



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 843**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06776990 .1**
96 Fecha de presentación : **18.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1919908**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Derivados de triazol como moduladores de los receptores D3 de dopamina.**

30 Prioridad: **22.08.2005 GB 0517181**
22.08.2005 GB 0517202

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2011

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Bonanomi, Giorgio;**
Di Fabio, Romano;
Fazzolari, Elettra;
Hamprecht, Dieter;
Micheli, Fabrizio;
Tarsi, Luca y
Terreni, Silvia

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 843 T3

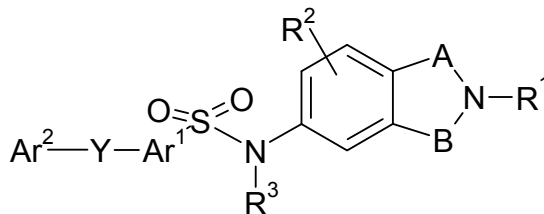
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a los procesos para su preparación, a los compuestos intermedios utilizados en estos procesos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización en terapia, como moduladores de los receptores D₃ de dopamina.

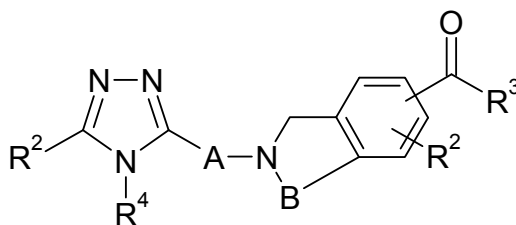
5 WO 2002/40471 (SmithKline Beecham) describe ciertos compuestos de benzazepina que tienen actividad en el receptor D₃ de dopamina.

WO2004/031181 describe derivados de sulfonamidas de fórmula (I)



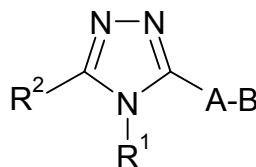
que son útiles como agentes antipsicóticos.

10 WO2004/069830 describe compuestos triazol de fórmula (I)



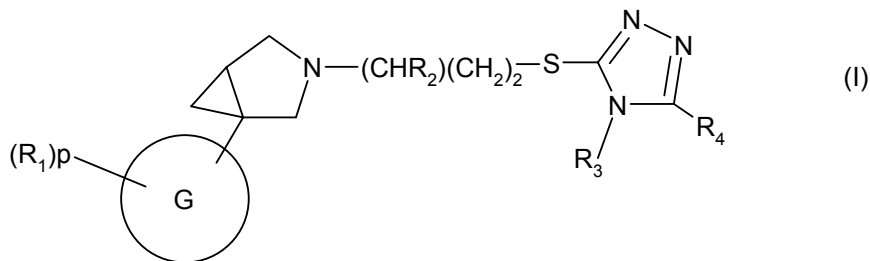
que son útiles para tratar trastornos del sistema nervioso central.

WO00/42036 compuestos triazol de fórmula (I)



15 que son adecuados para el tratamiento de enfermedades que responden a la influencia de ligandos del receptor D₃ de Dopamina.

Se ha publicado recientemente una solicitud de patente como WO 2005/080382 y describe los siguientes compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos:



20 en la que

- G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;

- p es un número entero que varía de 0 a 5;
- R₁ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;

5

- R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- R₃ es alquilo C₁₋₄;

• R₄ es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, estando cualquiera de los grupos sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄;

10

• R₅ es un resto seleccionado del grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄;

15

y cuando R₁ es cloro y p es 1, dicho R₁ no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión con el resto de la molécula; y cuando R₁ corresponde a R₅, p es 1.

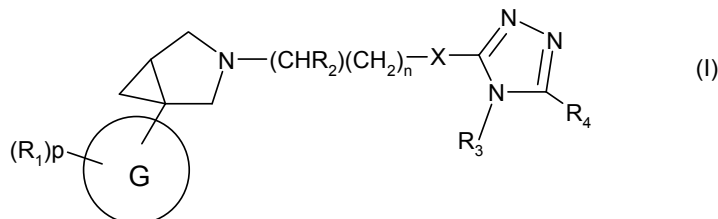
20

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que tienen afinidad hacia los receptores de dopamina, en particular el receptor D₃ de la dopamina. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de condiciones en las que la modulación, especialmente el antagonismo/inhibición, del receptor D₃ es beneficiosa, por ejemplo para tratar la dependencia de las drogas o como agentes antipsicóticos.

25

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que tienen afinidad hacia los receptores de dopamina, en particular el receptor D₃ de la dopamina. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de condiciones en las que la modulación, especialmente el antagonismo/inhibición, del receptor D₃ es beneficiosa, por ejemplo para tratar la dependencia de las drogas o como agentes antipsicóticos.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



en la que:

30

G es un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o es un grupo heteroaromático bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, en el que G no es piridilo, indazolilo o benzotiazolilo;

p es un número entero que varía de 0 a 4;

R₁ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄ o SF₅; o corresponde a un grupo R₅;

35

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

n es 2 ó 3;

X es S o -CH₂-;

R₃ es alquilo C₁₋₄;

40

R₄ es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, estando cualquiera de los grupos sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y alcanóilo C₁₋₄;

R₅ es isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo ó 2-pirrolidinonilo, y en el que cada grupo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y alcanóilo C₁₋₄.

- 5 El término "grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros" se refiere a un anillo carbocíclico no saturado en el que uno, dos o tres de los átomos de carbono están reemplazados por nitrógeno, azufre y/o oxígeno. Los ejemplos incluyen pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiacinilo, triacinilo, pirdacinilo, pirimidinilo y piracinilo.
- 10 El término "grupo heteroaromático bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno" se refiere a un anillo aromático bicíclico fusionado de 9 miembros ó 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno. Los ejemplos incluyen indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo.
- 15 El término "alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término "*n*-alquilo C₁₋₄" se refiere a los alquilos no ramificados, como se han definido anteriormente.
- 20 El término "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo alcoxi (o "alquiloxi") de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.
- El término "alcanóilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alcanóilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanoílo (o "formilo"), etanoílo (o "acetilo"), propanoílo, isopropanoílo, butanoílo, isobutanoílo y sec-butanoílo.
- 25 El término "halógeno" y su abreviatura "halo" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando se utiliza el término "halo" antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo y otros grupos derivados de grupos alquilo C₁₋₄, como se han definido anteriormente y el término "haloalcoxi C₁₋₄" se refiere a grupos tales como trifluorometoxi, bromoetoxi, trifluoropropoxi y otros grupos derivados de grupos alcoxi C₁₋₄ como se han definido anteriormente.
- 30 El término "grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros monocíclico que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, por ejemplo de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de O, N y S. Cuando el grupo contiene 2-4 heteroátomos, uno se puede seleccionar de O, N y S y los demás heteroátomos pueden ser N. Los ejemplos de los grupos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triacinilo, pirdacinilo, pirimidinilo y piracinilo.
- 35 El término "grupo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 ó 4 ó 5 de los átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. El término incluye sistemas bicíclicos en los que ambos anillos son aromáticos, así como sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azuleno. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-*b*][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-*b*][1.2.4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo, bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, nafridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxacinilo y benzoazepinilo.
- 40 El término "grupo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 ó 4 ó 5 de los átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. El término incluye sistemas bicíclicos en los que ambos anillos son aromáticos, así como sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azuleno. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-*b*][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-*b*][1.2.4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo, bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, nafridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxacinilo y benzoazepinilo.
- 45 El término "grupo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 ó 4 ó 5 de los átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. El término incluye sistemas bicíclicos en los que ambos anillos son aromáticos, así como sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azuleno. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-*b*][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-*b*][1.2.4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo, bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, nafridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxacinilo y benzoazepinilo.
- 50 El término "grupo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 ó 4 ó 5 de los átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. El término incluye sistemas bicíclicos en los que ambos anillos son aromáticos, así como sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azuleno. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-*b*][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-*b*][1.2.4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo, bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, nafridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxacinilo y benzoazepinilo.
- 55 El término "heterociclilo" se refiere a un grupo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros en el que 1, 2, 3, 4 ó 5 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N y que está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de "heterociclilo" que son anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros completamente saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolilo, tiazolilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotienilo, dioxanilo, tetrahidro-2*H*-piranilo y ditianilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros parcialmente saturados incluyen oxazolinilo, isoaxazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-

5 tetrahidropiridilo y 3,6-dihidro-2H-pirano. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros completamente saturados incluyen decahidroquinolinilo, octahidro-2H-1,4-benzoxacinilo y octahidro-1H-ciclopenta-[b]piridinilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros parcialmente saturados incluyen 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinilo.

Cualquiera de estos grupos puede estar unido al resto de la molécula en cualquier posición adecuada.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos originales. Dichas sales tienen que tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. Adecuadamente, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como los ácidos 15 clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico y con ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, múcico, gentísico, 20 isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión 25 que no es fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como compuestos intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

En una realización, G es un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, que no es piridilo.

30 En una realización, G es furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, piranilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, tienilo o piracinilo.

En otra realización, G es pirimidinilo.

35 En una realización, G es un grupo heteroaromático bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, que no es indazolilo o benzotiazolilo. En una realización, G es indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo. Por ejemplo, G es quinolinilo o benzoxazolilo.

En otra realización G es quinolinilo o benzoxazolilo.

En una realización, R₁ es alquilo C₁₋₄.

En una realización, R₂ es hidrógeno.

40 En una realización, p es 0 ó 1.

En una realización, n es 2.

45 En una realización, R₅ es un grupo seleccionado de: isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo), haloalquilo C₁₋₂ (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo, metoxi) y alcanolilo C₁₋₃ (por ejemplo, acetilo). Por ejemplo, R₅ es isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridilo ó 2-tiazolilo.

En una realización, p es 1 ó 2.

En otra realización p es 0.

En una realización X es -S-.

50 En una realización, R₄ es fenilo sustituido opcionalmente (p.ej., fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico sustituido opcionalmente tal como quinolinilo (p.ej., 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo sustituido opcionalmente (p.ej., 4-tetrahidro-2H-pirano), un piridinilo sustituido opcionalmente (p.ej., 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-

5 piridinilo), un pirazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1*H*-pirazolil-4-ilo), un pirimidilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-pirimidinilo), un piridacinilo sustituido opcionalmente (p.ej., 4-piridacinilo), un piracinilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-metil-2-piracinilo), un furanilo sustituido opcionalmente (p.ej., 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo), un tienilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-cloro-2-tienilo), un oxazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo).

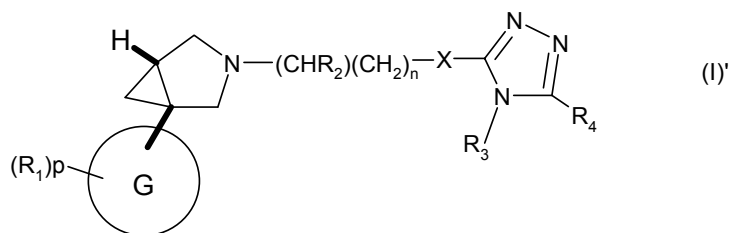
10 En otra realización R_4 es fenilo sustituido opcionalmente (por ejemplo fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo) u oxazolilo sustituido opcionalmente (por ejemplo 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo).

En una realización, R_3 es metilo.

15 Ciertos grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos esos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros, tautómeros y mezclas de los mismos. Algunos de los grupos heteroaromáticos sustituidos incluidos en los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautómeras. La presente invención incluye dentro de su alcance, todas estas formas tautómeras, incluyendo las mezclas.

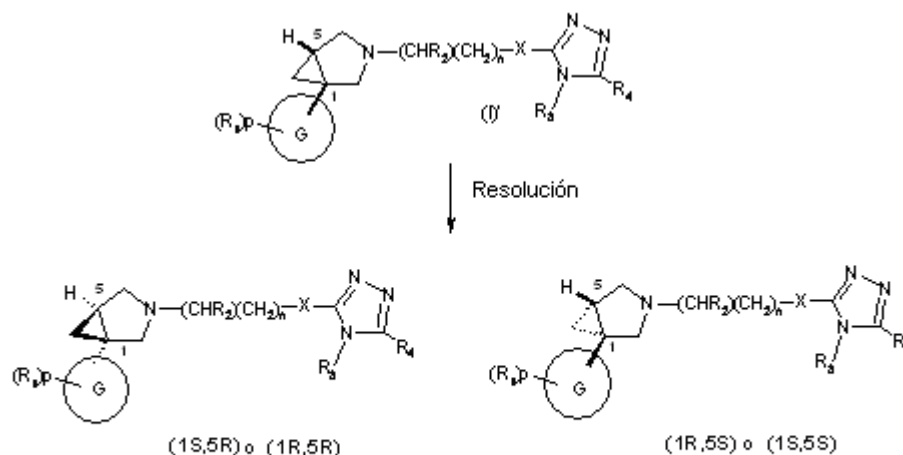
20 Se apreciará que, como ocurre con la mayoría de moléculas biológicamente activas, el nivel de actividad biológica puede variar entre los estereoisómeros individuales de una molécula dada. Se pretende que el alcance de la invención incluya todos los estereoisómeros individuales (diastereoisómeros y enantiómeros) y todas sus mezclas, que incluyen, pero no se limitan a, mezclas racémicas, que muestren actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en la presente memoria.

25 Debido a la presencia del ciclopropano fusionado, se cree que los compuestos de fórmula (I) tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (los dos grupos unidos al sistema de anillo bicíclico están en el mismo lado de este sistema de anillos bicíclicos). En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)' que se corresponden a los compuestos de fórmula (I) que tienen una disposición "cis", representados destacando en **negrita** los enlaces:



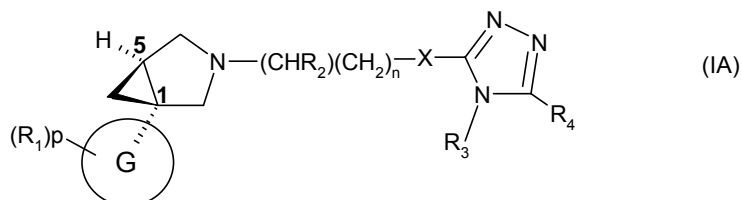
30 en la que G, p, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Las dos configuraciones de los compuestos de fórmula (I)' se muestran a continuación:



la configuración del centro estereoquímico denominado 1 puede cambiar debido a prioridades de la nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog, dependiendo del significado de G

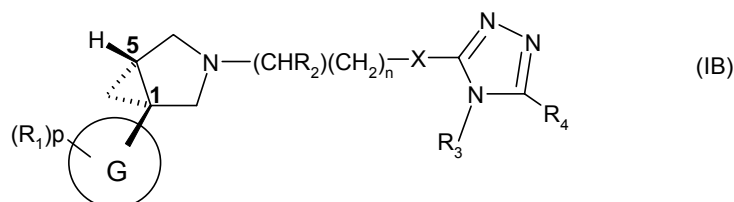
En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IA) que se corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración (1S,5R) o (1R,5R)



5

en la que G, p, X, n, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I)' o una sal de los mismos.

En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IB) que se corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración (1R,5S) o (1S,5S):



15

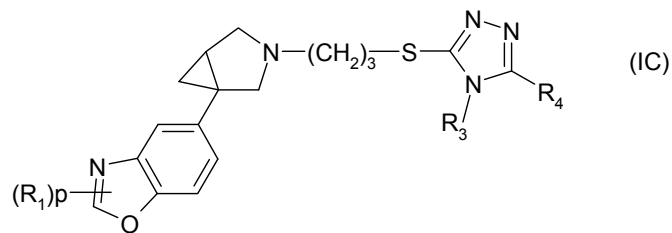
en la que G, p, X, n, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I)' o una sal de los mismos.

En el contexto de la presente invención, se pretende que los isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración (1S,5R) o (1R,5R) de fórmula (IA) correspondan en una realización al menos a un 90% e.e. En otra realización, los isómeros corresponden al menos a un 95% e.e. En otra realización, los isómeros corresponden al menos a un 99% e.e.

20

En el contexto de la presente invención, se pretende que los isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración (1R,5S) o (1S,5S) de fórmula (IB) correspondan en una realización al menos a un 90% e.e. En otra realización, los isómeros corresponden al menos a un 95% e.e. En otra realización, los isómeros corresponden al menos a un 99% e.e.

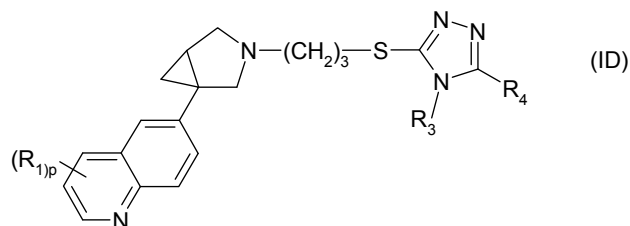
En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IC) o una sal del mismo, en la que R₁, p, R₃ y R₄ son tal y como se han definido para la fórmula (I):



En la Fórmula (IC), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} y alcanóilo C_{1-4} . Los ejemplos de R_4 incluyen fenilo sustituido opcionalmente (p.ej., fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico sustituido opcionalmente tal como quinolinilo (p.ej., 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo sustituido opcionalmente (p.ej., 4-tetrahydro-2H-piranilo), un piridinilo sustituido opcionalmente (p.ej., 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinilo), un pirazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazolil-4-ilo), un pirimidilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-pirimidinilo), un piridacínilo sustituido opcionalmente (p.ej., 4-piridacínilo), un piracínilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-metil-2-piracínilo), un furanilo sustituido opcionalmente (p.ej., 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo), un tienilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-cloro-2-tienilo), un oxazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo).

En una realización, para los compuestos de fórmula (IC), p es 1 y R_1 es alquilo C_{1-4} (por ejemplo etilo).

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (ID) o una sal del mismo, en la que R_1 , p , R_3 y R_4 son tal y como se han definido para la fórmula (I):

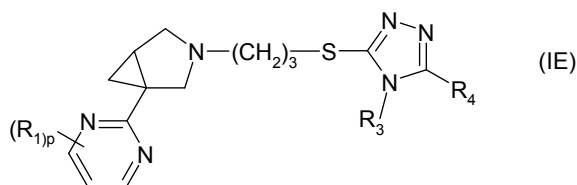


En la Fórmula (ID), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} y alcanóilo C_{1-4} . Los ejemplos de R_4 incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IC).

En una realización, para los compuestos de fórmula (ID), p es 1 y R_1 es alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo).

En otra realización, para los compuestos de fórmula (ID), p es 0.

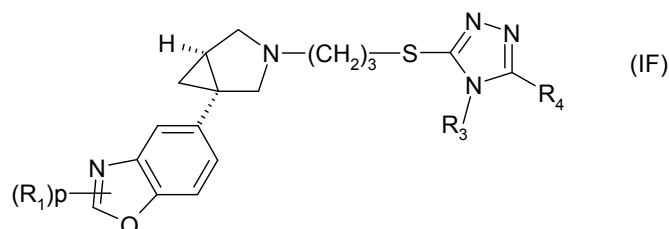
En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IE) o una sal del mismo, en la que R_1 , p , R_3 y R_4 son tal y como se han definido para la fórmula (I):



5 En la Fórmula (IE), en una realización, R₃ es metilo. R₄ puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxí, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ y alcanofilo C₁₋₄. Los ejemplos de R₄ incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IC).

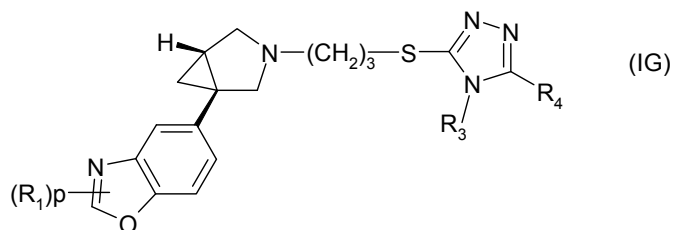
En una realización, para los compuestos de fórmula (IE), p es 0.

10 En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IF) que se corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (IC), enriquecidos en la configuración (1S,5R):



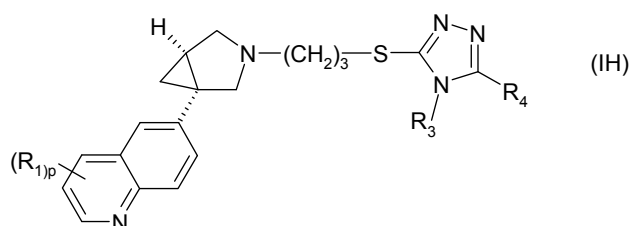
en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos.

15 En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IG) que se corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (IC), enriquecidos en la configuración (1R,5S):



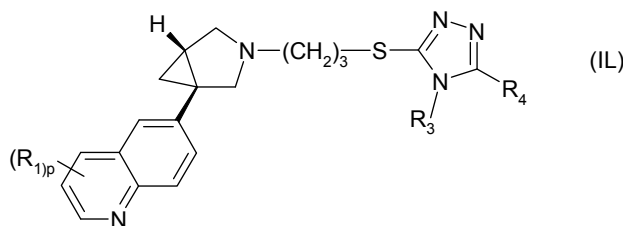
en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos.

20 En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IH) que se corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (ID), enriquecidos en la configuración (1S,5R):



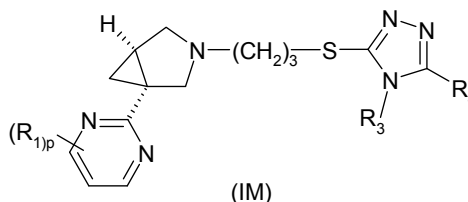
en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos.

- 5 En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (II) que se corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (ID), enriquecidos en la configuración (1R,5S):



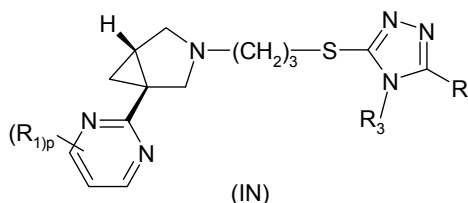
en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos.

- 10 En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IM) que se corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (IE), enriquecidos en la configuración (1R,5R):



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos.

- 15 En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IN) que se corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (IE), enriquecidos en la configuración (1S,5S):



- 20 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos.

Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácido con menos de un equivalente o con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

- 25 También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I), usando métodos convencionales.

- 30 Los expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse con facilidad asociados con moléculas de disolvente mediante cristalización o evaporación de un disolvente apropiado, para dar los solvatos correspondientes.

Además, los profármacos también se incluyen dentro del contexto de esta invención. Como se usa en la presente memoria, el término "profármaco" se refiere a un compuesto que se convierte, en el

interior del cuerpo, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables los describen T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, cada uno de ellos incorporado en la presente memoria como referencia.

Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan modificando grupos funcionales de tal manera que se escinda la modificación, por una manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a éstos) derivados de acetato, formato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, adecuados incluyen aquellos que se degradan con facilidad en el cuerpo humano para dejar el ácido de origen o su sal.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación del compuesto de la invención o uno de sus solvatos, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para impedir reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para uso según la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden utilizar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromáticos (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifáticos (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos, tales como tetrahidropirano o terc-butilo; o ésteres tales como acetato.

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), éste puede obtenerse, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales. Por lo tanto, el enantiómero requerido puede obtenerse a partir del compuesto racémico de fórmula (I) mediante el uso de un procedimiento de HPLC quiral.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y sales de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y el isótopo ^{125}I es particularmente útil en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotones únicos), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse, en general, llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas

y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

5 En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos con un peso molecular de 800 o menor. En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen un peso molecular de 600 o menor. En general, y sin limitarse a lo mismo, tales compuestos pueden tener mayor biodisponibilidad oral y algunas veces mayor solubilidad y/o penetración cerebral. El peso molecular en la presente memoria se refiere al del compuesto como base libre sin solvatar, excluyendo cualquier contribución al peso molecular de las sales de adición, moléculas de disolvente (por ejemplo, agua), partes moleculares del profármaco escindidas *in vivo*, etc.

10 En general, debe interpretarse que los compuestos o las sales de la invención excluyen los compuestos (si los hay) que son tan inestables químicamente, de por sí o en agua, que son claramente inadecuados para la utilización farmacéutica por todas las vías de administración, ya sea oral, parenteral o de cualquier otra forma. Tales compuestos son conocidos por el químico experto. Los profármacos o compuestos que son estables *ex vivo* y que son convertibles en el cuerpo de los mamíferos (por ejemplo, el ser humano) en los compuestos inventivos están sin embargo incluidos.

Los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:

2-metil-6-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinolina;

20 2-etil-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzoxazol;

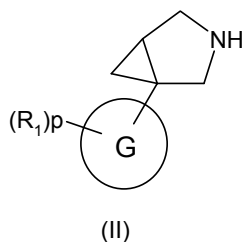
5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinolina;

(1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

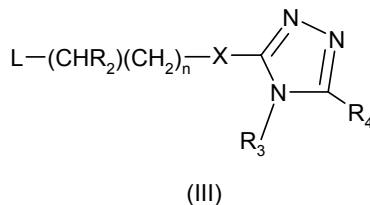
25 (1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-3-(3-[[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

y sales de los mismos.

30 La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una del mismo como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(III): en la que R_1 , p y G son como se han definido para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



35 en la que X , n , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido para la fórmula (I) y L es un grupo saliente, y después de esto opcionalmente:

(i) eliminar cualquier grupo protector; y/o

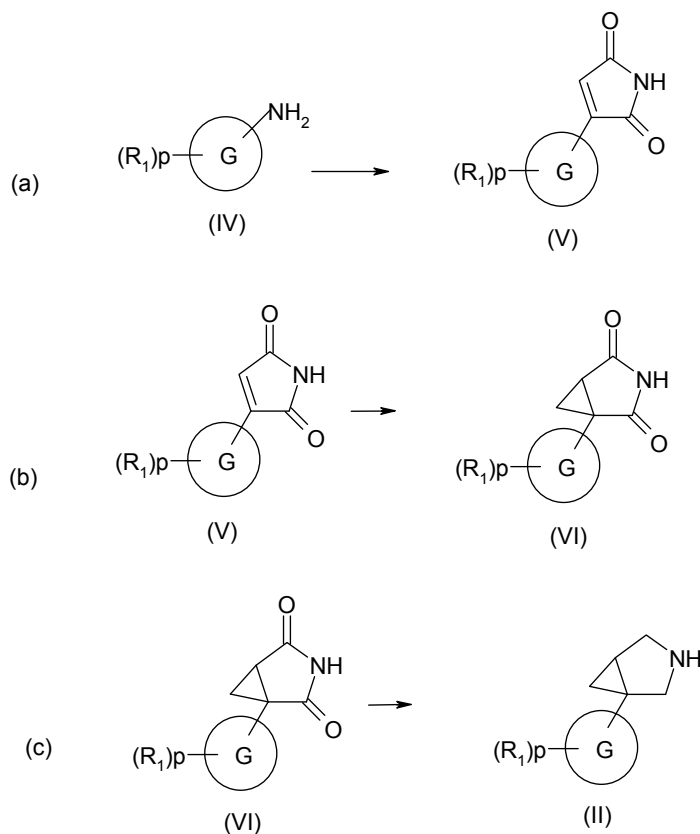
(ii) formar una sal; y/o

(iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

5 El proceso anterior puede realizarse usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria. El grupo saliente L puede ser un halógeno, tal como cloro. Como alternativa, L puede ser un grupo sulfonyloxi tal como alquilsulfonyloxi C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonyloxi), alquilsulfonyloxi C₁₋₄ o haloalquilsulfonyloxi C₁₋₄ (por ejemplo, trifluorometanosulfonyloxi); o arilsulfonyloxi en el que el arilo es fenilo sustituido opcionalmente, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente o un grupo bicíclico sustituido opcionalmente, por ejemplo fenilo sustituido opcionalmente, en el que en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C₁₋₂; por ejemplo, *para*-toluenosulfonyloxi. Cuando L es un halógeno, la reacción puede realizarse usando una base tal como carbonato de potasio en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro de sodio en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura adecuada, por ejemplo a 60°C.

15 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 481-490; y *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343 (3), 299). La interconversión de grupos R₁ puede realizarse por metodología bien conocida en la técnica (por ejemplo, desmetilación de un grupo metoxi que produce un grupo hidroxilo usando un reactivo ácido de Lewis adecuado tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano).

20 Otra ruta general que puede usarse para la preparación de un compuesto de fórmula (II) es como sigue:



25 en la que la etapa (a) significa la diazotación de una anilina (IV), seguida de reacción con maleimida para proporcionar la 3-arylmaleimida (V); la etapa (b) significa la ciclopropanación de (V) para proporcionar la imida bicíclica (VI); y la etapa (c) significa la reducción de la imida (VI) para proporcionar los compuestos de fórmula (II).

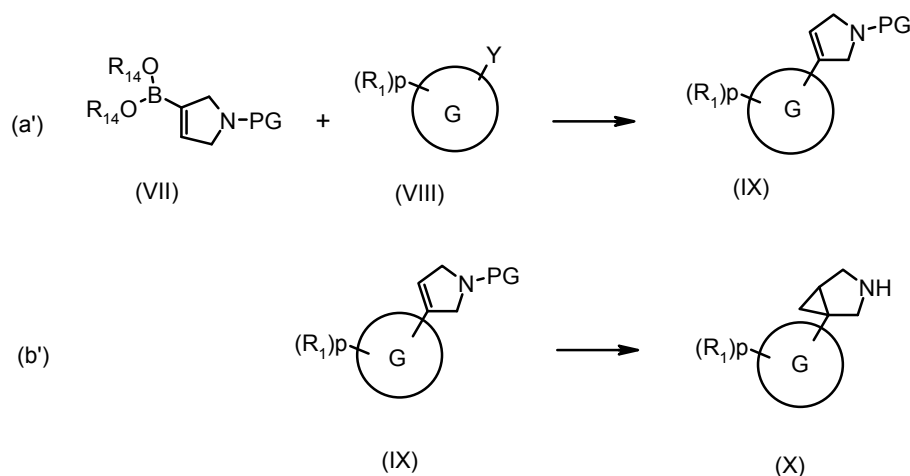
La etapa (a) puede realizarse usando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (*por ejemplo J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2313 describe la formación de arilmaleimidas usando este planteamiento). Alternativamente, en muchos casos esta etapa se realiza adecuadamente aplicando un procedimiento en el que a una mezcla de maleimida, una sal de cobre (II) apropiada tal como CuCl₂

anhidro, y un organonitrato adecuado, tal como nitrato de *tert*-butilo, en un disolvente compatible, tal como acetonitrilo, se añade lentamente una disolución de un compuesto de fórmula (IV). Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado.

5 La etapa (b) consiste en la adición lenta de una disolución del compuesto purificado de fórmula (V), o mezclas que contienen un compuesto de fórmula (V), disuelto en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido, a una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido y una base adecuada tal como hidruro de sodio. Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado.

10 La etapa (c) puede realizarse usando un agente reductor adecuado en un disolvente compatible, tal como borano en tetrahidrofurano o Red-Al® en tolueno a una temperatura apropiada, tal como por ejemplo a 65°C en el caso de borano como agente reductor. Esto va seguido de un tratamiento adecuado.

Un proceso sintético alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (II) se muestra a continuación:



15

en el que:

R_1 , p y G son tal y como se han definido para la fórmula (I), $R_{14}O$ es un grupo alcoxi adecuado, PG es un grupo protector apropiado e Y puede ser halógeno tal como bromo, o un grupo sulfonyloxi tal como trifluorometilsulfonyloxi, y comprende las siguientes etapas:

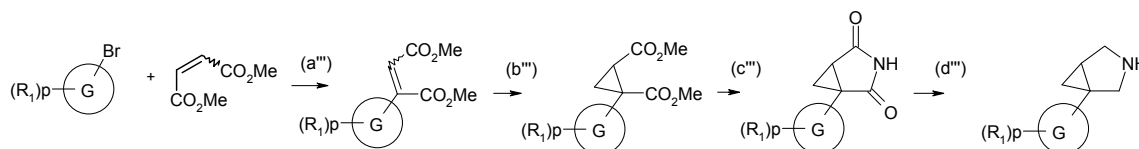
20 la etapa (a') significa la reacción de acoplamiento de un (2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)boronato (VII) con el derivado de halógeno o sulfonyloxi aromático (VIII);

la etapa (b') significa la ciclopropanación de (IX) seguido, si es apropiado, de desprotección para proporcionar la amina bicíclica (II).

25 La etapa (a') puede realizarse usando métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki, por ejemplo usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) como fuente de paladio (0) catalítico en presencia de fluoruro de cesio, en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada. $(R_{14}O)_2B$ puede ser de manera adecuada 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y bencilo PG , que representa un compuesto de estructura (X) tal como se informa en *Synlett* **2.002**, 5, 829-831.

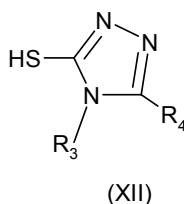
30 La etapa (b') consiste en una reacción de ciclopropanación efectuada, por ejemplo, utilizando el reactivo generado a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio y una base adecuada tal como hidruro de sodio, en un disolvente compatible, por ejemplo, dimetilsulfóxido, seguido por una reacción de desprotección.

Otro esquema general más que podría usarse para la preparación de un compuesto de fórmula (II) es como sigue:

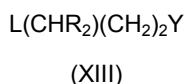


5 La etapa (a''') es una reacción de acoplamiento, mediada, por ejemplo, por paladio usando maleato o fumarato de dietilo como reactivo común (p. ej. *Tetrahedron*, 2002, 58, 6545). La etapa (b''') es un procedimiento de ciclopropanación, basado, por ejemplo, en yoduro de trimetilfulfoxonio. La etapa (c''') es una etapa de hidrólisis de éster y una ciclación posterior a imida, usando, por ejemplo, urea. Finalmente, después de la etapa (d'''), puede obtenerse un compuesto de fórmula (II) después de un procedimiento de reducción basado en vitride o borano.

10 Un compuesto de fórmula (III), en la que X es -S-, puede prepararse en sí mismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



en la que R₃ y R₄ son tal y como se han definido anteriormente en esta memoria; con un compuesto de fórmula (XIII):



15 en la que R₂ se define como para la fórmula (I) y L e Y son grupos salientes, por ejemplo, un bromo o cloro.

Las reacciones de interconversión entre compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden realizarse utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen:

- 20 (i) convertir uno o más de R₁ de alcoxi (por ejemplo, metoxi) en hidroxilo,
 (ii) convertir uno o más de R₁ de hidroxilo en sulfonilo, tal como alquilsulfonilo o haloalquilsulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo o alquilsulfonilo o trifluoro-metanosulfonilo,
 (iii) convertir uno o más de R₁ de halógeno o perfluoroalquilsulfonilo en ciano;
 y opcionalmente después de esto formar una sal de fórmula (I).

25 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) presentan afinidad hacia los receptores de dopamina, en particular el receptor D₃ y cabe esperar que sean útiles en el tratamiento de estados patológicos que requieren la modulación de dichos receptores, tal como en condiciones psicóticas.

30 Tal afinidad se calcula por lo general a partir de la CI₅₀ como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar el 50% del ligando radiomarcado del receptor y se presenta como un valor de "K_i" calculado mediante la ecuación siguiente:

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + L / K_D}$$

en la que L = radioligando y K_D = afinidad del radioligando por el receptor (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099, 1973).

35 En el contexto de la presente invención se utiliza pK_i (correspondiente al antilogaritmo de K_i) en lugar de K_i y los compuestos de la presente invención muestran por lo general un pK_i mayor de 6,5. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen un pK_i comprendido entre 6,5 y 8. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen un pK_i comprendido entre 8 y 9. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen un pK_i mayor de 9.

También se ha descubierto que muchos de los compuestos de fórmula (I) tienen una afinidad mayor hacia los receptores D₃ de dopamina que hacia los receptores D₂. Se cree que, en general, el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolépticos) se ejerce por el bloqueo de los receptores D₂; sin embargo, también se cree que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales ("eps") indeseables, asociados con muchos agentes neurolépticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D₃ recientemente caracterizado puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin episodios significativos (véanse por ejemplo Sokoloff et al, Nature, 1990; 347: 146-151 y Schwartz et al., *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 16, N° 4, 295-314, 1993). En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención que tienen mayor (por ejemplo, 10x o 100x mayor) afinidad hacia los receptores D₃ de dopamina que hacia los receptores D₂ de dopamina (tal afinidad puede medirse usando metodología estándar, por ejemplo, usando receptores de dopamina clonados - véase la presente memoria). Dichos compuestos pueden utilizarse convenientemente como moduladores selectivos de los receptores D₃.

A partir de la localización de los receptores D₃, podría también considerarse que los compuestos también podrían tener utilidad para el tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia en el que se ha sugerido que están implicados los receptores D₃ (por ejemplo, véase Levant, 1997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen la adicción al alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para el tratamiento de todos los aspectos de la dependencia de las drogas que incluyen la toma de drogas, recaída en el comportamiento de búsqueda de drogas tras la abstinencia y síntomas de abstinencia de adicción a las drogas tales como el alcohol, la cocaína, los opiáceos, la nicotina, las benzodiazepinas y la inhibición de la tolerancia inducida por los opioides. Además, los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos pueden utilizarse para reducir el ansia por consumo de drogas y por lo tanto serán útiles en el tratamiento del ansia por consumo de drogas. El ansia por consumo de drogas se puede definir como la motivación del estímulo para administrarse una sustancia psicoactiva que ya se había consumido anteriormente. En el desarrollo y el mantenimiento del ansia por el consumo de drogas están implicados tres factores principales: (1) Los estados disfóricos durante la abstinencia de drogas pueden funcionar como un reforzador negativo que conduce al ansia por el consumo de drogas; (2) Los estímulos ambientales asociados a los efectos de las drogas pueden volverse progresivamente más potentes (sensibilización) para controlar la búsqueda o el ansia por el consumo de drogas y (3) Una cognición (memoria) de la capacidad de las drogas para favorecer efectos placenteros y aliviar un estado disfórico durante la abstinencia. El ansia por el consumo de drogas puede explicar la dificultad que tienen las personas para abandonar las drogas y, por lo tanto, contribuye significativamente al desarrollo y el mantenimiento de la drogodependencia.

Los compuestos de fórmula (I) son de uso potencial como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes. Además, podrían ser útiles como terapia auxiliar en la Enfermedad de Parkinson, en particular con compuestos tales como la L-DOPA y posiblemente agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos secundarios experimentados con estos tratamientos en la utilización a largo plazo (por ejemplo, véase Schwartz et al., *Brain Res. Reviews*, 1998, 26, 236-242). Otras condiciones que se pueden tratar con los compuestos incluyen los trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo incluyendo trastornos de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano, y trastornos de la motilidad gástrica, por ejemplo SII.

Una amplia serie de trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos parecen estar relacionados con el trastorno obsesivo-compulsivo, y constituyen una familia de trastornos relacionados denominados trastornos de espectro obsesivo-compulsivo (OC). Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para el tratamiento de un trastorno de espectro obsesivo-compulsivo, incluyendo trastornos somatoformes tales como el trastorno dismórfico corporal e hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydeham, tortícolis, autismo, síndrome de Diógenes y trastornos del movimiento, incluyendo el síndrome de Tourette. Como se usa en la presente memoria, se entiende que la frase "trastorno de espectro obsesivo-compulsivo" incluye el Trastorno Obsesivo-Compulsivo.

Los compuestos de fórmula (I) también son útiles para el tratamiento de la eyaculación precoz.

En el contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en la presente memoria, se clasifican en el "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4ª Edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o por la International Classification of Diseases, 10ª Edición (ICD-10). Diversos subtipos de trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación, se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

En el contexto de la presente invención, el término “trastorno relacionado con sustancias” incluye:

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los Trastornos por Uso de Sustancias tales como la Dependencia de Sustancias, Ansia por el Consumo de Sustancias y Abuso de Sustancias; Trastornos Inducidos por Sustancias, tales como Intoxicación por Sustancias, Abstinencia de Sustancias, 5 Delirio Inducido por Sustancias, Demencia Persistente Inducida por Sustancias, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Sustancias, Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Sustancias, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias, Disfunción Sexual Inducida por Sustancias, Trastorno del Sueño Inducido por Sustancias y Trastorno con Percepción Alucinógena Persistente (Escenas Retrospectivas); Trastornos Relacionados con el Alcohol tales como la Dependencia al Alcohol (303.90), Abuso del Alcohol (305.00), Intoxicación por Alcohol (303.00), 10 Abstinencia de Alcohol (291.81), Delirio por Intoxicación de Alcohol, Delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, 15 trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con la marihuana, tales como la dependencia de la marihuana (304.30), abuso de marihuana (305.20), 20 intoxicación con marihuana (292.89), delirio por intoxicación con marihuana, trastorno psicótico inducido por marihuana, trastorno de ansiedad inducido por marihuana y trastorno relacionado con la marihuana no especificado de otra manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cocaína, tales como la Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicación por Cocaína (292.89), Abstinencia de Cocaína (292.0), Delirio por Intoxicación con Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por Cocaína y Trastorno Relacionado con la Cocaína No Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Alucinógenos, tales como la Dependencia de Alucinógenos (304.50), Adicción a los Alucinógenos (305.30), Intoxicación con Alucinógenos (292.89), Trastorno Alucinógeno con Percepción Persistente (Escenas retrospectivas) (292.89), Delirio por Intoxicación con Alucinógenos, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Consumo de Alucinógenos y Trastorno Relacionado con Alucinógenos No Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Inhaladores tales como la Dependencia de Inhaladores (304.60), Adicción a Inhaladores (305.90), Intoxicación con Inhaladores (292.89), Delirio por Intoxicación con Inhaladores, Demencia Persistente Inducida por Inhaladores, Trastorno Psicótico Inducido por Inhaladores, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Inhaladores, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhaladores y Trastorno Relacionado con Inhaladores no Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Nicotina tales como la Dependencia de la Nicotina (305.1), Abstinencia de Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con la Nicotina no Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Opioides, tales como la Dependencia de Opioides (304.00), Abuso de Opioides (305.50), Intoxicación con Opioides (292.89), Abstinencia de Opioides (292.0), Delirio de Intoxicación con Opioides, Trastorno Psicótico Inducido por Opioides, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Opioides, Disfunción Sexual Inducida por Opioides, Trastorno del Sueño Inducido por Opioides y Trastorno Relacionado con Opioides No Especificado De Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Fenciclidina (o Análogos de Fenciclidina) tales como Dependencia de Fenciclidina (304.60), Abuso de la Fenciclidina (305.90), Intoxicación con Fenciclidina (292.89), Delirio por Intoxicación con Fenciclidina, Trastorno Psicótico Inducido por Fenciclidina, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Fenciclidina, Trastorno de Ansiedad Inducido por Fenciclidina y Trastorno Relacionado con Fenciclidina No Especificado De Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, tales como la Dependencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (304.10), Abuso de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (305.40), Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.89), Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.0), Delirio por Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Psicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Sueño Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos y Trastorno Relacionado con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos No Especificado De Otra Manera (292.9); Trastorno Relacionado con Varias Sustancias tal como la Dependencia de Varias Sustancias (304.80); y otros 65

Trastornos Relacionados con Sustancias (o Desconocidos) tales como Esteroides Anabolizantes, Inhaladores de Nitrato y Óxido Nitroso.

En el contexto de la presente invención, el término "trastorno psicótico" incluye:

5 La Esquizofrenia incluyendo los subtipos de Tipo Paranoide (295.30), de Tipo Desorganizado (295.10), de Tipo Catatónico (295.20), de Tipo No Diferenciado (295.90) y de Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastorno Esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos de Tipo Bipolar y de Tipo Depresivo; Trastorno Delirante (297.1) que incluye los subtipos de Tipo Erotomaniaco, de Tipo Delirio de Grandeza, Celotipia, de Tipo Persecutorio, de Tipo Somático, de Tipo Mixto y de Tipo No Especificado De Otra Manera; Trastorno Psicótico Breve (298.8); Trastorno Psicótico Compartido (297.3); Trastorno Psicótico Debido a una Dolencia Médica Generalizada que incluye los subtipos Con Delirios y Con Alucinaciones; Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, que incluye los subtipos Con Delirios (293,81) y Con Alucinaciones (293,82); y Trastorno Psicótico No Especificado De Otra Manera (298.9).

15 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar una dolencia para la cual es beneficiosa la modulación [especialmente la inhibición/antagonismo (que también se puede traducir en agonismo inverso en sistemas receptores constitutivamente activos)] de los receptores de dopamina (especialmente los receptores D₃ de dopamina), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable. En una realización, la condición es un trastorno relacionado con drogas, un trastorno psicótico o un trastorno de espectro obsesivo-compulsivo o la eyaculación precoz.

25 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero para la cual es beneficiosa la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de los receptores de dopamina (especialmente los receptores D₃ de dopamina).

30 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para su utilización en el tratamiento de una dolencia en un mamífero para la cual es beneficiosa la modulación [especialmente la inhibición/antagonismo (que también puede traducirse en agonismo inverso en sistemas receptores constitutivamente activos)] de los receptores de dopamina (especialmente los receptores D₃ de dopamina).

En una realización, los compuestos de la presente invención se utilizan en el tratamiento de un trastorno relacionado con sustancias, un trastorno psicótico, un trastorno de espectro obsesivo compulsivo o eyaculación precoz.

35 Así, en otro aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar un trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia), un trastorno relacionado con drogas, un trastorno de espectro obsesivo compulsivo o eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria o una sal del mismo.

40 También se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico (por ejemplo, la esquizofrenia), un trastorno relacionado con drogas, un trastorno de espectro obsesivo compulsivo o la eyaculación precoz.

45 También se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico (por ejemplo, la esquizofrenia), un trastorno relacionado con drogas, un trastorno de espectro obsesivo compulsivo o eyaculación precoz.

También se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para uso como una sustancia terapéutica en un mamífero, por ejemplo, para uso en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas en la presente memoria.

50 El "tratamiento" incluye la profilaxis, cuando ésta sea apropiada para la(s) condición/condiciones pertinentes.

55 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica convencional. Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable y un vehículo farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable. La composición farmacéutica se puede utilizar en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas deben estar adaptadas de acuerdo con ello.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales que son activas cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas.

10 Una formulación líquida, en general, consistirá en una suspensión o disolución del compuesto o sal en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, aromatizante o colorante.

Una composición en forma de comprimido se puede preparar utilizando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, utilizados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

15 Una composición en forma de cápsula se puede preparar utilizando los procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo utilizando vehículos normales y después cargándolos en una cápsula de gelatina dura; alternatively, se puede preparar una dispersión o suspensión utilizando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

20 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del compuesto o sal en un vehículo acuoso estéril o aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

25 Las composiciones para la administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol comprenden típicamente una disolución o una suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades de una dosis individual o múltiples dosis en forma estéril en un envase sellado, que puede tener forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis individuales o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinado a desecharse una vez que se ha terminado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

35 Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas, en los que el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto o gelatina y glicerina.

40 Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorios tal como la manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

En una realización, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

45 Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene por ejemplo de 1 a 250 mg (y para la administración parenteral contiene por ejemplo de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo calculada como base libre.

50 Los compuestos de la invención farmacéuticamente aceptables normalmente se administrarán en un régimen de dosificación diario (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, por ejemplo entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo calculada como base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Métodos de Ensayo Biológicos

La potencia funcional y la actividad intrínseca de los compuestos de esta invención se pueden medir según el siguiente ensayo de proximidad de centelleo GTP \square S (GTP \square S-SPA). Las células utilizadas en el estudio son células de Ovario de Hámster Chino (CHO).

Línea Celular

CHO_D2

CHO_D3

Los compuestos pueden ensayarse según dos protocolos alternativos:

- 5 a) Las membranas celulares se preparan como sigue. Se vuelven a poner en suspensión los sedimentos celulares en 10 volúmenes de HEPES 50 mM, EDTA 1 mM pH 7,4, utilizando KOH. El mismo día se añaden al tampón las siguientes proteasas justo antes de administrar el tampón de homogeneización.

Leupeptina $2,12 \times 10^{-6}$ M (Sigma L2884) - 5.000 x disolución madre = 5 mg/ml en tampón

- 10 Bacitracina 25 μ g/ml (Sigma B0125) - disolución madre x 1.000 = 25 mg/ml en el tampón

PMSF 1 mM - 100 x disolución madre = 17 mg/ml en etanol al 100%

Pepstatina A 2×10^{-6} M - 1.000 x disolución madre = 2 mM en DMSO al 100%

- 15 Las células se homogeneizan mediante 2 estallidos cada 15 segundos en una mezcladora Glass Waring de 1 litro en una vitrina de riesgo biológico de clase dos. La suspensión resultante se centrifuga a 500 g durante 20 min (centrífuga Beckman T21: 162 rad/s (1.550 rpm)). El sobrenadante se retira con una pipeta de 25 ml, se vierte en partes alícuotas en tubos de centrifugadora enfriados previamente y se centrifuga a 48.000 g para sedimentar los fragmentos de la membrana (Beckman T1270: 2.408 rad/s (23.000 rpm) durante 30 min). El sedimento final de 48.000 g se vuelve a poner en suspensión en el Tampón de Homogeneización (4 x el volumen del sedimento celular original). El sedimento de 48.000 g se vuelve a poner en suspensión agitando en vórtex durante 5 segundos y se homogeneiza en un homogeneizador dounce de 10–15 golpes. La preparación se distribuye en alícuotas del tamaño apropiado, (200-1.000 μ l), en tubos de polipropileno y se conserva a -80° C. El contenido en proteínas de las preparaciones de las membranas se evalúa con el ensayo de proteínas Bradford.

- 25 En el ensayo, la concentración superior final de fármaco del ensayo es 3 μ M y se realizan curvas de dilución 1:4 en serie de 11 puntos en DMSO al 100% utilizando un Biomek FX. Se añade el fármaco del ensayo en un volumen total de ensayo (TAV) del 1% a una placa de ensayo de 384 pocillos, sólida, blanca. Se añade 50% del TAV de membranas preacopladas (durante 90 minutos a 4° C), 5 μ g/pocillo y perlas de Centelleo por Proximidad de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 60 μ g/ml de saponina y GDP 30 \square M. La tercera adición fue una adición de 20% del TAV de tampón (formato de agonista) o una concentración de ensayo final CE_{80} de agonista, Quinelorano, preparado en el tampón de ensayo (formato de antagonista). El ensayo empezó mediante la adición de 29% del TAV de GTP \square [35 S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1.160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones se centrifugan las placas de ensayo durante 1 minuto a 105 rad/s (1.000 rpm). Las placas de ensayo se cuentan sobre un filtro Viewlux 613/55, durante 5 min, entre 2-6 horas después de la adición final.

- 40 El efecto del fármaco del ensayo sobre la situación inicial genera el valor CE_{50} con un programa de ajuste iterativo de curvas mínimo-cuadrático, que se expresa en la tabla como pCE_{50} (es decir, $-\log CE_{50}$). La relación entre el efecto máximo del fármaco de ensayo y el efecto máximo del agonista total, Quinelorano, genera el valor de Actividad Intrínseca (AI) (es decir, AI = 1 agonista total, AI < 1 agonista parcial). Los valores $fpKi$ del fármaco de ensayo se calculan a partir de la CI_{50} generada por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación de Cheng & Prusoff: $fKi = \frac{CI_{50}}{1 + ([A]/CE_{50})}$ en la que: [A] es la concentración del agonista 5-HT en el ensayo y CE_{50} es el valor de 5-HT CE_{50} obtenido en el mismo experimento. $fpKi$ se define como $-\log fKi$.

- 45 b) Las membranas celulares se preparan como sigue. Se vuelven a poner en suspensión los sedimentos celulares en 10 volúmenes de HEPES 50 mM, EDTA 1 mM pH 7,4, utilizando KOH. El mismo día se añaden al tampón las siguientes proteasas justo antes de administrar el tampón de homogeneización.

Leupeptina 10^{-4} M (Sigma L2884)

Bacitracina 25 μ g/ml (Sigma B0125)

PMSF 1 mM - 100 x disolución madre = 17 mg/ml en etanol al 100%

Pepstatina A 2×10^{-6} M - 500 x disolución madre = 1 mM en etanol al 100%

5 Las células se homogeneizaron dentro de un mezclador Waring de vidrio durante 2×15 s en 200 ml de HEPES 50 mM + leupeptina 10^{-4} M + 25 μ g/ml de bacitracina + EDTA 1 mM + PMSF 1 mM +
 10 Pepstatina A 2 μ M (los últimos dos reactivos se añaden como disoluciones madre recién preparadas $\times 100$ y $\times 500$, respectivamente, en etanol). Se sumergió el mezclador en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para permitir que se disipara la espuma. Después se centrifugó el material a 500 g durante 20 minutos y el sobrenadante se centrifugó durante 36 minutos a 48.000 g. El sedimento se volvió a poner en suspensión en el mismo tampón como antes pero sin PMSF y Pepstatina A. A continuación, el material se forzó a través de una aguja de 0,6 mm, ajustada al volumen requerido (usualmente 4 veces el volumen del sedimento celular original), se dividió en partes alícuotas y se conservaron congeladas a -80°C .

15 En el ensayo, la concentración superior final de fármaco del ensayo es 3 μ M y se realizan curvas de dilución 1:4 en serie de 11 puntos en DMSO al 100% utilizando un Biomek FX. Se añade el fármaco del ensayo en un volumen total de ensayo (TAV) del 1% a una placa de ensayo de 384 pocillos, sólida, blanca. Se añade 50% del TAV de membranas preacopladas (durante 60 minutos a TA), 5 μ g/pocillo y perlas de Centelleo por Proximidad de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl_2 10 mM, 60 μ g/ml de saponina y GDP 30 μ M. La tercera adición fue una adición de 20% del TAV de tampón (formato de agonista) o una concentración de ensayo final CE80 de agonista, Quinelorano, preparado en el tampón de ensayo (formato de antagonista). El ensayo se empezó mediante la adición de 29% del TAV de GTP[35S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1.160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones se centrifugan las placas de ensayo durante 1 minuto a 105 rad/s (1.000 rpm). Las placas de ensayo se cuentan en un filtro Viewlux 613/55, durante 5 min, 3 a 6 horas después de la adición final.

25 El efecto del fármaco de ensayo sobre la situación inicial genera el valor CE_{50} con un programa de ajuste iterativo de curvas por mínimos cuadrados, que se expresa en la tabla como pCE_{50} (es decir, $-\log \text{CE}_{50}$). La relación entre el efecto máximo del fármaco de ensayo y el efecto máximo del agonista total, Quinelorano, genera el valor de Actividad Intrínseca (AI) (es decir, $\text{AI} = 1$ agonista total, $\text{AI} < 1$ agonista parcial). Los valores fpK_i del fármaco de ensayo se calculan a partir de la CI_{50} generada por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación de Cheng & Prusoff: $\text{fpK}_i = \text{CI}_{50}/1 + ([A]/\text{CE}_{50})$ en la que: [A] es la concentración del agonista Quinelorano en el ensayo y CE_{50} es el valor de CE_{50} de Quinelorano obtenido en el mismo experimento. fpK_i se define como $-\log \text{fpK}_i$.

35 Los compuestos de la invención listados anteriormente tienen valores de pK_i dentro del intervalo de 6,5-10,5 en el receptor D3 de la dopamina. En una realización, los compuestos de la invención listados anteriormente tienen valores de pK_i en el intervalo 7,0-10,5 en el receptor D3 de dopamina. Se estima que los resultados de pK_i son exactos solamente en alrededor de $\pm 0,3-0,5$.

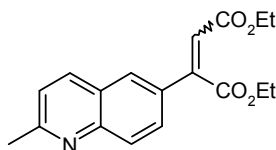
Los compuestos de la invención listados anteriormente muestran selectividad sobre el receptor D2.

Ejemplos

40 La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos no limitativos.

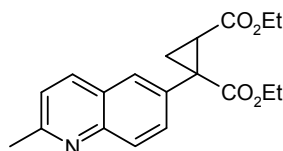
45 Todas las temperaturas se expresan en $^{\circ}\text{C}$. Los espectros de infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los compuestos se analizaron por infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en espectros de masas operados en modo de ionización positiva por electroatomización (ES+). Los espectros de Resonancia Magnética de Protones ($\text{RMN } ^1\text{H}$) fueron registrados a 400 MHz, los desplazamientos químicos se informan en ppm a campo bajo (d) desde Me_4Si , usado como patrón interno, y se asignan como singletes (s), singletes anchos (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m).

50 La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: HOBt = 1-hidroxibenzotriazol EtOAc = acetato de etilo, Et_2O = éter dietílico, DMF = N,N'-dimetilformamida, MeOH = metanol, THF = tetrahidrofurano, DCC = 1,3-diciclohexil-carbodiimida, SCX = intercambiador catiónico fuerte, Tlc se refiere a cromatografía en capa fina en placas de sílice, y seca se refiere a una disolución que se ha secado sobre sulfato de sodio anhidro, r.t. (RT) se refiere a temperatura ambiente, Rt = tiempo de retención, DMSO = dimetilsulfóxido; AcOEt = acetato de etilo; DCM = diclorometano; DCE = dicloroetano; EtOH = alcohol etílico.

Preparación 1: 2-(2-metil-6-quinolinil)-2-butenodioato de dietilo

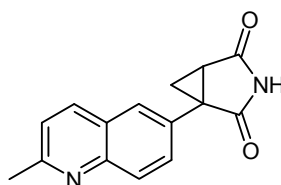
A una disolución agitada de 6-bromo-2-metilquinolina (2,89g) en DMF (70mL) a temperatura ambiente, se añaden posteriormente maleato de dietilo (4,85 mL), acetato de paladio (0,15 g), tri(o-tolil)fosfina (0,39 g) y carbonato de potasio (3.59 g), la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y la agitación continuó toda la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo de 100 a 60%) para proporcionar 4 g del compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo.

MS (m/z): 314[MH]⁺ .

Preparación 2: 1-(2-metil-6-quinolinil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietilo

Se añadió hidruro de sodio (0,52 g) en pequeñas partes a una suspensión agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2,81 g) en DMSO (28 mL) a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción transparente se enfrió hasta 0°C y se añadió rápidamente una disolución de 2-(2-metil-6-quinolinil)-2-butenodioato de dietilo (2,0 g) en DMSO (14 mL) y la agitación continuó durante 0,5 h y después de este tiempo se añadió agua (30 mL). La mezcla se extrajo dos veces con éter (30 mL), la fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 2 g del producto del título que se usó sin purificación adicional.

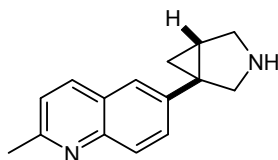
MS (m/z): 328[MH]⁺ .

Preparación 3: (1R,5S/1S,5R)-1-(2-metil-6-quinolinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

A una disolución agitada de 1-(2-metil-6-quinolinil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietilo (2 g) en THF (62 mL), a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de litio (1,62 g) en agua (13 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 8 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 6N hasta pH 4-5 y la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta 1/3 del volumen inicial. La disolución acuosa se pasó a través de un cartucho SCX (eluyendo con MeOH y 2N amoníaco /MeOH), la fase orgánica se evaporó bajo presión reducida y el resto se secó en un horno para proporcionar el intermedio ácido dicarboxílico crudo correspondiente (1,2 g). Este material se suspendió en xileno (30 mL), se añadió urea (0,53 g) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo y se agitó durante 5 h. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico acuoso al 2%, el pH de la disolución acuosa se llevó aproximadamente a 8-9 con carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título crudo (0,66 g) que se usó sin purificación adicional.

MS (m/z): 253 [MH]⁺ .

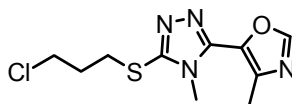
Preparación 4: (1R,5S/1S,5R)-6-[3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metilquinolina



5 A una disolución agitada de complejo borano-THF (10,5 mL, 1M/THF) a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de 1-(2-metil-6-quinolinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (0,66 g) en THF (15 mL) y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se llevó a reflujo durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió ácido clorhídrico (20 mL, 6N) y la mezcla se agitó durante 3h a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de potasio hasta un pH de aproximadamente 9 y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (eluyendo con DCM/MeOH de 100 a 90%) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g) como una espuma amarilla clara.

10 **RMN (¹H, DMSO):** □ 9,5 (s, 1H), 9,4 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), NH y NH₂ no observados. **MS (m/z):** 139[MH]⁺.

Preparación 5: 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol

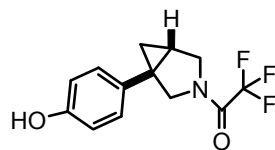


15 2-Cloroacetoacetato de etilo (1 p; 1 eq, 1.000 g) se envejeció con formamida (0,68 vol; aprox. 2,8 eq) y la disolución resultante se calentó hasta 120°C. Después de 5 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó envejecer bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se trató con NaOH (3 M, 6 vol, reacción moderadamente exotérmica) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (6 vol) y se dejó que las fases se separasen. La capa orgánica se descartó, mientras la acuosa se acidificó con HCl acuoso conc. (32%) hasta pH 2 (aprox. 2,0 vol). Comenzó a formarse un precipitado. La suspensión se trató con AcOEt (8 vol) y se agitó de manera enérgica hasta que se disolvió la masa precipitada. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con AcOEt dos veces (6 vol cada una) y las capas orgánicas combinadas se destilaron hasta un volumen bajo (de nuevo, se observó una suspensión a volumen bajo). Se añadió AcOEt fresco (8 vol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El sólido recogido se colocó en una estufa a 40°C durante la noche bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico (498 g, 64,5%).

30 Este material (498 g, 1 p) se disolvió en tetrahidrofurano seco (5 vol), bajo nitrógeno, se enfrió hasta 0°C. Se añadió por partes DCC (1,62 p, 1 eq) seguido de HOBt (1,07 p, 1 eq). La mezcla se calentó hasta 25±2°C y se agitó durante 30 min. Se añadió 4-metil-3-tiosemicarbácida (0,83 p, 1 eq) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h a 25±2°C. La mezcla se filtró, y la torta de filtración se lavó con tetrahidrofurano fresco (1 vol) y se secó sobre el filtro durante unas cuantas horas. La torta de filtración se suspendió en NaOH acuoso 1 M (13 vol) y se calentó hasta 70°C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta 25±2°C y se extrajo un sólido mediante filtración. La torta de filtración se lavó con NaOH acuoso 1 M (10 vol). Los licores madre combinados se enfriaron hasta 0°C y se acidificaron hasta aprox. pH 5 con HCl (acuoso, 16%; NOTA: manténgase la temperatura por debajo de +10°C mientras se añade HCl). El producto suspendido se aisló mediante filtración lavando con agua (2x3 vol). La torta de filtración se secó a 40°C durante 18 h a alto vacío para obtener 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (respectivamente, una forma tautomérica de la misma; 290 g, 37%).

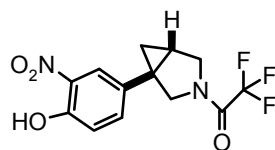
40 Se añadió NaOEt (disolución al 21% en EtOH, 2,08 vol, 1,1 eq) a EtOH (20 vol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (respectivamente, una forma tautomérica de la misma; 290 g, 1 p) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 25±2°C hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,54 vol, 1,1 eq) y la disolución se agitó a 40 °C durante 24 h, y después se enfrió hasta 25°C. Después de la filtración, se añadió agua (20 vol) y la fase etanólica se eliminó mediante destilación con vacío (temperatura interna ~40°C). La mezcla se extrajo con EtOAc (41 vol). La capa acuosa se eliminó y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad. Se añadió diclorometano (4 vol). La disolución orgánica se purifica a través de una columna corta de gel de sílice (18 p de sílice), eluyendo con EtOAc (200 vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma sólida (267,64 g, 66%).

45 **RMN (¹H, CDCl₃):** □ 7,90 (s, 1H), 3,70 (s, 5H), 3,40 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (m, 2H).

Preparación 6: 4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenol

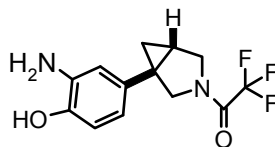
5 A una disolución agitada de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,6 g) en DCM (20 ml), a -78°C, se añadió gota a gota tribromoborano (4,2 ml) durante 5 minutos. Se permitió que la reacción alcanzara RT y la agitación continuó durante 1 h y después de este tiempo se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). La extracción con acetato de etilo de la mezcla de reacción proporcionó después de cromatografía flash (eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo de 10% a 60%) el compuesto del título (0,54 g).

10 **RMN (¹H, DMSO-D₆):** □ 9,3 (bs, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,65 (d, 2H), 4,1 – 3,55 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,0 (m, 1H), 0,65 (m, 1H).

Preparación 7: 2-nitro-4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenol

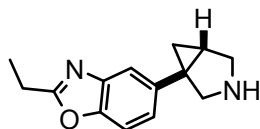
15 A una disolución agitada de 4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenol (0,14 g) en DCM (2 ml) a 0°C, se añadieron posteriormente dioxosilano (140 mg) y ácido nítrico (0,033 ml). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un panel de celite, el filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y el disolvente se evaporó en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,14 g) que se usó sin purificación adicional.

RMN (¹H, DMSO-D₆): □ 7,8 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,1 – 3,6 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 0,75 (m, 1H), el protón fenólico no se observó.

Preparación 8: 2-amino-4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenol

25 Una mezcla agitada de 2-nitro-4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenol (0,24 g) y 10% paladio/C (0,048 g) en EtOH (10 ml) se hidrogenó (1 atm) durante 3 h. El Pd/C se eliminó por filtración, el sólido se lavó con EtOH (3 x 10 ml) y el filtrado se evaporó en vacío para proporcionar el compuesto del título (0,22 g) que se usó como tal.

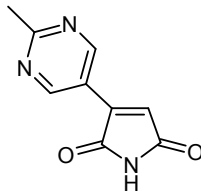
MS (m/z): 287 [MH]⁺.

Preparación 9: 5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-etil-1,3-benzoxazol

30 Se añadieron 2-amino-4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenol (0,11 g), 1,1,1-tris(etiloxi)propano (0,216 ml) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,01 g) a DMF (1 ml) a RT. La reacción se agitó a 70°C durante 2 h y a 110°C durante 2 h más. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. El disolvente se evaporó y el resto se disolvió en MeOH/H₂O (1/1, 5 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,21 g) y la reacción se calentó a 60°C. Después de 2 h, se añadió HF (4 ml) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 h más. Se añadió agua a RT y la extracción con DCM proporciona después de la eliminación del disolvente el compuesto del título (0,19 g)

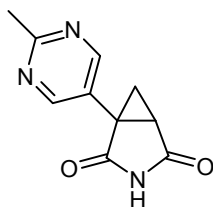
35

MS (m/z): 325,2 [MH]⁺

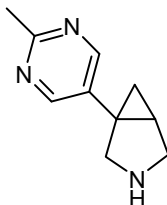
Preparación 10: 3-(2-metil-5-pirimidinil)-1H-pirrol-2,5-diona

5 El compuesto del título puede prepararse haciendo reaccionar 2-metil-5-pirimidinamina con maleimida por analogía con una reacción convencional de Meerwein (*J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2313) o variaciones (por ejemplo *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2431). A 2-metil-5-pirimidinamina (1 eq) debe añadirse una disolución de ácido clorhídrico (37%, 2,6 eq) y agua a temperatura ambiente con agitación vigorosa y se debe permitir que el precipitado formado se agite durante 30 minutos. La temperatura debe reducirse hasta 0°C y a la suspensión agitada se le añadió gota a gota nitrito de sodio (1,1 g) en agua. Al

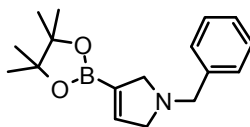
10 final de la diazotización, debe obtenerse generalmente una disolución transparente. Debe añadirse gota a gota maleimida (2 eq.) en acetona a 0°C y el pH de la disolución se ajustó a 3-3,5 mediante la adición de acetato de sodio. Debe añadirse cloruro de cobre (II) (0,15 eq.) y continuar la agitación vigorosa durante 1h a 0 °C y toda la noche a temperatura ambiente. Debe eliminarse la acetona en vacío, el resto filtrarse y secarse toda la noche en vacío para proporcionar el compuesto del título crudo.

Preparación 11: (1R,5S/1S,5R)-1-(2-metil-5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

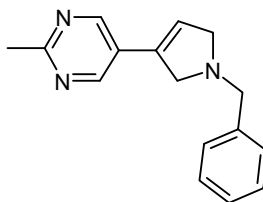
20 El compuesto del título podría prepararse según un procedimiento de ciclopropanación basado en yoduro de trimetilsulfoxonio. Debe añadirse en pequeñas partes hidróxido de sodio molido (2 eq.) a una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 eq.) en DMSO. Debe permitirse que la mezcla resultante continúe agitándose a temperatura ambiente durante 1,5 h, añadirse gota a gota 3-(2-metil-5-pirimidinil)-1H-pirrol-2,5-diona (1 eq.) en DMSO y debe permitirse que la mezcla resultante continúe agitándose a temperatura ambiente durante 20 minutos. La temperatura de la reacción debe reducirse hasta 0°C y añadirse lentamente NH₄Cl (disolución acuosa saturada), seguido de Et₂O. la fase orgánica debe lavarse con agua, secarse sobre Na₂SO₄ y evaporarse para proporcionar el producto del título crudo.

Preparación 12: (1R,5S/1S,5R)-1-(2-metil-5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

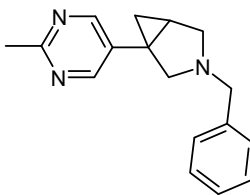
30 El compuesto del título podría prepararse según un procedimiento de reducción normal de imida a amina. A una disolución agitada de complejo BH₃-THF (1M en tetrahidrofurano, 12 eq.), a 0°C, debe añadirse gota a gota (1R,5S/1S,5R)-1-(2-metil-5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (1 eq.) en THF. Al final de la adición, debe permitirse que la mezcla resultante alcance temperatura ambiente y llevarse a reflujo durante 4 horas. La mezcla debe enfriarse hasta 0 °C, añadirse metanol y ácido clorhídrico (disolución 6 M), seguido de la eliminación del disolvente orgánico en vacío. Debe añadirse una disolución de hidróxido de sodio (5 M) hasta que se alcance un pH 9-10, extraerse la mezcla con Et₂O y evaporarse la fase orgánica en vacío para proporcionar el producto del título crudo.

Preparación 13: (1-(Fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol)

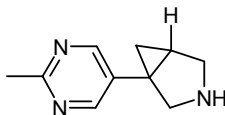
5 Se preparó diisopinocampfeilborano según el procedimiento publicado en *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945-947. Se preparó 2-[(1Z)-3-cloro-1-(clorometil)-1-propen-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (descrito anteriormente en *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4827-4828) según el procedimiento general publicado en *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2929, usando 1,4-dicloro-2-butino. El material así obtenido se
10 convirtió adicionalmente según el procedimiento publicado en *Synlett* **2002**, *5*, 829-831. Este último procedimiento se modificó respecto a que el aislamiento del producto del título se consiguió (en lugar de por destilación) por extracción de una disolución de los productos de reacción crudos en acetonitrilo con ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título (que contiene ~ 10% en moles de bencilamina) después de evaporar los volátiles de la fase de ciclohexano.

Preparación 14: 2-metil-5-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]pirimidina

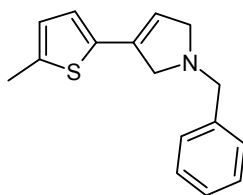
15 El compuesto del título puede prepararse a través de una reacción de acoplamiento mediada por paladio, por ejemplo partiendo de 5-bromo-2-metilpirimidina y 1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol. Por ejemplo, a una disolución de 5-bromo-2-metilpirimidina (1,3 eq.) en THF, pueden añadirse 1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol (1 eq.), tetraquis (trifenilfosfina)paladio(0) (5% mol) y fluoruro de cesio (4 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante debe agitarse a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, el disolvente debe evaporarse bajo presión reducida y el resto repartirse entre diclorometano e hidróxido de sodio (1M). La fase orgánica debe evaporarse bajo presión reducida y el producto crudo purificarse por cromatografía flash para proporcionar el compuesto del título.

Preparación 15: (1R,5S/1S,5R)-1-(2-metil-5-pirimidinil)-3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

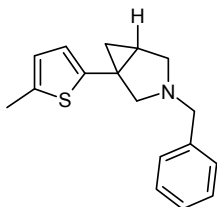
El compuesto del título puede prepararse según el procedimiento para el compuesto de la Preparación 11.

Preparación 16: (1R,5S/1S,5R)-1-(2-metil-5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

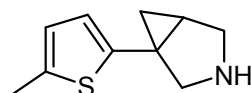
30 El compuesto del título puede prepararse según una reacción normal de hidrogenación. Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)-1-(2-metil-5-pirimidinil)-3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1 eq.), ácido clorhídrico, Pd/C, en etanol puede hidrogenarse a 1 atm hasta que empiece la desaparición de material. La mezcla debe filtrarse sobre celite y la fase orgánica evaporarse en vacío para proporcionar el producto del título crudo.
35

Preparación 17: 3-(5-metil-2-tienil)-1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol

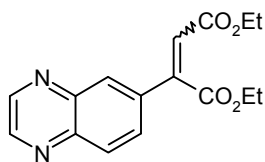
5 El compuesto del título puede prepararse a través de una reacción de acoplamiento mediada por paladio, por ejemplo partiendo de 2-bromo-5-metil-tiofeno y 1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol. Por ejemplo, a una disolución de 2-bromo-5-metil-tiofeno (1,3 eq.) en THF, pueden añadirse 1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol (1 eq.), tetraquis (trifenilfosfina)paladio(0) (5% mol) y fluoruro de cesio (4 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante debe agitarse a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar, el disolvente debe evaporarse bajo presión reducida y el resto repartirse entre diclorometano e hidróxido de sodio (1M). La fase orgánica debe evaporarse bajo presión reducida y el producto crudo purificarse por cromatografía flash para proporcionar el compuesto del título.

Preparación 18: (1S,5S/1R,5R)-1-(5-metil-2-tienil)-3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

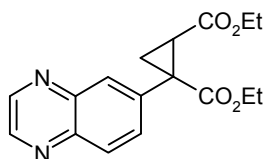
15 El compuesto del título puede prepararse según un procedimiento de ciclopropanación mediado por cinc (por ejemplo *Tetrahedron*, 2003, 59, 6967). Por ejemplo, puede añadirse 3-(5-metil-2-tienil)-1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol (1 eq.) en DCM a una mezcla agitada de dietilcinc (6 eq., 1M en hexanos) y diyodometano (12 eq.) en DCM a 0°C. La parada con NH₄Cl después de la desaparición del material de partida (monitorizada por MS) y la purificación del producto crudo por cromatografía flash debe rendir el compuesto del título.

Preparación 19: (1S,5S/1R,5R)-1-(5-metil-2-tienil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

25 El compuesto del título puede prepararse según una eliminación de bencilo, usando por ejemplo un reactivo de cloruro de acilo (por ejemplo: *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2534). También es posible un procedimiento de hidrogenación. Por ejemplo, a una disolución de (1S,5S/1R,5R)-1-(5-metil-2-tienil)-3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1 eq.) en 1,2-dicloroetano, a 0°C, puede añadirse clorofornato de 1-cloroetilo (1,2 eq.). Después de llevar a reflujo la mezcla de reacción durante el tiempo que se necesite (desaparición del material de partida monitorizada por MS), el disolvente debe eliminarse en vacío, añadirse metanol y llevar la mezcla a reflujo durante 4 horas. La eliminación del disolvente, el tratamiento del resto con HCl (0,5 N) y la extracción posterior de la mezcla con éter después de basificación con NaOH debe proporcionar el compuesto del título crudo.

Preparación 20: 2-(6-Quinoxalinil)-2-butenodioato de dietilo

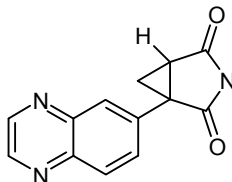
5 El compuesto del título puede prepararse a través de una reacción de acoplamiento mediada por paladio, usando maleato o fumarato de dietilo como reactivo común (por ejemplo *Tetrahedron*, 2002, 58, 6545). Por ejemplo, una mezcla de 6-bromoquinoxalina (1 eq.), maleato de dietilo (2,3 eq.), acetato de paladio (0,05 eq.), tri(o-tolil)fosfina (0,1 eq.) y carbonato de potasio (2 eq.) en DMF puede calentarse hasta 100°C y agitarse durante 16 horas. La parada con agua, extracción con éter de dietilo y purificación del producto crudo por cromatografía flash debe proporcionar el compuesto del título.

Preparación 21: 1-(6-Quinoxalinil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietilo

10

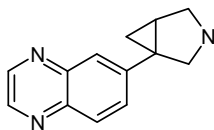
15 El compuesto del título puede prepararse a través de un procedimiento de ciclopropanación basado en yoduro de trimetilsulfoxonio. Por ejemplo, puede añadirse en pequeñas partes hidróxido de sodio molido (2 eq.) a una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 eq.) en DMSO. Puede permitirse que la mezcla resultante continúe agitándose a temperatura ambiente durante 1,5 h, añadirse 2-(6-quinoxalinil)-2-butenodioato de dietilo gota a gota (1 eq.) en DMSO y se permite que la mezcla resultante se agite a temperatura ambiente durante 20 minutos. La temperatura de la reacción debe reducirse hasta 0°C y debe añadirse lentamente NH₄Cl (disolución acuosa saturada), seguido de Et₂O. La fase orgánica puede lavarse con agua, secarse sobre Na₂SO₄ y evaporarse para proporcionar el producto del título crudo.

20

Preparación 22: (1R,5S/1S,5R)-1-(6-quinoxalinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

25 El compuesto del título puede prepararse según una hidrólisis de éster a ácido carboxílico y posterior ciclación a imida usando urea. Por ejemplo, a una disolución agitada de 1-(6-quinoxalinil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietilo (1 eq.) en THF, a temperatura ambiente, puede añadirse hidróxido de litio (2,5 eq.) en agua y la mezcla de reacción calentarse hasta 80°C y agitarse durante 8 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, puede añadirse ácido clorhídrico 6N hasta pH 4-5 y la mezcla concentrarse bajo presión reducida hasta 1/3 del volumen inicial. La disolución acuosa puede pasarse a través de un cartucho SCX (eluyendo con MeOH y 2N amoniaco/MeOH), la fase orgánica evaporarse bajo presión reducida y el resto secarse en un horno para proporcionar el intermedio ácido dicarboxílico crudo correspondiente. Este material debe resuspenderse en xileno, añadirse urea (2 eq.) y llevar la reacción a reflujo durante 5 h. Después de extracción con ácido clorhídrico acuoso al 2%, basificación de la mezcla acuosa y extracción con DCM debe proporcionar el compuesto del título crudo.

30

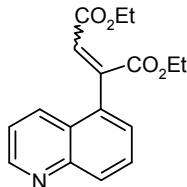
Preparación 23: (1R,5S/1S,5R)-6-[3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinoxalina

35

El compuesto del título puede prepararse según un procedimiento de reducción basado en nitrido o borano. Por ejemplo, a una disolución agitada de complejo BH₃-THF (1M en tetrahidrofurano, 12 eq.), a 0°C, puede añadirse gota a gota (1R,5S/1S,5R)-1-(6-quinoxalinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (1

5 eq.) en THF. Al final de la adición, debe permitirse que la mezcla resultante alcance temperatura ambiente y llevarse a reflujo durante 4 horas. La mezcla debe enfriarse hasta 0°C, añadirse metanol y ácido clorhídrico (disolución 6 M), seguido de la eliminación del disolvente orgánico en vacío. Debe añadirse una disolución de hidróxido de sodio (5 M) hasta que se alcance un pH 9-10, extraerse la mezcla con Et₂O y evaporarse la fase orgánica en vacío para proporcionar el producto del título crudo.

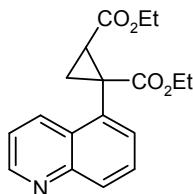
Preparación 24: 2-(5-Quinolinil)-2-butenodioato de dietilo (P24)



10 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metilquinolina (2,87g) en DMF (60mL) a temperatura ambiente, se añaden posteriormente maleato de dietilo (5,15 mL), acetato de paladio (0,16 g), tri(ó-tolil)fosfina (0,42 g) y carbonato de potasio (3.80 g), la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y la agitación continuó toda la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo de 100 a 60%) pra proporcionar 3,51 g del compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo.

MS (m/z): 300[MH]⁺ .

Preparación 25: 1-(5-Quinolinil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietilo (P25)

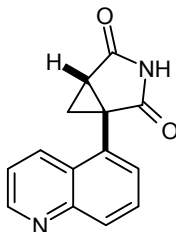


20 Se añadió hidruro de sodio (0,93 g) en pequeñas partes a una suspensión agitada de yoduro de trimetilsulfonio (5,12 g) en DMSO (50 mL) a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción transparente se enfrió hasta 0°C y se añadió rápidamente una disolución de 2-(5-quinolinil)-2-butenodioato de dietilo (P24, 3,48 g) en DMSO (25 mL) y la agitación continuó durante 0,5 h y después de este tiempo se añadió agua (30 mL). La mezcla se extrajo dos veces con éter (30 mL), la fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida.

25 El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo de 100 a 70%) pra proporcionar 3,02 g del compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo.

MS (m/z): 314[MH]⁺ .

Preparación 26: (1R,5S/1S,5R)-1-(5-quinolinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (P26)



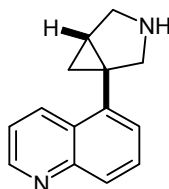
30 A una disolución agitada de 1-(5-quinolinil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dietilo (P25, 3,02 g) en THF (90 mL), a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de litio (2,31 g) en agua (23 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 8 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico (37%) hasta pH 4-5, la mezcla se concentró parcialmente bajo presión reducida, se extrajo con DCM y la fase organica se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un material sólido que se secó en un horno con vacío a 100°C toda la noche obteniéndose 1,7 g como un sólido blanco.

35

Una parte de este material (0,85 g) se suspendió en xileno (65 mL), se añadió urea (1,0 g) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo y se agitó toda la noche. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico acuoso al 2%, el pH de la disolución acuosa se llevó aproximadamente a 8 con NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con DCM. La disolución orgánica se pasó a través de un cartucho SCX (eluyendo con MeOH y amoniaco 2N /MeOH) para proporcionar 120 mg del compuesto del título crudo. Este procedimiento se repitió para la parte restante (85 mg). Los dos productos crudos se combinaron y purificaron por cromatografía flash (eluyendo con DCM / MeOH de 100% a 96%) para proporcionar 165 mg del compuesto del título.

MS (m/z): 239 [MH]⁺.

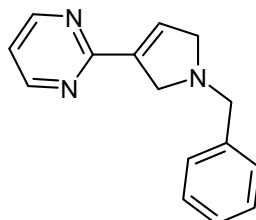
10 **Preparación 27: 5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinolina (P27)**



15 A una disolución agitada de complejo borano-THF (2,8 mL, 1M/THF) en THF (1 mL) a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de 1-(2-metil-6-quinolinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (P26, 165 mg) en THF (3 mL) y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se llevó a reflujo durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió ácido clorhídrico (2N) y la mezcla se agitó durante 3h a temperatura ambiente. Se añadió NaOH (1M) hasta pH de aproximadamente 9, la mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (eluyendo con DCM/MeOH de 100 a 90%) para proporcionar el compuesto del título (28 mg) como una espuma amarilla clara.

MS (m/z): 211[MH]⁺.

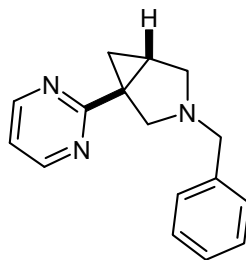
20 **Preparación 28: 2-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]pirimidina (P28)**



25 A una disolución de 2-bromopirimidina (0,88 g) en tetrahidrofurano seco (30 mL), se añadieron 1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (P13, 1,21 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,25 g) y fluoruro de cesio (2,59 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. Después de enfriar, el disolvente se evaporó bajo presión reducida, el resto se repartió entre éter y agua y la fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con DCM / MeOH de 100% a 96%) para proporcionar 0,23 g del compuesto del título.

MS (m/z): 238 [MH]⁺.

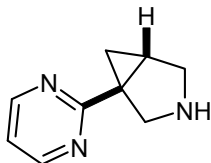
30 **Preparación 29: (1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-3-(fenilmetil)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P29)**



A una suspensión de sólido de hidruro de sodio (80 mg) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0,43 g), se añadió gota a gota DMSO (anhidro, 2,5 mL) (evolución a gas) y se permitió que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió una disolución de 2-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]pirimidina (P28, 0,23 g) en DMSO (anhidro, 1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5h a 77°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dos veces, la fase orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo (0,15 g) que se usó sin purificación adicional.

10 **MS (m/z):** 252 [MH]⁺.

Preparación 30: (1S,5S/1R,5R)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P30)



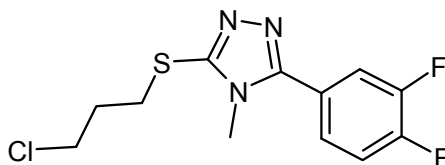
A una disolución agitada de (1S,5S/1R,5R)-3-(fenilmetil)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P29, 100 mg) en DCE (1 mL) a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió 1-cloroetilcloroformato (0,052 mL) y después de 10 min la mezcla de reacción se llevó a reflujo y se agitó durante 2,5 h. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara RT y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo que se disolvió en metanol (4 mL), la disolución se llevó a reflujo durante 2,5 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el resto se purificó por cromatografía flash (eluyendo con DCM / MeOH de 100% a 94%) para proporcionar el compuesto del título (50 mg).

15

20

MS (m/z): 162 [MH]⁺.

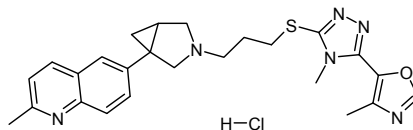
Preparación 31: 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (P31)



25

El compuesto del título se preparó como está publicado en WO2005118549.

Ejemplo 1: hidrocloruro de 2-metil-6-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinolina



30

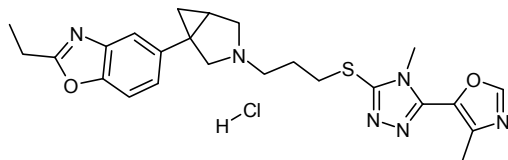
Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)-6-[3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metilquinolina (150 mg), 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (236 mg), carbonato de potasio (110 mg) y yoduro de sodio (119 mg) en DMF anhidro (3 mL) se calentó a 60°C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente en vacío, el resto se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano hasta 10% MeOH en diclorometano) para proporcionar 150 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (2 mL) se añadió HCl (0,13 mL, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó en vacío y el material así obtenido se trituroó con Et₂O para proporcionar 136 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

35

RMN (¹H, CDCl₃): 10,36 (bs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

MS (m/z): 461[MH]⁺.

5 **Ejemplo 2: hidrocloreto de 2-etil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzoxazol**

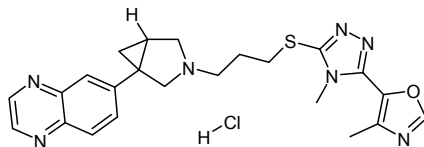


10 Una mezcla de 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-etil-1,3-benzoxazol (50 mg), y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (60 mg), carbonato de potasio (35 mg) y yoduro de sodio (33 mg) en DMF anhidro (0,2 mL) se calentó a 60°C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente en vacío, el resto se disolvió en acetato de etilo (5 mL) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano hasta 10% MeOH en diclorometano) para proporcionar 150 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (2 mL) se añadió HCl (0,22 mL, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó en vacío y el material así obtenido se trituró con Et₂O para proporcionar 12 mg del compuesto del título como un sólido higroscópico blanco.

15 **RMN (¹H, CD₃OD):** METANOL-d₄ □ ppm 8,41 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 4,17 (d, 1 H), 3,91 (d, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,73 (dd, 1 H), 3,67 (d, 1 H), 3,48 - 3,55 (m, 2 H), 3,43 (t, 2 H), 3,02 (q, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 3 H), 1,48 - 1,54 (m, 1 H), 1,45 (t, 3 H), 1,35 - 1,41 (m, 1 H), no se observó protón hidrocloreto.

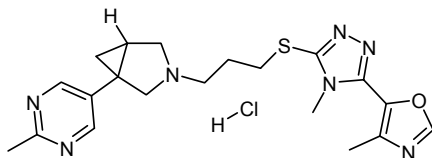
20 **MS (m/z):** 465,5 [MH]⁺.

Ejemplo 3: hidrocloreto de (1R,5S/1S,5R)- 6-[3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinoxalina



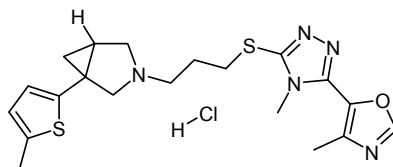
25 Se cree que el compuesto del título puede prepararse usando (1R,5S/1S,5R)- 6-[3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinoxalina y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol, usando métodos similares a la preparación de los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 4: hidrocloreto de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(2-metil-5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



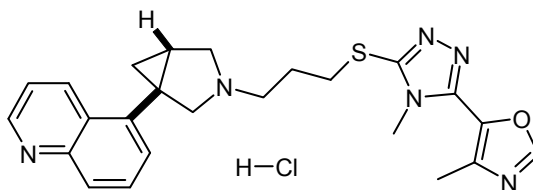
30 Se cree que el compuesto del título puede prepararse usando (1R,5S/1S,5R)-1-(2-metil-5-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol, usando métodos similares a la preparación de los Ejemplos 1 y 2.

35 **Ejemplo 5: hidrocloreto de (1S,5S/1R,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(5-metil-2-tienil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



Se cree que el compuesto del título puede prepararse usando (1S,5S/1R,5R)-1-(5-metil-2-tienil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol, usando métodos similares a la preparación de los Ejemplos 1 y 2.

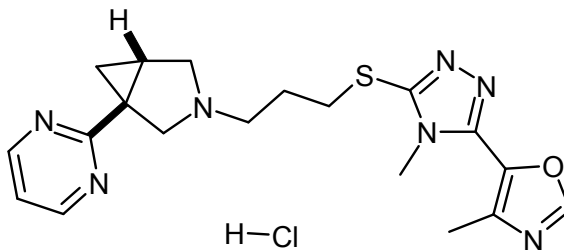
5 **Ejemplo 6: hidrocloreto de 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinolina (E6)**



10 Una mezcla de 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinolina (P27, 28 mg), 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (P5, 47 mg), K₂CO₃ (22 mg) y NaI (24 mg) en DMF (anhidro, 0,6 mL) se calentó a 60°C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el resto se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía flash (eluyendo con DCM/MeOH de 100% a 96%) para proporcionar 18 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (0,2 mL) se añadió HCl (1 M en Et₂O, 0,038 mL), el disolvente se evaporó en vacío y el material así obtenido se trituroó con Et₂O para proporcionar 18 mg del compuesto del título como un sólido ligeramente higroscópico blanco.

15 **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 10,21 - 10,40 (br, s., 1 H) 8,85 - 9,00 (m, 1 H) 8,54 - 8,65 (m, 1 H) 8,46 - 8,55 (m, 1 H) 7,90 - 8,06 (m, 1 H) 7,68 - 7,80 (m, 2 H) 7,53 - 7,67 (m, 1 H) 4,02 - 4,16 (m, 1 H) 3,72 - 3,89 (m, 2 H) 3,58 - 3,66 (m, 4 H) 3,16 - 3,27 (m, 4 H) 2,28 - 2,36 (m, 3 H) 2,19 - 2,27 (m, 1 H) 2,02 - 2,17 (m, 2 H) 1,70 - 1,79 (m, 1 H) 1,00 - 1,08 (m, 1 H); **MS (m/z):** 447[MH]⁺.

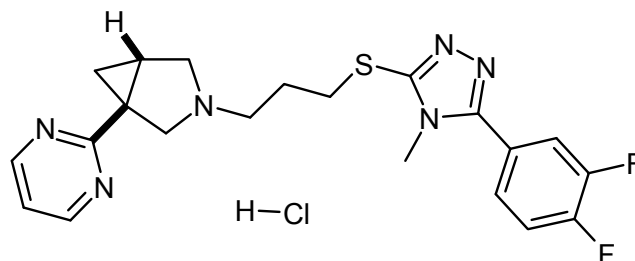
20 **Ejemplo 7: hidrocloreto de (1S,5S/1R,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (E7)**



25 Una mezcla de (1S,5S/1R,5R)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P30, 25 mg), 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (P5, 55 mg), K₂CO₃ (28 mg) y NaI (27 mg) en DMF (anhidro, 0,5 mL) se calentó a 60°C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el resto se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía flash (eluyendo con DCM/MeOH de 100% a 90%) para proporcionar 21 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (0,5 mL) se añadió HCl (1 M en Et₂O, 0,052 mL), el disolvente se evaporó en vacío y el material así obtenido se trituroó con Et₂O para proporcionar 21 mg del compuesto del título como un sólido ligeramente higroscópico blanco.

30 **¹H RMN** (500 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 10,38 (br, s., 1 H) 8,73 (d, 2 H) 8,55 - 8,59 (m, 1 H) 7,38 (d, 1 H) 3,92 - 4,03 (m, 2 H) 3,70 - 3,76 (m, 1 H) 3,66 - 3,70 (m, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 3,26 (t, 2 H) 2,34 - 2,40 (m, 3 H) 2,27 - 2,33 (m, 1 H) 2,11 - 2,22 (m, 2 H) 1,74 - 1,83 (m, 1 H) 1,57 - 1,65 (m, 1 H); **MS 398(m/z):** [MH]⁺.

Ejemplo 8: hidrocloreto de (1S,5S/1R,5R)-3-(3-[[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (E8)



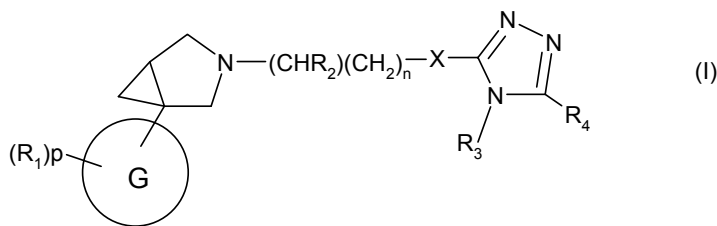
5 Una mezcla de (1S,5S/1R,5R)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P30, 25 mg), 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (P31, 55 mg), K₂CO₃ (28 mg) y NaI (27 mg) en DMF (anhidro, 0,5 mL) se calentó a 60°C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el resto se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía flash (eluyendo con DCM/MeOH de 100% a 90%) para proporcionar 21 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (0,5 mL) se añadió HCl (1 M en Et₂O, 0,052 mL), el disolvente se evaporó en vacío y el material así obtenido se trituroó con Et₂O para proporcionar 21 mg del compuesto del título como un sólido ligeramente higroscópico blanco.

15 **¹H RMN** (500 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 10,44 - 10,57 (br. s., 1 H) 8,68 - 8,77 (m, 2 H) 7,80 - 7,89 (m, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 3,92 - 4,05 (m, 2 H) 3,67 - 3,77 (m, 1 H) 3,58 - 3,64 (m, 3 H) 3,19 - 3,41 (m, 5 H) 2,27 - 2,34 (m, 1 H) 2,09 - 2,23 (m, 2 H) 1,77 - 1,87 (m, 1 H) 1,55 - 1,65 (m, 1 H);

MS 429(m/z): [MH]⁺.

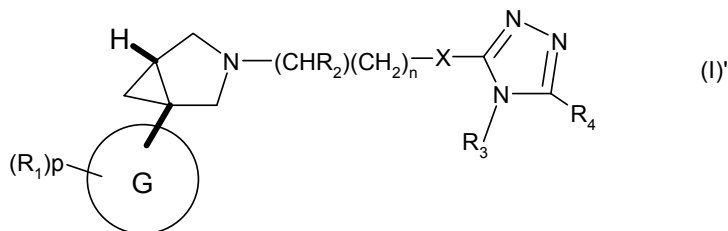
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



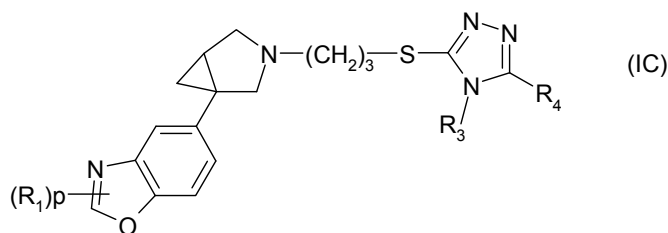
en la que:

- 5 G es un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o es un grupo heteroaromático bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, en el que G no es piridilo, indazolilo o benzotiazolilo;
- p es un número entero que varía de 0 a 4;
- 10 R₁ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄ o SF₅; o corresponde a un grupo R₅;
- R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- n es 2 ó 3;
- X es S o -CH₂-;
- R₃ es alquilo C₁₋₄;
- 15 R₄ es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterocíclico, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, estando cualquiera de los grupos sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y alcanóilo C₁₋₄;
- 20 R₅ es isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo ó 2-pirrolidinonilo, y en el que cada grupo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y alcanóilo C₁₋₄.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que G es quinolinilo, benzoxazolilo o pirimidilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₁ es alquilo C₁₋₄.
- 25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que R₂ es hidrógeno y n es 2.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que X es -S-.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R₄ es fenilo sustituido opcionalmente (por ejemplo fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo) u oxazolilo sustituido opcionalmente (por ejemplo 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo).
- 30 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R₃ es metilo.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula (I)' o una sal del mismo

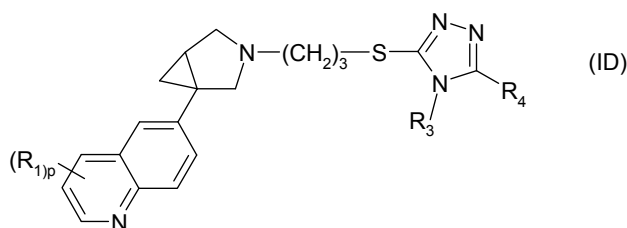


en la que G, p, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I).

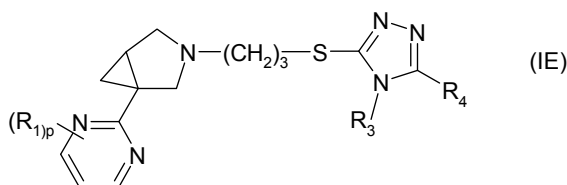
9. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene una fórmula (IC) o una sal del mismo, en la que R_1 , p , R_3 y R_4 son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7:



5 10. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene una fórmula (ID) o una sal del mismo, en la que R_1 , p , R_3 y R_4 son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7:



11. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene una fórmula (IE) o una sal del mismo, en la que R_1 , p , R_3 y R_4 son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7:



10 12. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

2-metil-6-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinolina;

2-etil-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzoxazol;

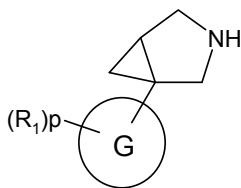
15 5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]quinolina;

(1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]texano;

20 (1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-3-(3-[[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(2-pirimidinil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

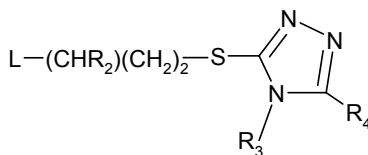
o una sal del mismo.

13. Un proceso para preparar un compuesto según se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo el proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

(III): en la que R_1 , p y G son como se han definido para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



(III)

- 5 en la que R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido para la fórmula (I) y L es un grupo saliente, y después de esto opcionalmente:
- (i) eliminar cualquier grupo protector; y/o
- (ii) formar una sal; y/o
- (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.
- 10 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en terapia.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con drogas, un trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia) o eyaculación precoz.
- 15 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con drogas, un trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia) o eyaculación precoz.