ dopamina, que incluye actividad agonística parcial, o un antagonista del receptor D₃ de dopamina, que incluye actividad antagonística parcial.

La alta afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para los receptores D₃ se refleja en muy bajas constantes de unión del receptor in-vitro (valores K_i(D₃)) de una regla de menos de 50 nM (nmol/l), preferiblemente de menos de 10 nM y, en particular de menos de 5 nM. El desplazamiento de [¹²⁵I]-yodosulprida puede ser, por ejemplo, utilizado en los estudios de unión del receptor para determinar las afinidades de unión para los receptores D₃.

La selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención, es decir la proporción K_i(D₂)/K_i(D₃) de las constantes de unión del receptor, es como una regla por lo menos 50, preferiblemente por lo menos 100, aun mejor por lo menos 150. Se puede utilizar el desplazamiento de [³H]SCH23390, [¹²⁵I] yodosulprida o [¹²⁵I] espiperona, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de unión en los receptores D₁, D₂ y D₄.

Debido a su perfil de unión, se pueden utilizar los compuestos para tratar enfermedades que responden a ligandos del receptor D₃ de dopamina (o que son susceptibles a tratamiento con un ligando del receptor D₃ de dopamina,

respectivamente), es decir son efectivos para tratar aquellos trastornos o enfermedades médicas en las cuales ejercen una influencia en (modulación) los receptores D₃ de dopamina que llevan a una mejora en el cuadro clínico o a que se cure la enfermedad. Ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

5 Se entiende que los trastornos o enfermedades del sistema nervioso central son trastornos que afectan la médula espinal y, en particular, el cerebro. Dentro del significado de la invención, el término “trastorno” denota perturbaciones y/o anomalías que son como una regla con respecto a las afecciones o funciones patológicas y que se pueden manifestar en sí mismas en la forma de signos, síntomas y/o malfuncionamientos particulares. Aunque el tratamiento de acuerdo con la invención se puede dirigir hacia trastornos individuales, es decir anomalías o afecciones patológicas, es también
10 posible para varias anomalías, que pueden vinculadas de forma causativa entre sí, ser combinadas en patrones, es decir síndromes, que se pueden tratar de acuerdo con la invención.

Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención son, en particular, perturbaciones siquiátricas y neurológicas. Estas perturbaciones incluyen, en particular, perturbaciones orgánicas, que incluyen perturbaciones
15 sintomáticas, tales como sicosis del tipo de reacción aguda sicosis asociada a causas orgánicas o exógenas, por ejemplo, en asociación con perturbaciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; sicosis endógena, tales como esquizofrenia y esquizotipo y perturbaciones delirantes; perturbaciones afectivas, tales como depresiones, manía y/o afecciones maniaco-depresivas; y también forma mezclada de las perturbaciones anteriormente descritas; perturbaciones neuróticas y somatoformes y también perturbaciones en asociación con estrés; perturbaciones disociativas, por
20 ejemplo pérdida de la conciencia, obnubilación, perturbaciones de la conciencia y doble personalidad; perturbaciones en la atención y comportamiento de vigilia/sueño, tal como perturbaciones del comportamiento y perturbaciones emocionales cuyos inicios reside en la niñez y en la edad, por ejemplo hiperactividad en niños, déficits intelectuales, en particular perturbaciones de la atención (trastornos de déficit de atención), perturbaciones de la memoria y perturbaciones cognitivas, por ejemplo aprendizaje y memoria deteriorada (función cognitiva deteriorada), demencia, narcolepsia
25 y perturbaciones del sueño, por ejemplo síndrome de las piernas inquietas; perturbaciones del desarrollo; estados de ansiedad, delirio; perturbaciones sexuales, por ejemplo impotencia en los hombres; perturbaciones alimenticias, por ejemplo anorexia o bulimia; adicción; y otras perturbaciones siquiátricas no específicas.

Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención también incluyen enfermedad de Parkinson y
30 epilepsia y, en particular, las perturbaciones afectivas conectadas a estas.

Las enfermedades de adicción incluyen trastornos síquicos y perturbaciones del comportamiento que son originadas por el abuso de sustancias sicotrópicas, tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y también otras enfermedades de adicción, tales como adicción a los juegos (trastornos del control del impulso no clasificado en sí mismo). Ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina;
35 alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal de cloruro GABA, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotrices, tales como 3,4-metilenedioxi-N-metilanfetamina (ecstasi); anfetamina y sustancias similares a anfetamina tales como metilfenidato y otros estimulantes que incluyen cafeína. Sustancias adictivas que se tienen particularmente en consideración son opioides, cocaína,
40 anfetamina o sustancias similares a anfetamina, nicotina y alcohol.

Con respecto al tratamiento de enfermedades de adicción, se da particular preferencia a aquellos compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I que en sí mismos no poseen ningún efecto sicotrópico. Esto también se puede observar en una prueba que utiliza ratas, las cuales, después de que se les ha administrado los compuestos que se
45 pueden utilizar de acuerdo con la invención, reducen su autoadministración de sustancias sicotrópicas, por ejemplo cocaína.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para tratar trastornos cuyas causas pueden por lo menos parcialmente ser atribuidas a una actividad anómala de los
50 receptores D₃ de dopamina.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos trastornos que se pueden influenciar, dentro del sentido de un tratamiento médico conveniente, mediante la unión de preferiblemente compañeros de unión administrados de forma exógena (ligandos) a los receptores D₃ de dopamina.
55

Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención son frecuentemente caracterizadas por el desarrollo progresivo, es decir las afecciones descritas anteriormente cambian durante el curso del tiempo; como una regla, la severidad incrementa y las afecciones se pueden fundir posiblemente una en la otra o pueden aparecer otras afecciones en adición a aquellas que ya existen.
60

Se puede utilizar los compuestos de acuerdo con la invención para tratar un gran número de signos, síntomas y/o malfuncionamientos que se relacionan con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, las afecciones anteriormente mencionadas. Estos signos, síntomas y/o malfuncionamientos incluyen, por ejemplo, una relación alterada de la realidad, falta de intuición y capacidad para cumplir con las normas sociales o las exigencias hechas por la vida, cambios en el temperamento, cambios en los instintos individuales, tales como hambre, sueño, sed, etc., y en el humor, perturbaciones en la capacidad para observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular labilidad emocional, alucinaciones, perturbaciones del ego, distracción, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas delirantes, conversación cantada, carencia de sinquiesia, minusvalía de la marcha, postura de flexión
65

de tronco y extremidades, temblor, pobreza de la expresión facial, lenguaje monótono, depresiones, apatía, espontaneidad y decisión impedidas, pobre capacidad de asociación, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, perturbaciones de pánico, síntomas en asociación con dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes discinéticos y trastornos del tic, por ejemplo corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la-Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo vértigo periférico posicional, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondría y similares.

Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como profilaxis de recaída o profilaxis de fase, así como también el tratamiento de signos, síntomas y/o malfuncionamientos agudos y crónicos. Se puede orientar el tratamiento sintomáticamente, por ejemplo como la supresión de síntomas. Esta se puede efectuar durante un corto periodo, estar orientada durante el término medio o puede ser tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

Por lo tanto los compuestos de acuerdo con la invención son preferencialmente adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central, en particular para tratar trastornos afectivos; perturbaciones neuróticas, perturbaciones por estrés y perturbaciones de la somatoforma y sicosis, y, en particular, para tratar esquizofrenia y depresión. Debido a su alta selectividad con respecto al receptor D₃, los compuestos I de acuerdo con la invención también son adecuados para tratar perturbaciones de función renal, en particular perturbaciones de función renal que se originan por diabetes mellitus (ver WO 00/67847) y, especialmente, nefropatía diabética.

Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos involucra un método. En este método, una cantidad efectiva de uno o más compuestos, como una regla formulada de acuerdo con práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo a ser tratado, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productivo o animal doméstico. Si se indica tal un tratamiento, y en qué forma este tiene lugar, depende del caso individual se somete a evaluación médica (diagnóstico) el cual toma en consideración los signos, síntomas y/o malfuncionamientos que están presentes, los riesgos signos, síntomas y/o malfuncionamientos particulares desarrollados, y otros factores.

Como una regla, se efectúa el tratamiento por medio de administración única o diaria repetida, donde sea apropiado junto, o alternando, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuesto activo tales que se suministra una dosis diaria de preferiblemente de aproximadamente 0.1 a 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración oral, o de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parenteral, a un individuo a ser tratado.

La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productor o animal doméstico. Así, se administran habitualmente los ligandos en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones se pueden, por ejemplo, administrar oralmente, rectalmente, transdérmicamente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente o intranasalmente.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas son formas médicas sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular comprimidos de película, pastillas para chupar, bolsitas, cachets, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blandas, supositorios o formas médicas vaginales, formas médicas semisólidas, tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o plastificadores, y también formas médicas líquidas, tales como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones por inyección y preparaciones de infusión, y gotas para los ojos y gotas para las orejas. También se pueden utilizar dispositivo de liberación implantados para administrar inhibidores de acuerdo con la invención. En adición, también es posible utilizar liposomas o microesferas.

Cuando se producen las composiciones, se mezclan opcionalmente los compuestos de acuerdo con la invención o se diluyen con uno o más excipientes. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículos, portadores o medio para el compuesto activo.

Se listan los excipientes adecuados en las monografías de medicina especializada. En adición, las formulaciones pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tales como aglutinantes; agentes de humectación; agentes de emulsificación y suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes de enmascaramiento de olor; correctivos de sabor; resina; hidrocoloides; disolventes; solubilizadores; agentes de neutralización; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes de reacondicionamiento y sobrecondicionamiento; materias primas para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases de supositorio; auxiliares para comprimidos, tales como aglutinantes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes o recubrimientos; propulsores; agentes de secado; opacificadores; espesantes; ceras; plastificadores y aceites de mineral blanco. Una formulación a este respecto se basa en los conocimientos especializados como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio- Kantor-Verlag, 1996.

ES 2 340 941 T3

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención.

Los compuestos se caracterizan por vía de RMN de protón en dimetilsulfóxido d_6 o d-cloroformo en un instrumento de RMN de 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o mediante espectrometría de masa, generalmente registrada por vía de HPLC-MS en un gradiente de velocidad en material C18 (modo de ionización por electrospray (ESI)), o punto de fusión.

Las propiedades de espectro de resonancia magnética (RMN) se refieren a los cambios químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los cambios en el espectro ^1H RMN corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del cambio, con respecto a la multiplicidad, se indica como singulete (s), singulete amplio (s, br.), doblete (d), doblete amplio (d br.), triplete (t), triplete amplio (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y múltiple (m).

Ejemplos de preparación

I. Intermedios

a. Preparación de 4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-pirimidinas

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

a.1.1: 2-ciclobutanoil-acetato de metilo

Se disuelven 22 g de ácido meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) (152.7 mmol) y 36.9 ml de piridina (457.2 mmol) en 200 ml de diclorometano. Se agregan 18.1 g de cloruro de ácido ciclobutilcarbónico a 0 a 10°C. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se lava con HCl 1 N y se extrae con diclorometano. Se lava la capa orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y luego se concentra hasta secado. Se disuelve el residuo aceitoso en 300 ml de metanol y se calienta bajo reflujo durante 2 h. Se concentra la mezcla de reacción hasta secado y se purifica el residuo por vía de cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Rendimiento: 21.2 g de MS (ESI) m/z: 157.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (CDCl_3): δ [ppm] 3.7 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H).

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

Se disuelven/se suspenden 9.2 g de cloruro de terc-butil amidinio (67.3 mmol, Maybridge) y 12.6 g de acetato de metil-2-ciclobutanoilo (80.7 mmol) en 100 ml de metanol. Se agregan 14.5 g de metanolato de sodio (268.4 mmol) en porciones a la solución a 10°C. Luego se agita la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a aproximadamente la mitad del volumen y se filtra. Se extrae el filtrado con agua y diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y luego se concentra hasta secado. Se agita el residuo con acetona y se recolecta el precipitado mediante filtración. Rendimiento: 11.9 g (85.7%).

MS (ESI) m/z: 207.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

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

Se disuelven 9.9 g de 2-terc-butil-4-hidroxi-6-ciclobutil-pirimidina (48 mmol) en 80 ml de tolueno y 1 ml de dime-tilformamida. Se agregan 10.7 ml de POCl_3 (114.8 mmol) en forma de gota a 10°C. Se continúa la agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en agua, y se extrae la capa acuosa con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y luego se concentra hasta secado para dar 10.8 g de un aceite amarillento (cuant.).

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

Se disuelven 24.8 g de piperazina (287.9 mmol) en 350 ml de etanol y se calienta a reflujo. Se agregan 24.9 g de 2-terc-butil-4-cloro-6-ciclobutil-pirimidina (48.06 mmol), disueltos en 50 ml de etanol, en forma de gota a la solución. Se refluje la solución durante 3 h adicionales, se enfría a temperatura ambiente y luego se extrae con agua y acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con 5% de ácido cítrico (ac.), y la capa acuosa se ajusta a pH alcalino con NaOH 2 N. La capa acuosa alcalina se reextrae con acetato de etilo, y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta secado para producir 8.6 g (65.2%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 275.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (CDCl_3): δ [ppm] 6.1 (s, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 2.9 (m, 4H), 2.3 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 3H), 1.3 (s, 9H)

ES 2 340 941 T3

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

Se disuelven 3.5 g de 2-terc-butil-4-(piperazin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidina (12.75 mmol), 2.3 g de 1-bromo-3-cloro-propano (14.6 mmol) y 2.8 ml de trietilamina (20.1 mmol) en 70 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y durante 3 h adicionales a 40°C. Luego se extrae la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. Luego el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano como eluyente) para producir 3.0 g (67%) del compuesto del título.

Se prepara una tanda más grande al utilizar el siguiente procedimiento modificado:

Se disuelven 64 g de 2-terc-butil-4-(piperazin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidina y 73 g de 1-bromo-3-cloro-propano (2 equivalentes) en 150 ml de tolueno. Se agregan 21.4 g de 50% de hidróxido de sodio acuoso (1.5 equivalentes) seguido por la adición de 3 g de bromuro de tetrabutylamonio (0.04 equivalentes), disuelto en agua. Se mantiene la mezcla a 50°C durante 5 h bajo agitación vigorosa. Se extrae la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo como eluyente) para producir 74 g (91%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z: 351.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 6.4 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, amplio, 4H), 3.4 (m, 1H), 2.3-2.55 (m, amplio, 6H), 2.1-2.3 (m, 4H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.3 (s, 9H)

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

a.2.1: Metil-2-ciclopropanoil-acetato

Se disuelven 48.6 g de ácido meldrum (337.4 mmol) en 200 ml de diclorometano a temperatura ambiente y se enfría la solución a 0°C. Se agregan 40 g de piridina (506.1 mmol) a dicha solución. Luego se agregan 35.3 g de cloruro de ácido ciclopropil carbónico (337.4 mmol) a 0°C en 1 h. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se lava con HCl 1 N y se extrae con diclorometano. Se lava la capa orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra hasta secado. Se disuelve el residuo aceitoso en 300 ml de metanol y se agita bajo reflujo durante 2h. Se concentra la mezcla de reacción hasta secado y se purifica el residuo aceitoso mediante destilación a 90°C temperatura de tanda para producir 42.7 g (71.1%) del compuesto del título. MS (ESI) m/z: 143.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 3.75 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.95 (m, 2H)

a.2.2: 2-terc-Butil-4-hidroxi-6-ciclopropil-glimidina

Se disuelven/suspenden 16.3 g cloruro de terc-butil amidinio (119.6 mmol, Maybridge) en 350 ml de metanol a temperatura ambiente. Se agregan 30.4 g de metanolato de sodio (562.8 mmol) en porciones a la solución a 10°C. Después de agitación durante 30 minutos, se agrega una solución de 20 g de acetato de metil-2-ciclopropanoil (140.7 mmol) en 150 ml de metanol durante 2 h. Luego se agita la suspensión a temperatura ambiente durante la noche, se concentra a aproximadamente la mitad del volumen, y se filtra. Se agregan 200 ml de diclorometano al filtrado y se lava la capa orgánica 3 veces con agua. Se combinan las fases acuosas. Se ajusta la fase acuosa a pH 3 con HCl ac., por lo cual se forma un precipitado blanco. Se recolecta el precipitado mediante filtración, se redisuelve en diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentra el disolvente hasta secado para producir 14.8 g (67.2%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 193.1 [M+H]⁺

a.2.3: 2-terc-Butil-4-cloro-6-ciclopropil-pirimidina

Se disuelven 14.8 g 2-terc-butil-4-hidroxi-6-ciclopropil-pirimidina (76.9 mmol) en 100 ml de tolueno y 3 ml de dimetilformamida. Se agregan 23.6 ml de POCl₃ (153.7 mmol) en forma de gota a 10°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se evapora más del tolueno. Se enfría la mezcla con hielo y se agregan 20 ml de agua con cautela. Posteriormente, se agregan unos 200 ml de agua adicionales y se extrae la fase acuosa cuatro veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y luego se concentran hasta secado para producir 17 g de un aceite amarillento (cuant.).

MS (ESI) m/z: 211.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6.95 (s, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

a.2.4: 2-terc-Butil-4-(piperazin-1-il)-6-ciclopropil-pirimidina

Se disuelven 25.1 g de piperazina (291.4 mmol) en 100 ml de etanol y se calientan a 50°C. Se agregan 17 g de 2-terc-butil-4-cloro-6-ciclopropil-pirimidina (81 mmol), disuelto en 100 ml de etanol, en forma de gota dentro de 2 h.

ES 2 340 941 T3

Después de calentar a reflujo a 70°C durante 5 h se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el etanol y se suspende el residuo en 200 ml de agua. Se extrae la fase acuosa 4 veces con 100 ml de diclorometano cada vez. El secado sobre sulfato de magnesio, filtración, y evaporación hasta secado dan 19.2 g (90.9%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 261.1 [M+H]⁺

a.2.5: 2-*terc*-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina

Se disuelven 19.2 g de 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-ciclopropil-pirimidina (73.7 mmol) en 50 ml de tolueno. Se agregan 14.6 ml de 1-bromo-3-cloropropano (147.4 mmol) y 3.4 g de hidróxido de sodio (84.7 mmol), seguidos por adición en forma de gota de 0.95 g de bromuro de tetrabutilamonio (2.95 mmol, disuelto en agua). Después de agitación durante 5 h a 60°C se agrega 1-bromo-3-cloropropano adicional para conducir la reacción a terminación. Se enfría la mezcla de reacción, se agrega agua y se extrae el producto 3 veces con acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano/acetato de etilo (9:1). Se combinan las fracciones que contienen el producto, se evapora el disolvente para producir 15.4 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 337.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 6.5 (s, 1H), 4.0-4.3 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.4 (m, 5H), 1.9 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 0.9 (m, 2H), 0.8 (m, 2H)

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

Se disuelven 7 g de 2-*terc*-butil-4-piperazin-1-il-6-(1-metilciclopropil)-pirimidina (25.5 mmol; preparada por analogía a las etapas a.2.1 a a.2.4 partiendo de cloruro de ácido 1-metilciclopropil carbónico) en 50 ml de dimetil formamida. Se agregan 2.58 g de trietilamina (25.5 mmol), y 3.53 g de carbonato de potasio, seguidos por adición en forma de gota de 4.62 g de 1-bromo-3-cloropropano. Después de agitación durante 1.5 h a 50°C se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado y se lava con dimetilformamida. El filtrado se divide en partes entre 150 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta secado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para producir 4.6 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 351.2 [M+H]⁺

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

Se prepara 2-Ciclobutil-4-[4-[3-cloro-propil]-piperazin-1-il]-6-*terc*-butil-pirimidina mediante los mismos métodos como se describe para las otras 4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-pirimidinas, partiendo de ciclobutil-carboxamida respectivamente.

a.4.2.: 2-ciclobutil-4-hidroxi-6-*terc*-butil-pirimidina

MS (ESI) m/z: 207.1 [M+H]⁺

a.4.3.: 2-ciclobutil-4-cloro-6-*terc*-butil-pirimidina

MS (ESI) m/z: 225.1 [M+H]⁺

a.4.4.: 2-ciclobutil-4-(piperazin-1-il)-6-*terc*-butil-pirimidina

MS (ESI) m/z: 275.4 [M+H]⁺

a.4.5.: 2-ciclobutil-4-[4-[3-cloro-propil]-piperazin-1-il]-6-*terc*-butil-pirimidina

MS (ESI) m/z: 351.1 [M+H]⁺

a.5 2-ciclopropil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-(1-metilciclopropil)-pirimidina

Se prepara 2-Ciclopropil-4-[4-[3-cloro-propil]-piperazin-1-il]-6-*terc*-butil-pirimidina mediante los mismos métodos como se describe para las otras 4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-pirimidinas, partiendo de ciclopropilcarboxamida respectivamente.

ES 2 340 941 T3

b. Preparación de 4-[4-(2/6-sustituída-pirimidin-4-il)-piperazin-4-il]-butilaminas

b.1. 4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina

5 b.1.1: 2-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-isoindol-1,3-diona

Se disuelven 1.45 g de 2-terc-butil-4-(piperazin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidina (5.28 mmol), 1.5 g de N-(4-bromobutil)ftalimida (5.28 mmol) y 0.8 g de trietilamina (7.9 mmol) en 20 ml de dimetilformamida y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El residuo aceitoso comienza a ser cristalino luego de reposo, se agita con acetonitrilo, y finalmente se filtra para producir 0.55 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 476.4 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 13.9 (m, amplio, 1H), 11.9 (m, amplio, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.1 (m, 1H), 5.0 (m, amplio, 1H), 4.65 (m, amplio, 1H), 4.1 (m, amplio, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, amplio, 4H), 3.1 (m, amplio, 4H), 2.3 (m, amplio, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

20 b.1.2: 4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina

Se disuelven 2.4 g de 2-{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-isoindol-1,3-diona (5.05 mmol) y 1.0 g de hidrato de hidrazina (20.2 mmol) en 20 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 1 h. Se filtra el precipitado y se extrae el filtrado con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado para producir 1.2 g del compuesto del título.

25 MS (ESI) m/z: 346.3 [M+H]⁺

b.2. clorhidrato de {4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-metil-amina

30 b.2.1: éster de terc-butilo de ácido {4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-oxo-butil}-metil-carbámico

Se disuelven 6 g de ácido 4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-butírico (27.6 mmol) y 5.53 g de trietilamina (54.6 mmol) en 100 ml de dimetilformamida. 4.1 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 30.35 mmol), se agregan 7.6 g de 2-terc-butil 4-(piperazin-1-il)-6-ciclobutil-pirimidina (27.7 mmol), y 5.8 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida (EDCI, 30.26 mmol) a temperatura ambiente, y se agita la mezcla de reacción durante 16 h. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano. Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evapora el disolvente para producir 13.1 g del compuesto del título.

40 MS (ESI) m/z: 474.4 [M+H]⁺

45 ¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6.1 (s, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.95 y 2.9 (d, 3H, Me), 2.2-2.4 (m, 6H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (s, 9H).

b.2.2: éster de terc-butilo de ácido {4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-metil-carbámico

50 Se disuelven 13.1 g de éster de terc butilo de ácido {4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-4-oxobutil}-metil-carbámico (27.66 mmol) en 250 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 44.9 g de borano en tetrahidrofurano (522.44 mmol) en forma de gota dentro de 25 min. y luego se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 1.5 h. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (0-5%) como eluyente. Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evapora el disolvente para producir 8.2 g del compuesto del título.

55 MS (ESI) m/z: 460.4 [M+H]⁺

60 ¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6.1 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.5 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.5 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.3 (s, 9H).

b.2.3: clorhidrato de {4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-metilamina

65 Se tratan 0.5 g de éster de terc-butilo de ácido {4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-metil-carbámico (1.06 mmol) con 10 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano durante 16 h. Se evapora el disolvente para producir 0.6 g de la amina desprotegida como su sal de clorhidrato.

ES 2 340 941 T3

MS (ESI) m/z: 360.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.0 (s, amplio, 1H), 12.0 (s, amplio, 1H), 9.3 (m, amplio, 2H), 7.2 (s, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

c. Preparación de 3-[4-(2/6-sustituida-butil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-oles

10 c.1. 3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ol

c.1.1: éster de 3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-Propilo de ácido acético

15 Se disuelven 5.5 g de 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-ciclobutil-pirimidina (20.0 mmol), 3.15 g de éster de 3-cloro-propilo de ácido acético (23.1 mmol) y 2.76 g de trietilamina (27.3 mmol) en 70 ml de dimetilformamida y se agita durante 12 h a 80°C. Después de enfriamiento, se evapora la dimetilformamida, y la mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. Se utiliza directamente el producto crudo (7 g) en la etapa de reacción posterior.

20 c.1.2: 3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ol

25 Se agitan 7 g de 3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propilo de ácido acético (18.7 mmol) y 0.67 g de hidróxido de litio (28.0 mmol) durante la noche en una mezcla de 40 ml de tetrahidrofurano y 40 ml de agua. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2%) como eluyente para producir 2.5 g del compuesto del título como un aceite que se cristaliza luego de reposo.

30 c.2. (R)-3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol

c.2.1: (S)-(+)-1-Acetoxi-3-bromo-2-metil-propano

35 Se agitan 5 g de (S)-(+)-3-bromo-2-metil-1-propanol (32.6 mmol) en 5 ml de piridina a temperatura ambiente. Se agregan 3.67 g de anhídrido acético (35.9 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 70°C. Se continúa la agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregan 30 ml de agua y 40 ml de acetato de etilo. Se separa la capa orgánica y se lava con una porción adicional de agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora bajo presión reducida, por lo cual se obtienen 4.34 g del compuesto del título.

40 ¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 3.95-4.15 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.05 (d, 3H).

c.2.2: éster de 3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propilo de ácido (R)-Acético

45 Se agitan 3.87 g de 2-terc-butil-4-ciclobutil-6-piperazin-1-il-pirimidina (14.1 mmol) en 30 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se agregan 3.18 g de trietilamina (63.1 mmol), 0.235 g de yoduro de sodio (1.57 mmol), 3.01 g de (S)-(+)-1-acetoxi-3-bromo-2-metil-propano (15.7 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante 2 h a 95-105°C. Se remueve la dimetilformamida mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo se divide entre 100 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite de color marrón (5.81 g).

50 MS (ESI) m/z: 389.2 [M+H]⁺

c.2.3: (R)-3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol

55 Se agitan 5.81 g de éster de 3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propilo de ácido (R)-acético crudo (afirmado 14.1 mmol) en 26.6 ml de etanol. Se agrega una solución de 2.83 g de hidróxido de sodio en 6 ml de agua y se calienta la mezcla de reacción a 60-70°C durante 5 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Se separa la capa de diclorometano y se extrae la acuosa con una porción adicional de diclorometano. Se lavan los extractos de diclorometano combinados con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo vacío para dar un aceite naranja (4.0 g).

MS (ESI) m/z: 347.2 [M+H]⁺

65 ¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6.1 (s, 1H), 5.8 (s, amplio, 1H), 3.35-3.7 (varios m, 7H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.15-2.35 (m, 5H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.75 (d, 3H).

ES 2 340 941 T3

c.3. (S)-3-[4-(2-*terc*-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol

c.3.1: (R)-(-)-1-acetoxi-3-bromo-2-metil-propano

Se agitan 6 g de (R)-(-)-3-bromo-2-metil-1-propanol (39.2 mmol) en 6 ml de piridina a temperatura ambiente. Se agregan 4.08 g de anhídrido acético (43.1 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 4 h a 70°C. Se continúa la agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregan 40 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separa la capa orgánica y se lava con una porción adicional de agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora bajo vacío, por lo cual se obtienen 6.03 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 3.95-4.15 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.05 (d, 3H).

c.3.2: éster de 3-[4-(2-*terc*-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propilo de ácido (S)-Acético

Se agitan 3.87 g de 2-*terc*-butil-4-ciclobutil-6-piperazin-1-il-pirimidina (14.1 mmol) en 30 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se agregan 3.18 g de trietilamina (63.1 mmol), 0.235 g de yoduro de sodio (1.57 mmol), 2.96 g de (R)-(-)-1-acetoxi-3-bromo-2-metil-propano (15.2 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 5 h a 95°C. Se evapora la dimetilformamida bajo presión reducida. El residuo se divide entre 100 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida para dar un aceite de color marrón (5.64 g).

MS (ESI) m/z: 389.4 [M+H]⁺

c.3.3: (S)-3-[4-(2-*terc*-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol

Se agitan 5.64 g de éster de 3-[4-(2-*terc*-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propilo de ácido (S)-acético crudo (afirmado 14.1 mmol) en 26.6 ml de etanol. Se agrega una solución de 2.83 g de hidróxido de sodio en 6 ml de agua y se calienta la reacción a 60-70°C durante 5 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agregan 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Se separa la capa de diclorometano y se extrae la fase acuosa con una porción adicional de diclorometano. Se lavan los extractos de diclorometano combinados con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo vacío para dar un aceite naranja. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash eluyendo con diclorometano-metanol (9:1). Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evaporan para dar un aceite naranja (2.76 g).

MS (ESI) m/z: 347.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 6.1 (s, 1H), 5.8 (s, amplio, 1H), 3.6-3.75 (m, 5H), 3.5 (m, 1H); 3.4 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.15-2.35 (m, 5H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.75 (d, 3H).

c.4. 3-[4-(2-*terc*-Butil-6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ol

c.4.1: éster de 3-[4-(2-*terc*-butil-6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propilo de ácido acético

Se disuelven 2.9 g de 2-*terc*-Butil-4-piperazin-1-il-6-ciclopropil-pirimidina (11.1 mmol), 1.8 g éster de 3-cloropropilo de ácido acético (13.2 mmol), 1.38 g de trietilamina (13.7 mmol), y una punta de espátula de yoduro de sodio en 50 ml de dimetilformamida y se agita durante 8 h a 80°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evapora la dimetilformamida. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. Se utiliza directamente el producto crudo (3.7 g) en la etapa de reacción posterior.

c.4.2: 3-[4-(2-*terc*-Butil-6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ol

Se agitan 3.7 g de éster de 3-[4-(2-*terc*-butil-6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propilo de ácido acético (10.2 mmol) y 0.4 g de hidróxido de litio (16.7 mmol) durante la noche en 20 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de agua. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (0-8%) como eluyente para producir 1.0 g del compuesto del título.

Se preparan 3-{4-[2-ciclopropil-6-*terc*-butil-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol y 3-{4-[2-ciclobutil-6-*terc*-butilpirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-propan-1-ol de acuerdo con los mismos métodos como se describe para los otros 3-[4-(2/6-sustituido-butil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-oles, partiendo de los intermedios de pirimidil-piperazina correspondientes.

ES 2 340 941 T3

d. Preparación de clorhidrato de 5-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pentan amidina

d.1. clorhidrato de éster de etilo de ácido 5-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pentanímídico

5 Se disuelven 1.5 g de 5-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pentanonitrilo (4.22 mmol) en 40 ml de diclorometano y 0.4 g de etanol seco (8.7 mmol). Se introduce ácido clorhídrico gaseoso en la solución hasta saturación a 0°C. Se agita la reacción durante 15 h a temperatura ambiente y se concentra hasta secado. Se utiliza directamente el producto crudo resultante (2.18 g) en la siguiente etapa de reacción.

10 d.2. clorhidrato de 5-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pentan amidina

Se disuelven 2.8 g de clorhidrato de éster de etilo de ácido 5-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pentanímídico (4.27 mmol) en 60 ml de etanol. Se introduce en amoníaco gaseoso en la solución a temperatura ambiente. Se agita la suspensión resultante durante 15 h a temperatura ambiente, se filtra, y se concentra el filtrado hasta secado bajo presión reducida. Se trata el residuo restante con isopropanol, se filtra, y se concentra el filtrado hasta secado. Se cristaliza el residuo aceitoso luego de reposo y se trata adicionalmente con éter de diisopropilo y acetato de etilo y se filtra para producir el producto en 0.9 g de rendimiento.

MS (ESI) m/z: 373.5 [M+H]⁺

20

e. Preparación de éster de etilo de ácido 3-Hidroxi-acrílico

25 Se lavan 5.4 g de hidruro de sodio (135 mmol; 60% en aceite mineral) libre de aceite con pentano. Se agregan 60 ml de éter de dietilo seguido por adición de una mezcla de 10 g de acetato de etilo (113.5 mmol) y 10.1 g de formato de etilo (136.3 mmol) en 20 ml de éter de dietilo. Se continúa la agitación durante 4 h a temperatura ambiente y luego se filtra la mezcla de reacción. Se lava el precipitado con éter de dietilo y se seca para producir 11.7 g del compuesto del título como un sólido blanco.

30 f. Síntesis de 3-mercapto-4-metil-triazoles

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

35 Se disuelven 5 g de ácido metoxi-acético (55.5 mmol) en 70 ml de dimetilformamida. Se agregan 11.73 g de 1,1'-carbonildiimidazol (72.3 mmol) en porciones dentro de 10 min. Después de 30 min. a temperatura ambiente se agregan 23 ml de piridina. Luego se agregan 5.84 g de 4-metil-3-tiosemicarbazida (55.5 mmol) y se agita la solución obtenida a temperatura ambiente durante la noche, y durante unas 3 h adicionales a 100°C. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en 70 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada y 30 ml de agua. Se extrae la capa acuosa seis veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez, y se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evapora el disolvente hasta secado para producir 17 g del compuesto del título, que se purifica adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo, obteniendo por lo cual 7.1 g del compuesto del título purificado.

45 MS (ESI) m/z: 160.1 [M+H]⁺

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

50 Se agregan 62.4 g de N,N'-carbonildiimidazol (0.385 mol) en porciones dentro de 10 min. a una mezcla de 22 g de ácido acético (0.366 mol) y 300 ml de dimetilformamida. La temperatura pasa de 22°C a aproximadamente 26°C. Después que se completa la adición, se continúa la agitación durante 30 min. Luego se agregan 38.5 g de 4-metil-3-tiosemicarbazid (0.366 mol) y 100 ml piridina. Se calienta la mezcla de reacción a 100°C y se agita durante 4 h a esta temperatura. Se continúa la agitación durante 14 h a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se trata el residuo con 200 ml de isopropanol y 150 ml de acetato de etilo, y se redisuelve a 80°C. La cristalización del producto inicia durante enfriamiento a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de isopropanol y la suspensión obtenida se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se recolecta el precipitado mediante filtración, se lava dos veces con 75 ml de isopropanol cada vez y se seca bajo vacío a 40°C para producir 20.4 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 130.1 [M+H]⁺

60 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 13.4 (s; amplio, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

f.3 4-Metil-5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol

65 Se desarrolla la reacción similar al método descrito para la preparación 4-Metil-5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol al hacer reaccionar 16.4 g de N,N'-carbonildiimidazol (0.101 mol) con 5 g de ácido propiónico (0.067 mol) y 14.2 g de 4-metil-3-tiosemicarbazid (0.135 mol). Rendimiento: 3.8 g

MS (ESI) m/z: 144.1 [M+H]⁺

f.4 4-Metil-5-ciclobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol

Se disuelven 5 g de ácido de ciclobutil carboxílico (49.9 mmol) en 50 ml de dimetilformamida. Durante de 10 min. se agregan 12.15 g de 1,1'-carbonildiimidazol (74.91 mmol) en porciones. Después de agitación durante 1 h a temperatura ambiente se agregan 23 ml de piridina seguidos por la adición de 10.5 g de 4-metil-3-tiosemicarbazida (99.88 mmol). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 72 h y luego se vierte en 600 ml de agua helada. Se continúa la agitación durante 30 min. antes se extrae la capa acuosa tres veces con 50 ml diclorometano y tres veces con 50 ml acetato de etilo cada vez. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evapora el disolvente, proporcionando por lo tanto 5.2 g del producto del título crudo que se utiliza sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z: 170.1 [M+H]⁺

Se preparan 4-Metil-5-propil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol, 4-Metil-5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol, 4-Metil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol, 4-Metil-5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol, y 4-Metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol de acuerdo con los procedimientos como se describe para los compuestos a.1 a a.4 anteriores. Se compra 4-Metil-4H-[1,2,4] triazol-3-tiol de Aldrich. Se compra 4-Metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol de Acros.

II. Preparación de los compuestos I

Ejemplo 1

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se disuelven 1.0 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (2.85 mmol), 0.37 g de [1,3,4]tiadiazol-2-tiol (3.1 mmol), 0.17 g de hidróxido de litio y una punta de espátula de yoduro de potasio en 30 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 56 h a temperatura ambiente y luego se extrae con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano como eluyente) para producir 2.6 g del compuesto del título como un residuo aceitoso.

MS (ESI) m/z: 433.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 9.5 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.35 (m, 3H), 2.4 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.25 (s, 9H).

Ejemplo 2

Clorhidrato de 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Utilizando el método del ejemplo 1, se prepara el compuesto del título mediante la reacción de 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-tiol con 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina y la conversión del compuesto aislado en su sal de clorhidrato.

MS (ESI) m/z: 447.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.0 (s, br, 1H), 12.0 (s, br, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.0 (m, br, 1H), 4.7 (m, br, 1H), 4.1 (m, br, 1H), 3.7 (s, br, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 6H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 3

Fumarato de 2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propilsulfanil}-pirimidin-4-ol

Se disuelven 1.0 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (2.85 mmol), 0.38 g de 2-mercapto-pirimidina-4-ol (2.97 mmol), 0.1 g de hidróxido de litio (4.18 mmol) y una punta de espátula de yoduro de potasio en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h y a 50°C durante 5 h. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (2-5%). Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo en isopropanol. Se agregan 144 mg de ácido fumárico en isopropanol para precipitar el compuesto del título como la sal de fumarato. Se recolecta el precipitado mediante filtración y se seca para producir 0.3 g del producto del título como un sólido blanco.

ES 2 340 941 T3

MS (ESI) m/z: 443.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11.2 (s, amplio, 1H), 7.85 (d, 1H), 6.6 (s, 2H, fumarato), 6.4 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 6H), 2.1-2.3 (m, 4H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.25 (s, 9H).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se disuelven 0.4 g de 2-mercapto-pirimidina (3.57 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.09 g de hidróxido de litio (3.57 mmol) y 0.27 g de yoduro de sodio (1.78 mmol), se agita la mezcla de reacción a 60°C y se agregan 1.25 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (3.57 mmol) en porciones. La mezcla se agita a 60°C durante 1 h. Después de enfriamiento, se evapora la dimetilformamida y el residuo se divide entre 30 ml de acetato de etilo y solución de cloruro de sodio medio saturada (15 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada y 15 ml de agua). La fase acuosa se reextrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se redisuelve en 30 ml de acetato de etilo. El clorhidrato se forma mediante adición de ácido clorhídrico 4 N en dioxano para producir 1.8 g del compuesto del título como una sal de clorhidrato cristalizada.

MS (ESI) m/z: 427.2 [M+H]⁺

Ejemplo 5

Clorhidrato de 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(piridin-4-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se disuelven 0.21 g de 4-mercapto-piridina (1.8 mmol) en 15 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.04 g de hidróxido de litio (1.8 mmol) y 0.13 g de yoduro de sodio (0.9 mmol), se agita la mezcla de reacción a 70°C y se agregan 0.63 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (0.9 mmol) en porciones. La mezcla se agita a 80°C durante 2 h, y después de evaporación de dimetilformamida, se particiona entre 20 ml de acetato de etilo y 15 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada y 15 ml de agua. La fase acuosa se reextrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo y acetato de etilo-metanol (9:1). Se combinan las fracciones que contienen el producto. Después de evaporación del disolvente, se redisuelve el residuo en 15 ml de acetato de etilo y se agrega una solución 1 N de ácido clorhídrico en éter de dietilo. Se recolecta la sal de clorhidrato precipitada por filtración y se seca para dar 0.54 g del producto del título.

MS (ESI) m/z: 426.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.1 (s, br, 1H), 12.3 (s, br, 1H), 8.65 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.6-5.1 (m, br, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.6-3.9 (m, br, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, br, 2H), 2.3 (m, br, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 6

Clorhidrato de 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(piridin-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se disuelven 0.2 g de 2-mercapto-piridina (1.8 mmol) en 15 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.04 g de hidróxido de litio (1.8 mmol) y 0.13 g de yoduro de sodio (0.9 mmol), se agita la mezcla de reacción a 70°C y se agregan 0.63 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (0.9 mmol) en porciones. La mezcla se agita a 80°C durante 5 h, y después de evaporación de dimetilformamida, el residuo se divide entre 20 ml de acetato de etilo y 15 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada y 15 ml de agua. La fase acuosa se reextrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano, diclorometano-acetato de etilo (7:3-1:1). Se combinan las fracciones que contienen el producto. Después de evaporación del disolvente, se redisuelve el residuo en 20 ml de acetato de etilo y se agrega una solución 1 N de ácido clorhídrico en éter de dietilo. Se recolecta la sal de clorhidrato precipitada por filtración y se seca para dar 0.47 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 427.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.1 (s, br, 1H), 12.1 (s, br, 1H), 8.5 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.1-7.4 (s, br, 1H), 5.0 (m, br, 1H), 4.7 (m, br, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.5-3.9 (m, br, 3H), 3.05-3.3 (m, br, 6H), 2.3 (m, br, 4H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4 (s, 9H).

ES 2 340 941 T3

Ejemplo 7

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

- 5 Se disuelven 0.2 g de 4-hidroxi-pirimidina (2.08 mmol) en 15 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.58 g de carbonato de potasio (4.16 mmol) y 0.73 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (2.08 mmol), La mezcla se agita a 90°C durante 3 h. Se remueve la dimetilformamida bajo presión reducida y el residuo resultante se divide en partes entre 40 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La fase acuosa se reextrae con acetato de etilo, se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-metanol (2-10%). Se combinan las fracciones que contienen el producto. Se evapora el disolvente. Se cristaliza el producto luego de reposo (rendimiento: 0.2 g).

MS (ESI) m/z: 411.5 [M+H]⁺

- 15 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8.8 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.6 (m, br, 4H), 3.3-3.45 (m, 2H), 2.4 (m, 5H), 2.1-2.3 (m, 4H), 1.95 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.3 (s, 9H).

20 Ejemplo 8

Clorhidrato de 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metil-pirimidin-2-ilsulfanil)-propil]-piperizin-1-il}-pirimidina

- 25 Se disuelve 0.4 g de clorhidrato de 2-mercapto-4-metil-pirimidina (2.46 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.12 g de hidróxido de litio (4.92 mmol) y 0.18 g de yoduro de sodio (1.23 mmol), se agita la mezcla de reacción a 70°C y se agregan 0.86 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (2.46 mmol) en porciones. Se agitan las mezclas a 70°C durante 1 h, y, después de evaporación de dimetilformamida, El residuo se divide entre 20 ml de acetato de etilo y 15 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada y 15 ml de agua. La fase acuosa se reextrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. Se combinan las fracciones que contienen el producto. Se evapora el disolvente, y se redisuelve el residuo resultante en 20 ml de acetato de etilo. Se precipita la sal de clorhidrato mediante adición de ácido clorhídrico 1 N en éter de dietilo. Se recolecta el precipitado mediante filtración y se seca para producir 1.02 g del compuesto del título.

35 MS (ESI) m/z: 441.6 [M+H]⁺

- 40 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.1 (s, br, 1H), 12.1 (s, br, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.3-4.6 (m, br, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 3H), 3.1-3.3 (m, br, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.3 (m, br, 4H), 2.2 (m, br, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 9

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

- 50 Se disuelven 0.5 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (1.42 mmol) en 15 ml de dimetilformamida. Se agregan 0.18 g de 1-metil-1 H-tetrazol-5-tiol (1.56 mmol), 0.09 g de hidróxido de litio (3.76 mmol) y una punta de espátula de yoduro de potasio. Se agita la mezcla durante 2 h a 60°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. Se seca la capa de acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente bajo vacío. El producto crudo se purifica resultante mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (1-5%). Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evapora el disolvente bajo vacío. Se trata el residuo con acetonitrilo, se evapora el disolvente, por lo cual se obtienen 0.3 g del compuesto del título como un residuo aceitoso.

55 MS (ESI) m/z: 430.2 [M+H]⁺

- 60 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 7.9 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 2.4 (m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 3H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 10

Clorhidrato de N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-fluoro-benzamida

- 65 Se disuelven 0.45 g de ácido 4-fluorobenzoico (3.21 mmol) y 0.98 g de trietilamina (9.7 mmol) en 30 ml de dimetilformamida. A temperatura ambiente, se agregan 0.5 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 3.7 mmol), 1.2 g de 4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (3.47mmol), y 0.7 g de clorhidrato de N-etil-N'-

ES 2 340 941 T3

(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 3.65 mmol) y se agita la mezcla durante 68 h. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2%). Se redisuelve el residuo aceitoso en isopropanol y se agrega ácido clorhídrico 1 N en éter de diisopropilo. Se filtra el precipitado resultante y se seca para producir 1.2 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 468.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8.0 (m, 2H), 7.65 (m, amplio, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (m, amplio, 4H), 3.7 (m, amplio, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.05 (m, amplio, 4H), 2.95 (m, amplio, 2H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.95 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 11

Clorhidrato de N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-isonicotinamida

Se disuelven 0.35 g de ácido isonicotínico (2.84 mmol) y 0.87 g de trietilamina (8.62 mmol) en 30 ml de dimetilformamida. Se agregan 0.45 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 3.33 mmol), 1.1 g de 4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (3.18 mmol), y 0.6 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 3.13 mmol) a temperatura ambiente, y se agita la mezcla de reacción durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2-10%). Se redisuelve el residuo aceitoso en isopropanol, y se agrega ácido clorhídrico 1 N en éter de diisopropilo. Se evapora la mezcla lentamente para producir 1.0 g del compuesto del título como una espuma amarillenta.

MS (ESI) m/z: 451.5 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 13.8 (s, amplio, 1H), 11.85 (s, amplio, 1H), 9.45 (m, 1H), 8.95 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 4.5-5.1 (m, amplio, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.55-3.9 (m, amplio, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.1-3.25 (m, 3H), 2.25-2.4 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 12

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-nicotinamida

Se disuelven 0.35 g de ácido nicotínico (2.84 mmol) y 0.87 g de trietilamina (8.62 mmol) en 30 ml de dimetilformamida. Se agregan 0.45 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 3.33 mmol), 1.1 g de 4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (3.18 mmol), y 0.6 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 3.13 mmol) a temperatura ambiente, y se agita la mezcla de reacción durante 16 h. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2-10%). Se trata el residuo con acetonitrilo, se filtra y se seca para producir 0.75 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 451.5 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 9.0 (m, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 2.4 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 4H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 13

Clorhidrato de {4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido piridina-2-carboxílico

Se disuelven 0.28 g de ácido picólico (2.32 mmol) y 0.8 g de 4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (2.32 mmol) en 30 ml de diclorometano. Después de la adición de 1.19 g de diisopropiletilamina (9.26 mmol), 0.155 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 1.15 mmol), y 0.487 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 2.54 mmol) a 0°C, se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregan 0.24 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y se agita la mezcla de reacción durante 5 h. Se agregan 100 ml de diclorometano. Se lava la capa orgánica dos veces con agua. Se seca la fase de diclorometano sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. Se redisuelve el residuo en 15 ml de dietiléter y se trata con ácido clorhídrico 1 N en éter de dietilo. Se recolecta el precipitado mediante filtración para producir 0.95 g del compuesto del título como una sal de clorhidrato.

ES 2 340 941 T3

MS (ESI) m/z: 451.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.1 (s, br, 1H), 12.0 (s, br, 1H), 8.9 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.8 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.55-3.8 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.05-3.25 (m, br, 3H), 2.2-2.4 (m, br, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, br, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 14

10 *{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Pirazina-2-carboxílico*

Se disuelven 0.28 g de ácido 2-pirazinacarboxílico (2.26 mmol) y 0.78 g de 4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (2.27 mmol) en 30 ml de diclorometano. La adición de 1.19 g de diisopropiletilamina (9.26 mmol), 0.155 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 1.15 mmol), y 0.487 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 2.54 mmol) a 0°C se sigue por agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la adición de 0.24 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida se agita la mezcla durante 4 h adicionales. Se agregan 50 ml de diclorometano. Se lava la capa orgánica con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Se seca la fase de diclorometano sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y acetato de etilometanol (5%). La evaporación del disolvente proporciona 0.568 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 452.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 9.2 (s, 1H), 8.95 (t, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.6 (m, br, 4H), 3.3-3.45 (m, 3H), 2.4 (m, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.25 (s, 9H).

Ejemplo 15

30 *{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Pirimidina-5-carboxílico*

Se disuelven 0.1 g de ácido Pirimidina-5-carboxílico (0.805 mmol) y 0.28 g de 4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (0.805 mmol) en 10 ml de diclorometano. Se agregan 0.46 g de diisopropiletilamina (3.17 mmol), 0.054 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 0.4 mmol), y 0.17 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 0.88 mmol) a 0°C. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Luego, se agregan 0.085 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y se agita la mezcla de reacción durante 4 h. Se evapora el disolvente y el residuo se divide entre acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado. Se agregan 4 ml de acetona para mejorar la separación de fase. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y acetato de etilometanol (5-10%). La evaporación del disolvente produce 0.16 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 452.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 9.3 (s, 1H), 9.2 (s, 2H), 8.7 (t, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.5-3.65 (m, br, 4H), 3.25-3.45 (m, 4H), 2.4 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.5-1.65 (m, 4H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 16

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-nitro-benzamida

Se disuelven 0.91 g de 4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (2.64 mmol) y 0.53 g de trietilamina (5.28 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 0.49 g de cloruro de 4-nitro-benzoilo (2.64 mmol) a 0-5°C. Después de agitación durante 2 h a 0-5°C, se evapora el disolvente y el residuo se divide entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se reextrae con acetato de etilo, y se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y acetato de etilometanol (2%). Se combinan las fracciones que contienen el producto. Se evapora el disolvente para producir 0.51 g del compuesto del título como un sólido.

MS (ESI) m/z: 495.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8.7 (t, 1H, NH), 8.3 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 3.5-3.65 (br, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.2-3.35 (m, br, 2H), 2.4 (m, br, 4H), 2.1-2.4 (varios m, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).

ES 2 340 941 T3

Ejemplo 17

Clorhidrato de {4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Piridazina-4-carboxílico

Se disuelven 0.25 g de ácido 4-piridazina-carboxílico (2.01 mmol) y 0.7 g de 4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (2.01 mmol) en 25 ml de diclorometano. Se agregan 1.04 g de diisopropiletilamina (8.04 mmol), 0.19 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 1.4 mmol), y 0.46 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 2.4 mmol) a 0°C y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregan 0.09 g de hidroxibenzotriazol y 0.23 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y se agita la mezcla de reacción 5 h. Se agrega 25 ml de diclorometano, se lava la capa orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se reextrae una vez con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y acetato de etilo-metanol (10%). Se combinan las fracciones que contienen el producto, se evapora el disolvente, y se redisuelve el residuo en 20 ml de acetato de etilo. El tratamiento con 3.3 ml de ácido clorhídrico 1 N en éter de dietilo produce 0.69 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 452.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 13.9 (s, amplio, 1H), 11.85 (s, amplio, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.45 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.0 (m, amplio, 1H), 4.7 (m, amplio, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.2 (m, amplio, 4H), 2.35 (m, amplio, 4H), 1.85 (m, amplio, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 18

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2-fluoro-benzamida

Se disuelven 0.29 g de ácido 2-fluoro-benzoico (2.03 mmol) y 0.7 g de 4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazina-1-il]-butilamina (2.03 mmol) en 25 ml de diclorometano. Se agregan 1.04 g de diisopropiletilamina (8.04 mmol), 0.19 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 1.4 mmol), y 0.46 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 2.4 mmol) a 0°C y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregan 25 ml de diclorometano, se lava la capa orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se reextrae una vez con diclorometano, y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y acetato de etilo-metanol (5%). Se combinan las fracciones que contienen el producto. Se evapora el disolvente para producir 0.84 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 468.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8.3 (t, 1H, NH), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 3.6 (m, br, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.4 (m, br, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.45-1.6 (m, 4H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 19

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-fluoro-benzamida

Se disuelven 0.29 g de ácido 3-fluoro-benzoico (2.03 mmol) y 0.7 g de 4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butilamina (2.03 mmol) en 25 ml de diclorometano. La adición de 1.04 g de diisopropiletilamina (8.04 mmol), 0.19 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 1.4 mmol), y 0.46 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 2.4 mmol) a 0°C se sigue al agitar la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregan 30 ml de diclorometano, se lava la capa orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se reextrae una vez con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo y acetato de etilo-metanol (15: 1). Se combinan las fracciones que contienen el producto, se evapora el disolvente para producir 0.88 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 468.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8.55 (t, 1H, NH), 7.7 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.6 (m, br, 4H), 3.4 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.4 (m, br, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.45-1.6 (m, 4H), 1.3 (s, 9H).

ES 2 340 941 T3

Ejemplo 20

Clorhidrato de N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-fluoro-N-metil-benzamida

5 Se disuelven 0.5 g de ácido 4-fluorobenzoico (3.57 mmol) y 1.27 g de trietilamina (12.57 mmol) en 40 ml de dimetilformamida. 0.5 g de hidroxibenzotriazol (HOBt, 3.7 mmol), 1.3 g de clorhidrato de {4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-metil-amina (2.77 mmol), y se agregan 0.75 g de clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI, 3.91 mmol) a temperatura ambiente, y se agita la mezcla de reacción durante 16 h. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2%). Se redissuelve el residuo en isopropanol, se trata con ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se recolecta el precipitado mediante filtración y se seca para producir 0.6 g del compuesto del título como un sólido blanco.

15 MS (ESI) m/z: 482.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.1 (s, amplio, 1H), 12.1 (s, amplio, 1H), 7.5 (m, amplio, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.0 (m, amplio, 1H), 4.7 (m, amplio, 1H), 4.4 (m, amplio, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.55-3.75 (m, amplio, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.2 (m, amplio, 4H), 2.95 (amplio, 3H), 2.3 (amplio, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (amplio, 2H), 1.55-1.7 (amplio, 3H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 21

6-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propoxil}-pirimidin-4-ol

Se agitan 1.5 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (4.27 mmol), 0.72 g de pirimidina-4,6-diol (6.4 mmol) y 1.31 g de trietilamina en 30 ml de dimetilformamida durante 16 h a 80°C. Se extrae la mezcla con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (1-10%). Se combinan las fracciones que contienen el producto. Se evaporan los disolventes y se trata el residuo aceitoso con acetonitrilo. Se recolecta el precipitado mediante filtración y se seca para producir 0.27 g del compuesto del título.

35 MS (ESI) m/z: 427.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8.1 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 2H), 2.4 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 22

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se lavan 0.36 g de hidruro de sodio (9 mmol, 60% en parafina) libres de aceite con pentano antes se agregan 1.5 g de 3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ol (4.5 mmol) disuelto en 20 ml de dioxano. Se calienta la reacción a reflujo durante 1 h. Después de enfriamiento, se agregan 0.75 g de 4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina (4.67 mmol) disuelta en 10 ml de dioxano. Se agita la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. Se extrae la capa orgánica con 5% de ácido cítrico acuoso, se ajusta el pH de la fase acuosa a pH básico con solución de hidróxido de sodio 2 N. Se reextrae la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente para producir 1.75 g del compuesto del título como un aceite amarillento.

55 MS (ESI) m/z: 457.2 [M+H]⁺

Ejemplo 23

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

60 Se disuelven 0.7 g de 2-terc-bButil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (1.53 mmol) en 50 ml de metanol y 60 ml de agua. Se agregan 2.8 g de (4.56 mmol) oxona en porciones a 0-5°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 5°C antes se agrega una punta de espátula piro-sulfito de sodio. Después de agitación durante 5 min, se vierte la mezcla de reacción en agua y se ajusta la fase acuosa a pH 9 con solución de carbonato de sodio acuosa saturada. Después de extracción con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para producir 0.8 g del compuesto de sulfóxido crudo que se utiliza directamente en la siguiente etapa de reacción.

MS (ESI) m/z: 473.2 [M+H]⁺

ES 2 340 941 T3

Ejemplo 24

4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propoxil}-pirimidin-2-ol

5 Ruta a

Se disuelven 0.8 g de 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(2-metanosulfinil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (1.7 mmol) en 15 ml de acetona y se agregan 100 ml de hidróxido de sodio 1 N acuoso. Se agita la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente bajo presión reducida para producir un residuo aceitoso que se cristaliza después de la adición de acetonitrilo. La recrystalización con acetonitrilo proporciona 0.07 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 427.2 [M+H]⁺

15 Ruta b

Se disuelven 0.5 g de 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(2-metanosulfinil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (1.1 mmol) en 3.8 ml de ácido acético. Se agregan 1.2 g de peróxido de hidrógeno acuoso (10.6 mmol, 30% en agua) a 0°C. Se agita la mezcla de reacción durante 15 h a temperatura ambiente, se vierte en agua. Se ajusta la mezcla de reacción acuosa a pH alcalino con solución de bicarbonato de sodio saturada. Después de la adición de acetato de etilo, se forma un precipitado que se filtra y se seca para producir 0.2 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 427.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 7.65 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.35-3.65 (m, 6H), 2.4 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.35 (s, 9H).

30 Ejemplo 25

4-{4-[3-(4-Benciloxi-pirimidin-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidina

Se disuelven 0.9 g de 3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ol (2.71 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 2.75 ml de n-butilitio (15% en hexano) a 0°C. Se agita la mezcla de reacción durante 30 min. Luego se agregan 0.79 g de 4-benciloxi-2-metanosulfonyl-pirimidina (3.0 mmol) disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y durante unas 6 h adicionales a 60°C. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (1.5%) como eluyente para producir 0.75 g del compuesto del título.

Ejemplo 26

2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propoxi}-pirimidin-4-ol

Se disuelven 0.75 g de 4-{4-[3-(4-benciloxi-pirimidin-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidina (1.45 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano y, después de la adición de 0.1 g de 10% de Pd/C, se hidrogena la mezcla de reacción durante 3 h a 40°C. Después de filtración, se agrega catalizador adicional (0.2 g de 10% de Pd/C) y de nuevo se hidrogena la mezcla durante 1 h a 40°C. Finalmente, se remueve el catalizador mediante filtración, se evapora el disolvente bajo presión reducida, y se cristaliza el aceite restante mediante adición de acetonitrilo para producir 0.37 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 427.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 12.3 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.9 (d, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 2.4 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.3 (s, 9H).

60 Ejemplo 27

Clorhidrato de 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se lava 0.31 g de hidruro de sodio (7.8 mmol; 60% en parafina) libre de aceite con pentano antes se agregan 1.3 g de 3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ol (3.91 mmol) disuelto en 20 ml de dioxano. Se calienta la reacción a reflujo durante 1 h. Después de enfriamiento, se agregan 0.7 g de 2-cloro-pirimidina (6.11 mmol) disuelta en 10 ml de dioxano. Se calienta la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 h. La mezcla de

ES 2 340 941 T3

reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se evapora el disolvente, y se redissuelve el residuo en isopropanol y se trata con ácido clorhídrico en éter de dietilo. Después de remover más de la fase orgánica, se trata el residuo con isopropanol/éter de diisopropilo, que, después de evaporación con cautela, produciendo 1.6 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 411.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.0 (s, amplio, 1H), 12.1 (s, amplio, 1H), 8.6 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.0 (m, amplio, 1H), 4.7 (m, amplio, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.0-4.3 (m, amplio, 4H), 3.6-3.9 (m, amplio, 3H), 3.1-3.3 (m, amplio, 4H), 2.2-2.4 (m, amplio, 6H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 28

Clorhidrato de (R)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se agitan 0.755 g de (R)-3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol (2.18 mmol) en 7.6 ml de dimetilformamida bajo argón. Se agregan 0.105 g de 60% hidruro de sodio (2.6 mmol) y se agitan durante 10 min. Se agrega una solución de 0.275 g de 2-cloro-pirimidina (2.4 mmol) en 2.4 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h, seguido por la adición de 30 ml de agua y 40 ml de acetato de etilo. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa con una porción adicional de acetato de etilo. Se concentran los extractos combinados hasta secado y el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash eluyendo con acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evapora bajo presión reducida para dar un aceite amarillo pálido. Se disuelve el aceite en terc-butil metiléter y se agrega ácido clorhídrico 4 N en dioxano a la solución. Se separa un sólido blanco. Se recolecta el precipitado mediante filtración, se lava con éter de terc-butil metilo y se seca en un horno de vacío para producir 0.42 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 425.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.1 (s, amplio, 1H), 11.75 (s, amplio, 1H), 8.6 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.75 (m, 2H); 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 1.2 (d, 3H).

Ejemplo 29

Clorhidrato de (S)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se agitan 0.755 g de (S)-3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol (2.18 mmol) en 7.6 ml de dimetilformamida bajo argón. Se agregan 0.105 g de 60% hidruro de sodio (2.6 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 10 min. Se agrega una solución de 0.275 g de 2-cloro-pirimidina (2.4 mmol) en 2.4 ml de dimetilformamida y se agita la mezcla de reacción durante 16 h. 30 ml de agua y luego se agregan 40 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa con una porción adicional de acetato de etilo. Se concentran los extractos orgánicos combinados hasta secado para dar un aceite amarillento (0.9 g). El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash eluyendo con acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evapora bajo presión reducida para dar un aceite casi incoloro. Se disuelve el aceite en terc-butil metil éter y se agrega ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se precipita un sólido blanco. Se recolecta el precipitado mediante filtración, se lava con terc-butil metil éter y se seca en un horno de vacío para producir 0.5 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 425.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.1 (s, amplio, 1H), 11.7 (s, amplio, 1H), 8.6 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.75 (m, 2H); 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4 (s, 9H), 1.2 (d, 3H).

Ejemplo 30

(R)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se lava 0.24 g de hidruro de sodio (6 mmol; 60% en aceite mineral) libre de aceite con pentano antes se agregan 1 g de (R)-3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol (2.89 mmol) disuelto en 30 ml de dioxano. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Después de enfriamiento, se agregan 0.5 g de 4-cloro-2-metilsulfanilpirimidina (3.11 mmol) disuelta en 10 ml de dioxano. Se calienta la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 h. Se agregan unos 0.24 g de hidruro de sodio adicionales y se calienta la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2 h mientras que se agita. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. Se extrae la capa orgánica con 5% de ácido cítrico acuoso, se ajusta la fase acuosa a pH básico con solución de hidróxido

ES 2 340 941 T3

de sodio 2 N. La fase acuosa se reextrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente para producir 1.34 g del compuesto del título como un aceite amarillento.

MS (ESI) m/z: 471.3 [M+H]⁺

Ejemplo 31

(R)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-1-2-metil-propoxil}-pirimidin-2-ol

Se disuelven 1.3 g de (R)-2-terc-butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(2-methylsulfanil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (2.76 mmol) en 15 ml de ácido acético. Se agregan 2.5 g de peróxido de hidrógeno acuoso (22.1 mmol, 30% en agua) a 0°C. Se agita la mezcla de reacción durante 15 h a temperatura ambiente, se vierte en agua y se ajusta la fase acuosa a pH alcalino con solución de bicarbonato de sodio saturada. Después de extracción con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2%), se combinan las fracciones que contienen el producto, se evapora el disolvente, y se trata el residuo con acetonitrilo, se filtra y se seca para producir 0.13 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 441.2 [M+H]⁺

Ejemplo 32

(S)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se lava 0.48 g de hidruro de sodio (12 mmol; 60% en aceite mineral) libre de aceite con pentano antes se agregan 1 g de (S)-3-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol (2.89 mmol) disuelto en 30 ml de dioxano. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Después de enfriamiento, se agregan 0.5 g de 4-cloro-2-metil-sulfanil pirimidina (3.11 mmol) disuelta en 10 ml de dioxano. Se continúa la agitación bajo reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. Se extrae la capa orgánica con 5% de ácido cítrico acuoso, se ajusta la fase acuosa a pH básico con solución de hidróxido de sodio 2 N y se reextrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evapora el disolvente para producir 1 g del compuesto del título como un aceite amarillento.

MS (ESI) m/z: 471.3 [M+H]⁺

Ejemplo 33

(S)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propoxi}-pirimidin-2-ol

Se disuelven 1 g de (S)-2-terc-butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina (2.12 mmol) en 10 ml de ácido acético. Se agregan 2 g de peróxido de hidrógeno acuoso (17.6 mmol, 30% en agua) a 0°C. Se agita la mezcla de reacción durante 15 h a temperatura ambiente, se vierte en agua y se ajusta la fase acuosa a pH alcalino con solución de bicarbonato de sodio saturada. Después de extracción con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2%). Se combinan las fracciones que contienen el producto, se evapora el disolvente, y se trata el residuo con acetonitrilo, se filtra y se seca para producir 0.36 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 441.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11.3 (s, amplio, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 1H), 2.1-2.45 (varios m, 10H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 0.95 (d, 3H).

Ejemplo 34

2-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-pirimidin-4-ol

Se disuelven 0.9 g de clorhidrato de 5-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-pentamidina (2.42 mmol) y 0.65 g de éster de etilo de ácido 3-hidroxi-acrílico (4.71 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de agua y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 95:5 a 9:1 v/v). Se combinan las fracciones que contienen el producto. Se evapora el disolvente y se trata el residuo con acetonitrilo. Se

ES 2 340 941 T3

recolecta el precipitado mediante filtración y se seca para producir 0.35 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 425.5 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 12.4 (s, amplio, 1H), 7.8 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.5-3.6 (m, 4H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 2.1-2.35 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 35

Clorhidrato de 2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se agitan 0.346 g de 1-Metil-1H tetrazol-5-tiol (2.98 mmol), 0.071 g de hidróxido de litio (2.98 mmol), y 0.223 g de yoduro de sodio (1.49 mmol) en 25 ml de dimetilformamida a 70°C. Se agrega una solución de 1 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina (2.98 mmol) en 4 ml de dimetilformamida lentamente dentro de 2 h. Después de agitación durante 2 h a 80°C, se evapora la dimetilformamida bajo presión reducida. El residuo se divide entre 15 ml de cloruro de sodio acuoso, 15 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se reextrae dos veces con acetato de etilo. Se combinan las fases de acetato de etilo combinadas y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se purifica obtenido mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando diclorometano-acetato de etilo (7:3). Se combinan las fracciones que contienen el producto. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se redisuelve el residuo en 12 ml de acetato de etilo y se trata con 2 equivalentes de ácido clorhídrico en dioxano. Se remueve el sobrenadante con una pipeta, se agrega éter de diisopropilo, la mezcla se agita, y se evapora el disolvente lentamente bajo presión reducida para producir 0.9 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 417.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 11.5 (s, amplio, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 6H), 3.4 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, amplio, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.2 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo 36

4-{4-[3-(4-Benciloxi-pirimidin-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-2-terc-butil-6-ciclopropil-pirimidina

Se disuelven 0.5 g de 3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ol (1.57 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano. Se agregan 1.5 ml de n-butilitio (15% en hexano) a la mezcla a 0°C. Se continúa la agitación durante 30 min y luego se agregan 0.45 g de 4-benciloxi-2-metanosulfonil-pirimidina (1.7 mmol) disuelta en 5 ml de tetrahidrofurano. Se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente y durante unas 2 h adicionales a 40°C. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (0-3%) como eluyente para producir 0.6 g del compuesto del título.

Ejemplo 37

2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-propoxi}-pirimidin-4-ol

Se disuelven 0.5 g de 4-{4-[3-(4-Benciloxi-pirimidin-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-2-terc-butil-6-ciclopropil-pirimidina (1.0 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano y, después de la adición de 0.1 g de 10% de Pd/C, se hidrogena la mezcla de reacción durante 1 h a 40°C. Se remueve el catalizador mediante filtración y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se cristaliza el aceite restante mediante adición de acetonitrilo para producir 0.2 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 413.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 7.7 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 2.55 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.3 (s, 9H), 1.05 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

Ejemplo 38

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se disuelven 0.21 g de [1,3,4]tiadiazol-2-tiol (1.77 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.04 g de hidróxido de litio (1.77 mmol) y se agregan 0.13 g de yoduro de sodio (0.88 mmol), se agita la mezcla

ES 2 340 941 T3

de reacción a 70°C y 0.6 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina (1.77 mmol), disuelta en 5 ml de dimetilformamida, en forma de gota dentro de 2 h. La mezcla se agita a 80°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente. El residuo se divide entre 40 ml de acetato de etilo y 15 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada. La fase acuosa se reextrae dos veces con acetato de etilo, se secan las
5 capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado, para producir 0.69 g del producto crudo, que se purifica adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (1:1) y acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evaporan los disolventes. Se cristaliza el residuo aceitoso luego de reposo para producir 0.39 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 419.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 9.5 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 3.55 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.45 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 0.95 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

Ejemplo 39

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se disuelven 0.23 g de 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-tiol (1.77 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.04 g de hidróxido de litio (1.77 mmol) y 0.13 g de yoduro de sodio (0.88 mmol), se agita la mezcla de reacción a 70°C y se agrega 0.6 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina (1.77 mmol), disuelta en 5 ml de dimetilformamida, en forma de gota durante 2 h. La mezcla se agita a 80°C durante 2 h. Luego se evapora la dimetilformamida. El residuo se divide entre 40 ml de acetato de etilo y 15 ml de solución de
25 cloruro de sodio acuosa saturada y 15 ml de agua. La fase acuosa se reextrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado, para producir 0.69 g del compuesto del título como un residuo aceitoso. Se tratan 0.8 g del producto crudo con 10 ml de n-hexano, se recolecta el precipitado mediante filtración y se seca para producir 0.56 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 433.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 6.5 (s, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (m, 5H), 1.8-1.95 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 0.9 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

Ejemplo 40

2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

Se disuelven 0.4 g de 2-mercapto-pirimidina (3.57 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.09 g de hidróxido de litio (3.57 mmol) y 0.27 g de yoduro de sodio (1.78 mmol), se agita la mezcla de reacción a 60°C y se agregan 1.2 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina (3.56 mmol) en porciones. Se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 1 h, y, después de evaporación de dimetilformamida, El residuo se divide entre 30 ml de acetato de etilo y 15 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada y 15 ml de
45 agua. La fase acuosa se reextrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran hasta secado. El producto crudo se redissuelve en 30 ml de acetato de etilo y se trata con ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Se recolecta la sal de clorhidrato precipitada por filtración y se seca para producir 1.66 g del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 413.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.45 (s, amplio, 1H), 12.0 (s, amplio, 1H), 8.7 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.0 (m, amplio, 1H), 4.55 (m, amplio, 1H), 3.5-3.8 (m, amplio, 6H), 3.2 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.15-1.3 (m, 4H).

Ejemplo 41

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

Se disuelven 0.8 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (2.28 mmol), 0.29 g de 4-metil-3-mercapto-1,2,4-triazol (2.52 mmol), 0.15 g de hidróxido de litio y una punta de una espátula de yoduro de potasio en 20 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 14 h a temperatura ambiente y luego se extrae con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora hasta secado. Luego se purifica el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano-metanol (2-10%))
65 para producir un residuo aceitoso que se precipita con acetonitrilo proporcionando por lo tanto 0.46 g del compuesto del título (47%). Se coree una tanda más grande utilizando la siguiente modificación del procedimiento anterior: antes de la extracción, se evapora la dimetilformamida. Se desarrolla la cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo-

ES 2 340 941 T3

metanol (0-20%). Para la cristalización final, se disuelve el producto en 100 ml diclorometano, se agrega 500 ml diisopropil etil éter. El primer cultivo consiste de 65 g del compuesto del título, un segundo cultivo produce otros 7 g del compuesto del título (rendimiento total 73%).

MS (ESI) m/z: 430.5 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 8.1 (s, 1H), 6.1 (s, 1H), 3.15 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.45 (m, 6H), 2.25 (m, 4H), 2.0 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 42

2-terc-Butil-4-[4-[3-(4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina

Se agitan 0.4 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (1.14 mmol), 0.22 g de 4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (1.2 mmol), 0.07 g de hidróxido de litio (2.92 mmol) y una punta de espátula yoduro de potasio en 10 ml de dimetilformamida durante 14 h a temperatura ambiente y durante unas 2 h adicionales a 80°C. Después de la adición de agua y acetato de etilo, se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo dos veces mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (1-5%). Se combinan las fracciones que contienen el producto, se evaporan los disolventes, se agita el residuo con acetonitrilo produciendo 0.03 g (5.3%) del producto como un sólido.

MS (ESI) m/z: 498.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 12.0 (s, amplio, 1H), 7.2 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, amplio, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, amplio, 4H), 2.3 (m, amplio, 4H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4 (s, 9H).

Ejemplo 43

Fumarato de 2-terc-Butil-4-[4-[3-(4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina fumarato

Se agitan 0.4 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (1.14 mmol), 0.16 g de 4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (1.24 mmol), 0.07 g de hidróxido de litio (2.92 mmol) y una punta de espátula yoduro de potasio en 20 ml de dimetilformamida durante 14 h a temperatura ambiente. Después de la adición de agua y acetato de etilo, se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (2-20%). Se combinan las fracciones que contienen el producto, se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en isopropanol y se agregan 50 mg de ácido fumárico. Se concentra la solución in vacuo hasta secado para producir 0.15 g (23.5%) de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 444.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 6.65 (s, 2H, fumarato), 6.4 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.6 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 44

Fumarato de 2-terc-Butil-4-[4-[3-(4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina

Se agitan 0.4 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclobutil-pirimidina (1.14 mmol), 0.2 g de 4-metil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (1.29 mmol), 0.07 g hidróxido de litio (2.92 mmol) y una punta de espátula de yoduro de potasio en 20 ml de dimetilformamida durante la noche a temperatura ambiente y durante unas 3 h adicionales a 40°C. Después de la adición de agua y acetato de etilo, se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (0-2%). Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en isopropanol y se agrega 1 equivalente de ácido fumárico. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en diisopropilether al cual se agregan algunas gotas de isopropanol luego de calentar, formando por lo tanto un precipitado. Después de enfriamiento se recolecta el precipitado mediante filtración y se seca. Rendimiento: 0.04 g (6%).

MS (ESI) m/z: 470.5 [M+H]⁺

ES 2 340 941 T3

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 6.6 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.6 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.5 (m, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 3H), 1.3 (s, 9H), 1.0 (m, 2H), 0.9 (m, 2H).

5 Ejemplo 45

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

- 10 Se disuelven 0.23 g de 4-Metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (1.78 mmol), 0.04 g hidróxido de litio (1.78 mmol) y 0.13 g yoduro de sodio (0.89 mmol) en 20 ml de dimetilformamida. Dentro de 2 h, se agregan 0.6 g de 2-terc-butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina (1.78 mmol), disuelta en 5 ml dimetilformamida, a 70°C. Se agita la mezcla durante 1 h a 80°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y se particiona el residuo aceitoso entre 30 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua más 15 ml de una solución saturada
15 de cloruro de sodio en agua. Se reextrae la capa acuosa dos veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez, la fases orgánicas combinadas, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo, acetato de etilo-metanol 9:1, y acetato de etilo-metanol 1:1. Se combinan las fracciones que contienen el producto. Después de evaporación del disolvente, se redisuelve el residuo en diisopropiléter y se agrega una solución HCl 1 N en dietiléter. Se recolecta la sal de
20 clorhidrato precipitada por filtración. Rendimiento: 343 mg.

MS (ESI) m/z: 430.5 [M+H]⁺

- 25 ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.3 (s, 1H, amplio), 12.0 (s, 1H, amplio), 6.55 (s, 1H), 4.7-5.1 (m, 2H, muy amplio), 3.45-3.8 (m, 3H, muy amplio), 3.6 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.0-3.3 (m, 2H, muy amplio), 3.25 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 4H).

Ejemplo 46

- 30 *Acetato de 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina*

- 35 Se disuelven 0.7 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina (1.45 mmol) y 0.55 g de 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (2.08 mmol) en 10 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 0.104 g de hidróxido de litio (4.36 mmol) y 0.109 g de yoduro de sodio (0.73 mmol), se agita la mezcla de reacción a 70°C durante 3 h. Después de enfriamiento, se evapora el disolvente y El residuo se divide entre diclorometano y solución de cloruro de sodio medio saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por vía de HPLC preparativo en una columna C18-Symmetry (Waters)
40 con agua/metanol (0.1% de ácido acético). Se combinan las fracciones que contienen el producto y se liofilizan para producir 0.075 g del producto.

MS (ESI) m/z: 416.2 [M+H]⁺

- 45 Ejemplo 47

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

- 50 Se disuelven 0.3 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-ciclopropil-pirimidina (0.89 mmol) en 10 ml dimetilformamida. Después de la adición de 0.163 g 4-Metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (0.89 mmol), 0.064 g hidróxido de litio (2.76 mmol) y 0.067 g yoduro de sodio (0.45 mmol), se agita la mezcla de reacción a 78°C durante 3 h. Después de enfriamiento, se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en 30 ml de acetato de etilo.
55 Después de lavar dos veces con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo. Se combinan las fracciones que contienen el producto y se evapora el disolvente. El clorhidrato se forma mediante adición de HCl 4 N en dioxano para producir 0.14 g del compuesto del título.

- 60 MS (ESI) m/z: 484.2 [M+H]⁺

- ¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.3 (s, amplio, 1H), 11.95 (s, amplio, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.0 (m, amplio, 1H), 4.55 (m, amplio, 1H), 3.7-3.9 (m, muy amplio, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.3 (m, 2H).

- 65 Se preparan los compuestos de los ejemplos 48 a 50 y 55 a 63 en una forma similar como se describe en los ejemplos 1 a 47.

ES 2 340 941 T3

Ejemplo 48

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina

5 MS (ESI) m/z: 443 [M+H]⁺

Ejemplo 49

10 *2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina*

MS (ESI) m/z: 427 [M+H]⁺

15 Ejemplo 50

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina

20 MS (ESI) m/z: 439 [M+H]⁺

Ejemplo 51

25 *2-{(R)-3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metilpropoxil}-4-benzoiloxipirimidin*

Se disuelven 1.05 g de (R)-3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol (3,02 mmol) en 8 ml de tetrahidrofurano. Se agregan a 0°C, 1.71 ml (3.37 mmol) de n-butilitio (2 M en pentano) durante 15 minutos. Se agregan 0.85 g de 2-metilsulfonil-4-benciloxi-pirimidina (3.21 mmol), disuelta en 5 ml de tetrahidrofurano. Se continúa la agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Se agrega 2 ml de agua para enfriamiento. Se vierte la mezcla obtenida en 15 ml de agua y se extrae tres veces con 15 ml de éter de dietilo cada vez. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan hasta secado. Se purifica el residuo por vía de cromatografía en gel de sílice con diclorometano, diclorometano/acetato de etilo 9:1, y diclorometano/acetato de etilo 3:2 para producir 0.83 g del producto.

35 MS (ESI) m/z: 531.3 [M+H]⁺

Ejemplo 52

40 *(R)-2-{4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il-2-metil-propoxi}-pirimidina-4-ol*

Se disuelven 0,82 g de (R)-2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propoxi}-4-benciloxipirimidina (1.545 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregan 0.2 g de Pd/C (10%), y se hidrogena la mezcla a 50°C. Se remueve el catalizador mediante filtración y se evapora el filtrado hasta secado para producir 0.62 g del compuesto del producto del título en 87% de pureza. ¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 7.75 (d, 1H), 6.1 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, amplio, 4H), 3.4-3.5 (m, amplio, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.2-2.3 (m, amplio, 6H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.3 (s, 9H), 1.0 (d, 3H).

50 Ejemplo 53

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

55 Se hace reaccionar 0.3 g de 4-metil-3-mercapto-1,2,4-triazol-triazol (2.6 mmol) y 0.91 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloro-propil)-piperazin-1-il]-6-(1-metil)ciclopropil-pirimidina (2.6 mmol) como se describe en el Ejemplo 41 para producir, después de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo y acetato de etilo-metanol 4:1 como eluyentes), 0.77 g del compuesto del título.

60 MS (ESI) m/z: 430.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8.1 (s, 1H), 6.3(s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.4 (s, 3H), 1.345 (M, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.7 (m, 2H).

65

ES 2 340 941 T3

Ejemplo 54

2-terc-butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]piperazin-1-il}-6-(1-metil)ciclopropilpirimidina

Se hace reaccionar 0.3 g de 4-metil-5-metil-3-mercapto-1,2,4-triazol (2.32 mmol) y 0,81 g de 2-terc-Butil-4-[4-(3-cloropropil)-piperazina-1-il]-6-(1-metil)ciclopropil-pirimidina (2.32 mmol) como se describe en el Ejemplo 41 para producir, después de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo y acetato de etilo-metanol 4:1 como eluyentes), 0.56 g del producto deseado.

MS (ESI) m/z: 444.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 6.45 (s, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (t, 2H), 2.3-2.45 (m, amplio, 8H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 3H), 1.15-1.25 (m, amplio, 9H), 0.7 (m, 2H).

Se preparan los compuestos de los ejemplos 55 a 66 de acuerdo con los métodos bosquejados en los ejemplos 1 a 54.

Ejemplo 55

2-terc-butil-4-{4-[3-(5-fluoro-pirimidin-2-iloxi)-propil]-pinerazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina

MS (ESI) m/z: 429.3 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8.35 (s, 2H), 6.1 (s, 1H), 4.4 (t, 2H), 3.6 (m, amplio, 4H), 3.4 (m, 1H), 2.45-2.6 (m, amplio, 6H), 2.2-2.35 (m, 4H), 1.95-2.1 (m, 3H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Ejemplo 56

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

MS (ESI) m/z: 494.25 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.4 (s, amplio, 1H), 12.0 (s, amplio, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.0 (s, br, 1H), 4.5 (s, br, 1H), 4.0-4.2 (m, br, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, br, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.25 (m, br, 2H), 2.85 (m, br, 1H), 2.2-2.3 (m, br, 2H), 1.4-1.5 (s, br, 9H), 1.1-1.3 (m, br, 4H).

Ejemplo 57

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

MS (ESI) m/z: 494.25 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.4 (s, amplio, 1H), 11.95 (s, amplio, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 4.9 (s, br, 1H), 4.6 (s, br, 1H), 4.1-4.4 (m, br, 4H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (m, br, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.25 (m, br, 2H), 3.05-3.2 (m, br, 2H), 2.2-2.3 (m, br, 2H), 1.4-1.5 (s, br, 9H), 1.1-1.3 (m, br, 4H).

Ejemplo 58

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

MS (ESI) m/z: 430.25 [M+H]⁺

Ejemplo 59

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

MS (ESI) m/z: 493.25 [M+H]⁺

ES 2 340 941 T3

Ejemplo 60

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

MS (ESI) m/z: 430.2 [M+H]⁺

Ejemplo 61

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

MS (ESI) m/z: 414 [M+H]⁺

Ejemplo 62

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

MS (ESI) m/z: 416.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8.0 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 2.55-2.7 (2m, 6H), 2.2-2.35 (m, 4H), 1.95-2.1 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Ejemplo 63

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

MS (ESI) m/z: 490.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.65 (m, amplio, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.5-2.6 (m, amplio, 6H), 2.1 (m, 2H), 1.4 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 0.7 (m, 2H).

Ejemplo 64

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

MS (ESI) m/z: 490.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 6.1 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.65 (m, amplio, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, amplio, 6H), 2.2-2.35 (m, amplio, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 65

2-(1-Metil-ciclopropil)-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina

MS (ESI) m/z: 442.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 8.1 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 3.65 (m, amplio, 4H), 3.6 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 2.5 (m, amplio, 6H), 2.1 (m, amplio, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 1.3 (m, 2H), 0.8 (m, 2H).

Ejemplo 66

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

MS (ESI) m/z: 509.2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO): δ [ppm] 14.0 (s, amplio, 1H), 12.05 (s, amplio, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 5.0 (m, muy amplio, 1H), 4.4 (m, muy amplio, 5H), 4.1 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.7 (m, muy amplio, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.2 (m, muy amplio, 1H), 2.15-2.4 (varios m, 6H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.4 (s, 9H).

ES 2 340 941 T3

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula general I como se muestra en la tabla 1 de acuerdo con los métodos bosquejados en los ejemplos 1 a 54.

TABLA 1

| Ejp. # | Ar | -X-A- | R ¹ | R ^{1a} |
|--------|--|--------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 67 | [1,3,4]tiadiazol-2-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo |
| 68 | 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo |
| 69 | 2,4-difluoro-benzoilo- | -NH(CH ₂) ₄ - | terc.-butilo | ciclobutilo |
| 70 | 4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | Ciclopropilo | terc.-butilo |
| 71 | 4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | 1-metil-ciclopropilo | terc.-butilo |
| 72 | 5-fenilo-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | Ciclopropilo | terc.-butilo |
| 73 | 5-fenilo-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclopropilo |
| 74 | 5-(4-fluorofenil)-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | Ciclopropilo | terc.-butilo |
| 75 | 5-(4-fluorofenil)-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclopropilo |
| 76 | 5-fenilo-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | 1-metil-ciclopropilo | terc.-butilo |
| 77 | 5-pirazinilo-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclopropilo |
| 78 | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo |
| 79 | 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo |
| 80 | 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo |
| 81 | 2-hidroxi-pirimidilo-4-ilo | -(CH ₂) ₄ - | terc.-butilo | ciclobutilo |
| 82 | 4-metil-5-etil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ | terc.-butilo | 1-metil-ciclopropilo |
| 83 | 4-metil-5-metoximetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ | terc.-butilo | 1-metil-ciclopropilo |
| 84 | 5-pirazinilo-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | Ciclopropilo | terc.-butilo |

III. Ejemplos de formas de administración galénica

A) Comprimidos

Se prensa los comprimidos de la siguiente composición en una prensa para comprimido en la forma habitual:

40 mg de la sustancia del Ejemplo 8

120 mg de almidón de maíz

13.5 mg de gelatina

45 mg de lactosa

2.25 mg de Aerosil® (ácido silícico químicamente puro en dispersión submicroscópicamente fina) 6.75 mg de almidón de potasio (como 6% de una pasta).

B) *Comprimidos recubiertos con azúcar*

20 mg de la sustancia del Ejemplo 8

5 60 mg de composición de núcleo

70 mg de composición de sacarificación

10 La composición del núcleo consiste de 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de 60:40 vinil-pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo. La composición de sacarificación consiste de 5 partes de caña de azúcar, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Los comprimidos recubiertos con azúcar que se han preparado en esta forma se proporcionan posteriormente con un recubrimiento resistente al jugo gástrico.

15 IV. *Investigaciones Biológicas**Estudios de unión del receptor*

20 Se disuelve en la sustancia a ser probada metanol/Chremophor® (BASF-AG) o en sulfóxido de dimetilo y luego se diluye con agua a la concentración deseada.

Receptor D₃ de dopamina

25 Se compone la mezcla de ensayo (0.250 ml) de membranas derivadas de $\sim 10^8$ células HEK-293 que poseen receptores D₃ de dopamina humanos expresados establemente, 0.1 nM de [¹²⁵I]-yodosulfida y amortiguador de incubación (unión total) o, en adición, sustancia de prueba (curva de inhibición) o 1 μ M de espiperona (unión no específica). Se corre cada mezcla de ensayo en triplicado.

30 El amortiguador de incubación contiene 50 mM de tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂ y 0.1% de albúmina de suero bovino, 10 μ M de quinolona y 0.1% de ácido ascórbico (preparado a diario fresco). Se ajusta el amortiguador a pH 7.4 con HCl.

Receptor D_{2L} de dopamina

35 Se compone la mezcla de ensayo (1 ml) de membranas de $\sim 10^6$ células HEK-293 que poseen receptores D_{2L} de dopamina humana expresada establemente (isoforma larga) y 0.01 nM [¹²⁵I] de iodospiperona y amortiguador de incubación (unión total) o, en adición, sustancia de prueba (curva de inhibición) o 1 μ M de haloperidol (unión no específica). Se corre cada mezcla de ensayo en triplicado.

40 El amortiguador de incubación 50 mM de tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂ y 0.1% de albúmina de suero bovino. Se ajusta el amortiguador a pH 7.4 con HCl.

Medida y análisis

45 Después que se han incubado a 25°C durante 60 minutos, se filtran las mezclas de ensayo a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B bajo vacío utilizando un dispositivo recolector de célula. Se transfiere los filtrados a frascos de centelleo utilizando un sistema de transferencia de filtro. Después que se han agregado 4 ml de Ultima Gold® (Packard), se agitan las mezclas durante una hora y luego se cuenta la radioactividad en un Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 o 2200CA). Se convierten los valores de cpm en dpm utilizando una serie de apagado estándar y el programa que pertenece al instrumento. Se analizan las curvas de inhibición por medio de análisis de regresión no lineal utilizando el Sistema de Análisis Estadístico (SAS) que es similar al programa "LIGAND" descrito por Munson and Rodbard. Se expresan los resultados de los estudios de unión de receptor como constantes de unión de receptor K_i (D₂) y K_i(D₃), respectivamente, como se describió antes aquí, y se da en la tabla 2.

55 En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben muy buenas afinidades para el receptor D₃ (< 10 nM, frecuentemente < 5 nM) y unión selectiva al receptor D₃.

Se dan los resultados de las pruebas de unión en la tabla 2.

60

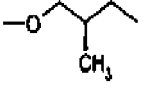
65

ES 2 340 941 T3

TABLA 2

| Ejp. # | Ar | -X-A- | R ¹ | R ^{1a} | K _i (D ₃)- [nM] | K _i (D ₂)* [nM] | K _i (D ₂)/K _i (D ₃) |
|-----------|---------------------------------|--|----------------|-----------------|---|---|--|
| 1 | [1,3,4] tiadiazol-2-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo, | 0.9 | 49 | 54 |
| 2 | 5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 1.4 | 135 | 96 |
| 4 | pirimidil-2-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 0.9 | 113 | 127 |
| 9 | 1-metil-1 H-tetrazol-5-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | Ciclobutilo | 4.1 | 432 | 106 |
| 10 | 4-fluoro-benzoil- | -NH(CH ₂) ₄ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 0.5 | 87 | 163 |
| 11 | piridil-4-carbonil- | -NH(CH ₂) ₄ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 0.9 | 137 | 150 |
| 12 | piridil-3-carbonil- | -NH(CH ₂) ₄ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 1.0 | 115 | 121 |
| 24 | 2-hidroxi-pirimidil-4-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 1.2 | 112 | 93 |
| 26 | 4-hidroxi-pirimidil-2-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 4.8 | 337 | 70 |
| 27 | pirimidil-2-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 2.1 | 222 | 107 |
| 28 | pirimidil-2-ilo | -(R)-O-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ ²⁻ | terc.-butilo | ciclobutilo | 3.8 | 296 | 78 |
| 31 | 2-hidroxi-pirimidil-4-ilo | -(R)-O-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ ²⁻ | terc.-butilo | ciclobutilo | 2.0 | 143 | 72 |
| 34 | 4-hidroxi-pirimidil-2-ilo | -(CH ₂) ₄ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 1.1 | 77 | 71 |
| 35 | 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclopropilo | 3.8 | 587 | 154 |

ES 2 340 941 T3

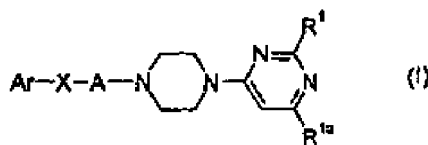
| Ejp. # | Ar | -X-A- | R ¹ | R ^{1a} | K _i (D ₃)- [nM] | K _i (D ₂)* [nM] | K _i (D ₂)/K _i (D ₃) |
|-----------|---|---|----------------|--------------------------|---|---|--|
| 37 | 4-hidroxi- pirimidil-2-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclopropilo | 7.1 | 359 | 51 |
| 41 | 4-metil-4H-1,2,4- triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 1.3 | 405 | 314 |
| 42 | 4-metil-5- trifluorometil-4H- 1,2,4-triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 2 | 405 | 203 |
| 43 | 4,5-dimetil-4H- 1,2,4-triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 1.5 | 305 | 210 |
| 44 | 4-metil-5- ciclopropil-4H- 1,2,4-triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 0.6 | 142 | 250 |
| 45 | 4,5-dimetil-4H- 1,2,4-triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclopropilo | 1.2 | 272 | 234 |
| 47 | 4-metil-5- trifluorometil-4H- 1,2,4-triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclopropilo | 1.9 | 484 | 253 |
| 52 | 2-hidroxi- pirimidil-4-ilo |  | terc.-butilo | ciclobutilo | 11.2 | 926 | 82 |
| 53 | 4-metil-1,2,4- triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | 1-metil- ciclopropilo | 1.2 | 58 | 50 |
| 54 | 4,5-dimetil-1,2,4- triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | 1-metil- ciclopropilo | 0.64 | 80 | 124 |
| 56 | 5-pirazina-4- metil-4H [1,2,4]triazol-4- ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclopropilo | 0.47 | 51.2 | 109 |
| 57 | 5-pirazina-4- metil-4H [1,2,4]triazol-4- ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | ciclopropilo | terc.-butilo | 5.47 | 1607 | 296 |
| 63 | 4-metil-5-fenilo- 4H-[1,2,4] triazol- 3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | 1-metil- ciclopropilo | 2.6 | 104 | 40 |

ES 2 340 941 T3

| Ejp. # | Ar | -X-A- | R ¹ | R ^{1a} | K _i (D ₃)- [nM] | K _i (D ₂)* [nM] | K _i (D ₂)/K _i (D ₃) |
|--|--|--------------------------------------|--------------------------|-----------------|---|---|--|
| 64 | 4-metil-5-fenilo- 4H-[1,2,4] triazol- 3-ilo | -O-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 1.6 | 147 | 92 |
| 65 | 4-metil-4H- [1,2,4] triazol-3- ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | 1-metil- ciclopropilo | CF ₃ | 22.1 | 797 | 36 |
| 66 | 4-metil-5-(1- metil-1H-pirrol-2- il)-4H-[1,2,4] triazol-3-ilo | -S-(CH ₂) ₃ - | terc.-butilo | ciclobutilo | 0.96 | 102 | 106 |
| * Constantes de unión del receptor obtenidas de acuerdo con los ensayos como se describió antes aquí | | | | | | | |

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de 4-piperazinilpirimidina de la fórmula I



en donde

Ar es fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, como miembros del anillo, en donde Ar puede llevar 1, 2 o 3 radicales R⁹ que, independientemente uno del otro, se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, CN, NO₂, halógeno, OR², NR³R⁴, C(O)NR³R⁴, O-C(O)NR³R⁴, SO₂NR³R⁴, COOR⁵, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, O-C(O)R⁷, COR⁷ o cicloalquilo C₃-C₅-metilo, en donde Ar puede también llevar un grupo fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, en donde los dos últimos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 o 4 de los radicales R⁸ anteriormente mencionados;

X es un enlace sencillo, CONR⁸, S, o O;

A es alquileo C₃-C₄ lineal, que puede comprender un enlace doble o un enlace triple y que también puede llevar 1 o 2 grupos metilo;

R¹, R¹ᵃ se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₂, o cicloalquilo C₃-C₆, que puede llevar 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₄, dado que por lo menos uno de los radicales R¹, R¹ᵃ se selecciona de cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ independiente uno del otro son H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C₁-C₄ o fenilo, haloalquilo C₁-C₄ o fenilo, que puede llevar 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR³R⁴, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ o halógeno, R⁴ también puede ser un radical COR⁹, en donde R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o fenilo, que puede llevar 1, 2 o 3 radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, NR³R⁴, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ o halógeno, R³ y R⁴ pueden junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen forman un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros unido a N, que puede comprender un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional como un miembro del anillo y que puede llevar 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C₁-C₆; y

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

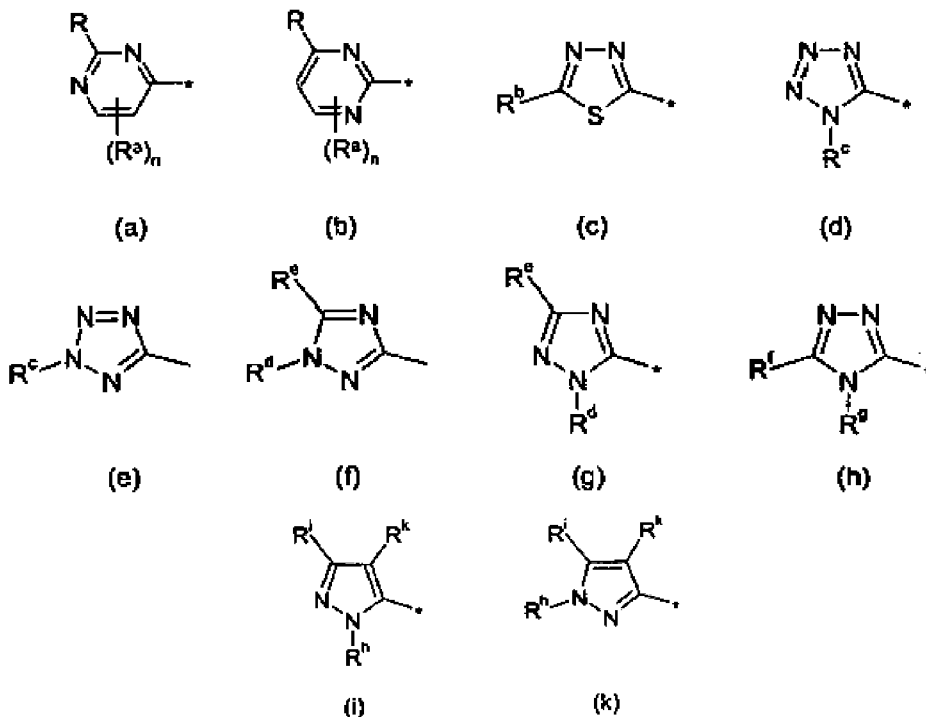
sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

2. Los compuestos como se reivindica en la Reivindicación 1, en donde R¹ᵃ se selecciona del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo y 1-metilciclopropilo.

3. Los compuestos como se reivindica en la Reivindicación 1, en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste de NH₂, OH, SH, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, alcóximetilo C₁-C₄ y trifluorometilo.

4. Los compuestos como se reivindica en la Reivindicación 1, en donde R¹ es terc.-butilo.

5. Los compuestos como se reivindica en la Reivindicación 1, en donde Ar es un radical de las fórmulas a a k



en donde

el * indica la posición en que Ar se conecta con X y en donde n en las fórmulas a y b es 0 o 1 y

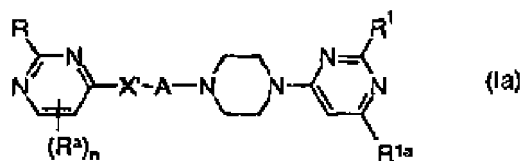
R^a es como se define para la fórmula I;

R^b , R^c , R^f , R^i , R^k son cada uno independientemente hidrógeno o un radical R^a , como se definió anteriormente;

R^e , R^d , R^g , R^h son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_6 , alcóximetilo C_1 - C_4 o fluoroalquilo C_1 - C_2 ; y

R es hidrógeno, OH o halógeno.

6. Los compuestos como se reivindica en la Reivindicación 5 de la siguiente fórmula Ia:



en donde

R^1 , R^{1a} y R^a son como se define en la reivindicación 1,

A es propano-1,3-diilo o 2-metilpropano-1,3-diilo

n es 0 o 1;

R es hidrógeno o hidroxilo; y

X' es CH_2 , O o S;

los tautómeros de la y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y de los tautómeros.

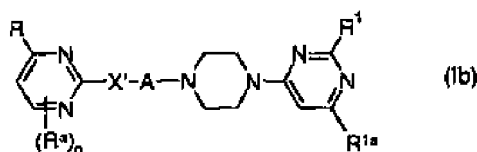
ES 2 340 941 T3

7. Los compuestos de la fórmula Ia como se reivindica en la Reivindicación 6, seleccionados del grupo que consiste de

- 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-4-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina;
 4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-2-ol;
 4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-2-ol;
 (R)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-8-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilpropoxilpirimidin-2-ol;
 (S)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilpropoxi}pirimidin-2-ol;
 2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-4-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina;
 4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-2-ol;
 4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-2-ol ;
 (R)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil propoxi}pirimidin-2-ol;
 (S)-4-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metil-propoxi}pirimidin-2-ol;

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

8. Los compuestos como se reivindica en la Reivindicación 5 de la fórmula Ib:



en donde

R^1 , R^{1a} y R^3 son como se define en la reivindicación 1,

A es propano-1,3-diilo o 2-metilpropano-1,3-diilo;

n es 0 o 1;

R es hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , o hidroxilo; y

X' es CH_2 , O o S;

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

9. Los compuestos de la fórmula Ib como se reivindica en la Reivindicación 8, seleccionados del grupo que consiste de

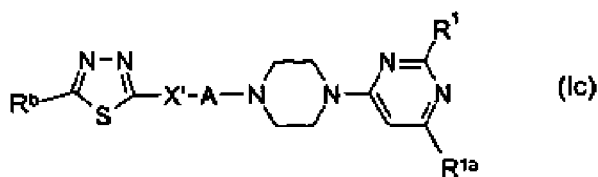
- fumarato de 2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}pirimidin-4-ol,
 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metilpirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-4-ol,

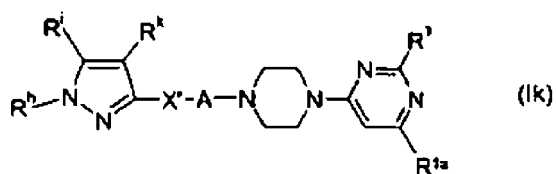
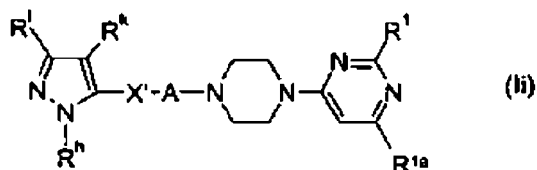
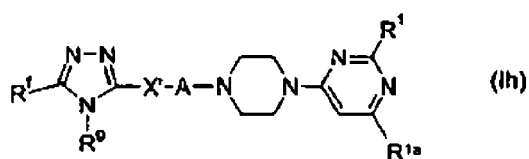
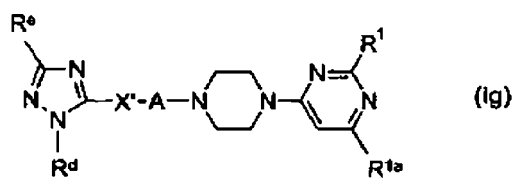
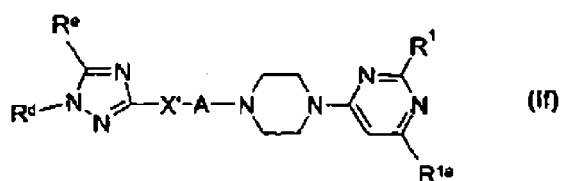
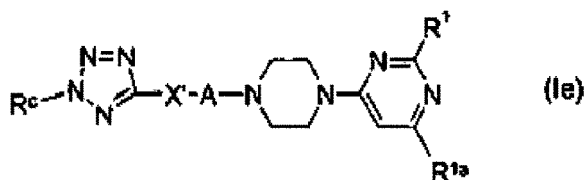
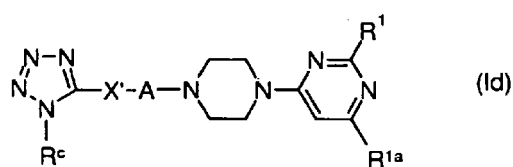
ES 2 340 941 T3

2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 (R)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 5 (S)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 2-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-4-ol,
 2-{3-[4-(2-terc-butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-4-ol,
 10 fumarato de 2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propilsulfanil}pirimidin-4-ol,
 2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 15 2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(4-metilpirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-4-ol,
 2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 20 (R)-2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 (S)-2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[2-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 25 2-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-4-ol,
 2-{3-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propoxi}pirimidin-4-ol,
 2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 30 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(5-fluoropirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 35 (R)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 (S)-2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[2-metil-3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(5-fluoropirimidin-2-ilsulfanil)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 40 2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 (R)-2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[2-metil-3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,
 45 (S)-2-terc-Butil-4-ciclopropil-6-{4-[2-metil-3-(5-fluoropirimidin-2-iloxi)propil]-piperazin-1-il}pirimidina,

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

10. Los compuestos como se reivindica en la Reivindicación 5 de las siguientes fórmulas Ic a Ik:





en donde

60 $R^1, R^{1a}, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i$ y R^k son como se definió anteriormente,

A es propano-1,3-diilo o 2-metilpropano-1,3-diilo; y

65 X' es CH_2 , O o S

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

ES 2 340 941 T3

11. Los compuestos de las fórmulas Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii o Ik como se reivindica en la Reivindicación 10, seleccionados del grupo que consiste de

- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina;
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina;
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina;
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina;
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina;
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimi-
dina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-5-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimi-
dina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-5-propil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimi-
dina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-5-terc-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-piri-
midina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-
pirimidina,

ES 2 340 941 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-terc-Butil-4-{4-[3-(4-metil-5-ciclobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropilpirimidina,

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

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

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

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

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

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

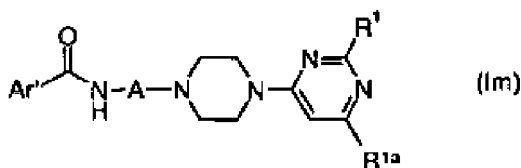
ES 2 340 941 T3

- 2-ciclobutil-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina,
- 2-(1-metil-ciclopropil)-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butilpirimidina,
- 5 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-pirazin-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 10 2-ciclopropil-4-{4-[3-(5-pirazin-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina,
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-(pirid-3-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 15 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-pirazin-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-(1-metilpirrol-2-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 20 2-ciclopropil-4-{4-[3-(5-(pirid-3-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-5-tertbutil-pirimidina,
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-fenilo-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 25 2-ciclopropil-4-{4-[3-(5-fenilo-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina,
- 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 30 2-terc-butil-4-{4-[3-(5-pirazin-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-ciclopropil-4-{4-[3-(5-pirazin-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina,
- 35 2-ciclopropil-4-{4-[3-(5-(1-metilpirrol-2-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-8-terc-butil-pirimidina,
- 2-ciclopropil-4-{4-[3-(5-(1-metilpirrol-3-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-terc-butil-pirimidina,
- 40 2-terc-Butil-4-(1-metil-ciclopropil)-6-{4-[3-(4-metil-5-fenilo-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-{4-[3-(4-metil-5-fenilo-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-pirimidina,
- 45 2-(1-Metil-ciclopropil)-4-{4-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-trifluorometil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-ciclobutil-6-(4-{3-[4-metil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]-propil}-piperazin-1-il)-pirimidina;
- 50 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 55 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 60 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
- 65 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
- 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,

ES 2 340 941 T3

2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutil-pirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina;
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclobutilpirimidina,
 2-terc-Butil-4-{4-[3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-iloxi)-propil]-piperazin-1-il}-6-ciclopropil-pirimidina,
 sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

12. El compuesto como se reivindica en la Reivindicación de la siguiente fórmula Im:



en donde R¹, R^{1a} y A son como se define en la reivindicación 1, y Ar' se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en donde Ar' puede llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a anteriormente mencionados,

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

13. Los compuestos de la fórmula Im como se reivindica en la Reivindicación 12, se seleccionan del grupo que consiste de

- N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-fluoro-benzamida
- N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2-fluoro-benzamida
- N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-3-fluoro-benzamida
- N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-2,4-difluoro-benzamida
- N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-isonicotinamida
- N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-nicotinamida
- {4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido piridina-2-carboxílico
- {4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Pirazina-2-carboxílico
- {4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Pirimidina-5-carboxílico
- N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-nitro-benzamida
- {4-[4-(2-terc-butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-amida de ácido Piridazina-4-carboxílico

N-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-4-fluoro-N-metil-benzamida

sus tautómeros, enantiómeros y diastereómeros, y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de estos compuestos y los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, opcionalmente junto con por lo menos un portador fisiológicamente aceptable o sustancia auxiliar.

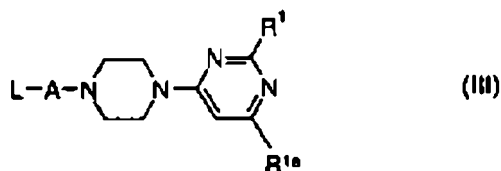
15. El uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible a tratamiento con a ligando del receptor D₃ de dopamina.

16. El uso como se reivindica en la reivindicación 15, en donde el trastorno médico es una enfermedad del sistema nervioso central.

17. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en donde X es O o S, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde Rx es SH o OH y Ar es como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula III

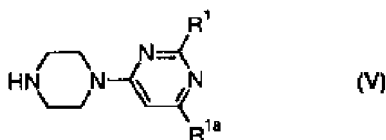


en donde A, R¹ y R¹ᵃ son como se definió anteriormente y L es un grupo saliente convencional, que es susceptible a reacción de reemplazo nucleófila.

18. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



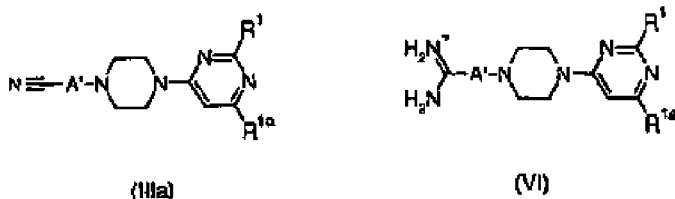
en donde Ar, X y A son como se definió anteriormente y L es un grupo saliente convencional, que es susceptible a reacción de reemplazo nucleófila, con un compuesto de la fórmula V



en donde A, R¹ y R¹ᵃ son como se definió anteriormente.

19. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en donde X es un enlace sencillo y Ar es 4-hidroxipirimidin-2-ilo que comprende:

i) convertir un compuesto de la fórmula IIIa en el compuesto amidinio VI:



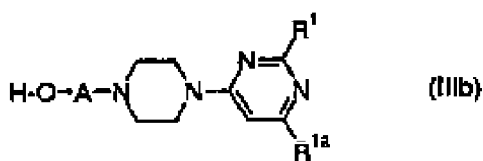
en donde R^1 y R^{1a} son como se definió anteriormente y A' tiene los significados dados para A y

ii) posteriormente hacer reaccionar el éster hidroxámico así obtenido con amoníaco y hacer reaccionar con un éster de alquilo C_1-C_4 de ácido 3-hidroxiacrílico.

20. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 7, en donde X es O, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIa:



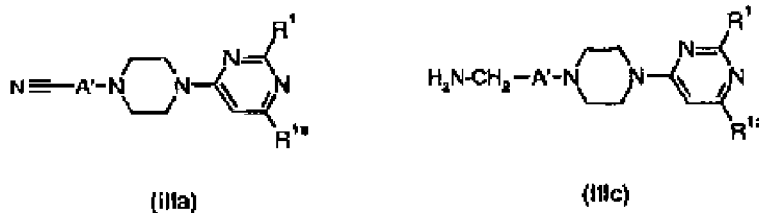
en donde L' es un grupo saliente, que es propenso a una sustitución aromática, y Ar es como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula IIIb



en donde A , R^1 y R^{1a} son como se definió anteriormente.

21. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en donde X es $C(O)NH$ que comprende

i) la reducción de un compuesto de la fórmula IIIa para obtener un amino compound de la fórmula IIIc:



en donde R^1 y R^{1a} son como se definió anteriormente y A' es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo, que puede llevar 1, o 2 grupos alquilo, y

ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IIIc con un compuesto de la fórmula $Ar-C(O)Hal$ o el ácido correspondiente $Ar-C(O)OH$, en donde Ar es como se definió anteriormente y Hal es halógeno, en una reacción de amidación para obtener un compuesto de la fórmula I con X siendo $C(O)NH$.