



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 445**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06791503 .3**
96 Fecha de presentación : **13.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1871768**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54 Título: **Derivados de azabicyclo (3.1.0) hexano útiles como moduladores de los receptores D₃ de dopamina.**

30 Prioridad: **15.04.2005 GB 0507680**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2011

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

72 Inventor/es: **Hamprecht, Dieter;**
Mazzoni, Caterina y
Micheli, Fabrizio

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 445 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

Derivados de azabicyclo (3.1.0) hexano útiles como moduladores de los receptores D₃ de dopamina.

5 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.

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

El documento WO00/42037 (BASF) describe compuestos de triazol de fórmula (I)

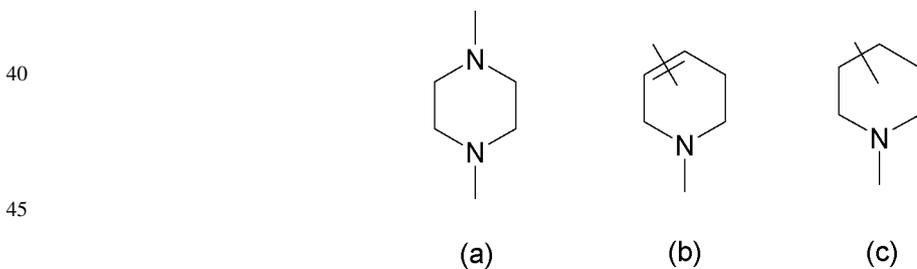


que tienen actividad elevada por el receptor D₃ de dopamina y que se pueden usar, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades que responden a la influencia de los ligandos D₃ de dopamina.

25 El documento WO96/02520 (BASF) describe compuestos de triazol de fórmula (I)

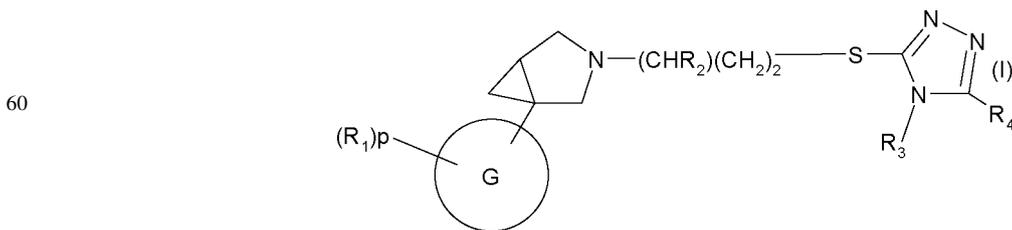


En la que R₁, R₂, representan H o sustituyentes diferentes, A representa un grupo bivalente, B representa un resto de fórmula (a), (b) o (c)



50 y Ar representa fenilo, piridilo, pirimidilo o trazinilo sustituidos opcionalmente. Los compuestos de fórmula (I) tienen una afinidad elevada por el receptor D₃ de dopamina y son utilizables, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades que responden a los ligandos D₃ de dopamina.

55 Recientemente, se ha publicado una solicitud de patente como el documento WO2005/080382 que describe los siguientes compuestos:

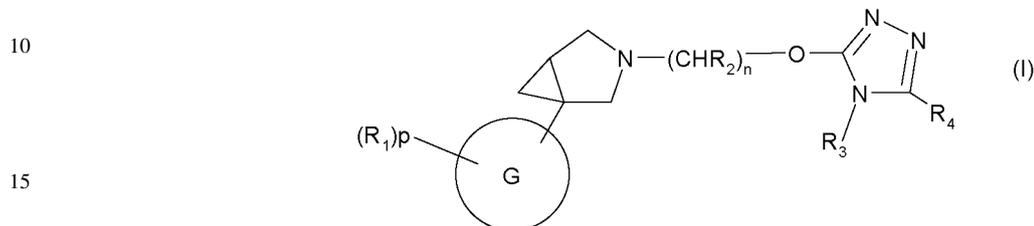


Ninguna de las referencias anteriores describe compuestos que estén dentro del alcance de la presente invención.

ES 2 358 445 T3

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 muestran potencial en el tratamiento de dolencias en las que la modulación del receptor D₃ es beneficiosa, p. ej. para tratar la dependencia de las drogas o como agentes antipsicóticos.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



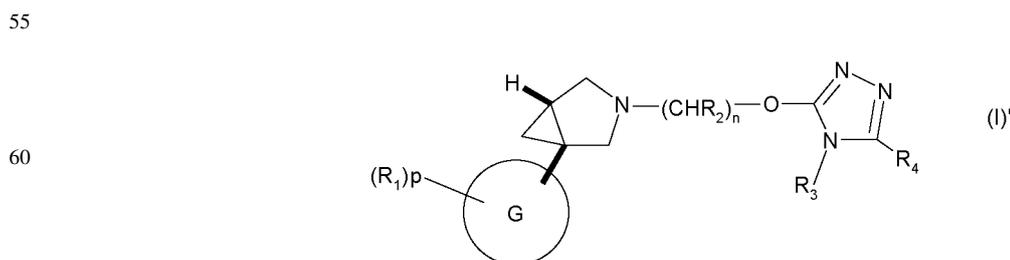
en la que

- G es fenilo;
- 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, alcanofilo C₁₋₄ y SF₅ o corresponde a un grupo R₅;
- cada R₂ es hidrógeno;
- n es 3;
- 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, alcanofilo C₁₋₄ y SF₅
- R₅ se selecciona de un grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y 2-pirrolidinonilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y alcanofilo C₁₋₄;

y cuando R₁ corresponde a R₅, p es 1.

Debido a la presencia de los compuestos condensados de ciclopropano, se cree que los compuestos de fórmula (I) tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (los dos grupos unidos al sistema de anillos bicíclicos 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 corresponden a los compuestos de la fórmula (I) que tienen disposición "cis", representada por los enlaces destacados en negrita

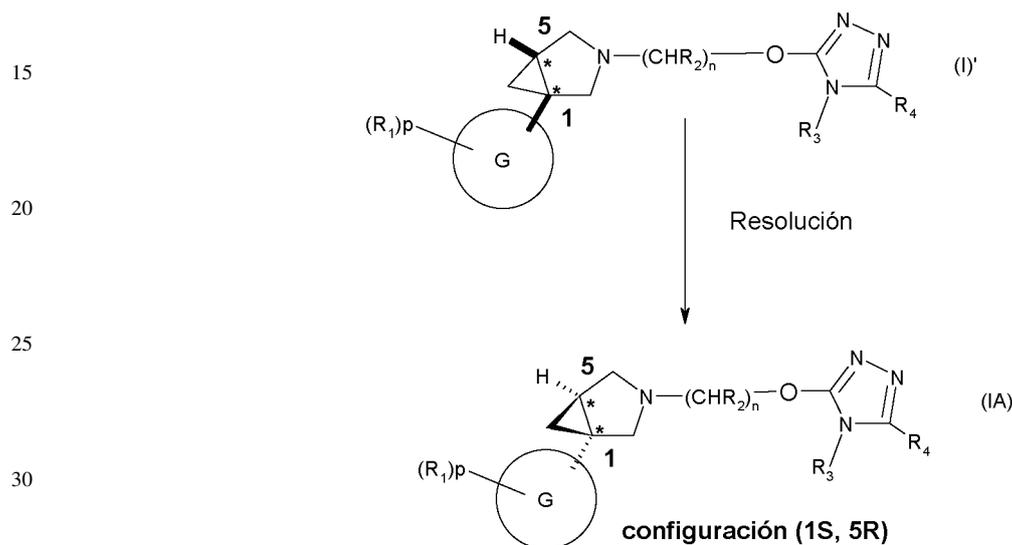


en donde G, p, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen tal y como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

ES 2 358 445 T3

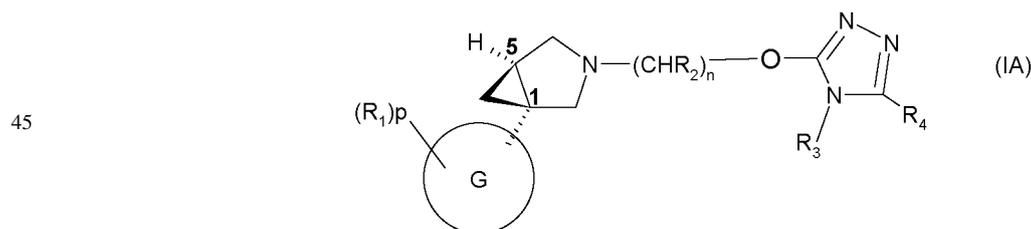
Se apreciará que los compuestos de fórmula (I)' poseen al menos dos centros quirales, a saber en la posición 1 y 5 en la porción 3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la disposición *cis* fijada, los compuestos pueden existir en dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales del ciclopropano. Se apreciará también 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.

En los compuestos de fórmula (I)' existen al menos dos centros quirales, que se encuentran en la porción ciclopropano, como se representa a continuación (el resaltado en negrita de los enlaces indica la configuración "cis");



*

En una realización adicional de la presente invención se proporcionan compuestos de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración (1S,5R) (o (1R,5R) cuando G es 2-piridilo):



en donde G, p, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen tal y como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I)'.

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.

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, tiazolilo, furilo, tienilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triacínilo, piridacínilo, pirimidinilo y piracínilo.

ES 2 358 445 T3

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.

5 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.

10 La expresión “grupo alcanofilo C₁₋₄” como se usa en la presente memoria puede ser un grupo alcanofilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, *n*-propilcarbonilo, *i*-propil carbonilo, *n*-butilcarbonilo o *t*-butilcarbonilo.

La terminología “SF₅” se refiere a pentafluorosulfanilo.

15 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
20 C₁₋₄ como se han definido anteriormente.

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
25 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: 6H-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, naftiridinilo, 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.
35

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, tetrahydrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperacínilo, morfolinilo, morfolinilo, tetrahidrotienilo, dioxanilo, tetrahydro-2H-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-tetrahidropiridilo y 3,6-dihidro-2H-piranilo. 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-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo y 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinilo.
45

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

50 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 deben tener claramente un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, la sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo bencenosulfónico y *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, meglumaina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión que no es farmacéuticamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.
65

En una realización, *p* es 1 ó 2.

ES 2 358 445 T3

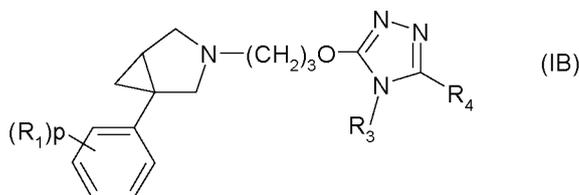
En otra realización, p es 0.

En una realización, R₁ es halógeno, ciano, acetilo, trifluorometilo o trifluorometoxi.

5 Convenientemente, R₁ es bromo, flúor, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, cloro, metoxi, terc-butilo o trifluorometilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁, p, R₃ y R₄ son como se definieron para la fórmula (I):

10



15

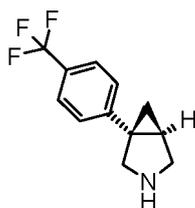
20 En la Fórmula (IB), en una realización, R₃ es metilo. R₄ puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcanofilo C₁₋₄ y SF₅; y cuando R₁ corresponde a R₅, p es 1.

25 Los ejemplos de R₄ incluyen un fenilo sustituido opcionalmente (p. ej. fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenil), 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-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-pirazol-4-ilo), un pirimidilo sustituido opcionalmente (p. ej. 5-pirimidinilo), un piridazinilo sustituido opcionalmente (p. ej. 4-piridazinilo), un pirazinilo sustituido opcionalmente (p. ej. 5-metil-2-pirazinilo), 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).

35

La estrategia para determinar la configuración absoluta de los compuestos de la presente invención comprendió como primera etapa la preparación del compuesto intermedio quiral, (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 9):

40



45

50 utilizando ácido (S)-(+)-acetil-mandélico como agente de resolución.

55 En la bibliografía se conoce la configuración absoluta de una serie de compuestos similares a este compuesto intermedio quiral, véase *J. Med. Chem.* 1.981, 24 (5), 481-90. Para algunos compuestos dados a conocer en la referencia la configuración absoluta se probó por análisis de rayos X de un solo cristal.

Entre ellos, se describió 1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

60



65

ES 2 358 445 T3

La configuración absoluta de los isómeros ópticos de los compuestos de la presente invención se asignó mediante el uso de análisis de VCD comparativo (dicroísmo circular vibracional) y OR (rotación óptica).

5 La configuración de (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano se asignó comparando su espectro de VCD experimental y la rotación específica observada respecto de los datos calculados derivados *ab initio* para (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 17, Enantiómero 2) como muestra de referencia.

10 La asignación de la configuración absoluta del compuesto del título se confirmó mediante una estructura de rayos X de un solo cristal obtenida de un cristal de (1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, sal de ácido (S)-(+)-mandélico. Tanto el análisis basado en la configuración conocida del ácido (S)-(+)-mandélico como el basado en los efectos de dispersión anómala confirmaron la asignación del compuesto del título como (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

15 Para los compuestos que se sometieron a un análisis detallado (VCD; OR incluidos en los detalles experimentales) se reconoció una tendencia común entre la configuración absoluta del resto de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano y la actividad de unión medida al receptor D₃ de dopamina para cada par de enantiómeros. Para el resto de los compuestos de la presente invención, en los que los estereoisómeros se estudiaron por separado, la configuración absoluta se asignó basándose en una suposición razonable por un experto en la técnica, es decir, la configuración absoluta se asignó después basándose en la actividad de unión medida al receptor D₃ de dopamina para ambos enantiómeros, y la comparación con los datos de los compuestos que se sometieron a un análisis detallado.

20 Las moléculas quirales muestran dicroísmo circular vibratorio (VCD, por sus siglas en inglés). El dicroísmo circular vibracional (VCD) es la interacción diferencial de una molécula quiral con radiación de infrarrojos polarizada circularmente a izquierda y derecha durante la excitación vibracional.

25 El espectro de VCD de una molécula quiral depende de su estructura tridimensional. Con mayor importancia, el espectro de VCD de una molécula quiral es una función sensible de su configuración absoluta y, en el caso de moléculas flexibles, de su conformación. En principio, por lo tanto, el VCD permite la determinación de la estructura de una molécula quiral. Los espectros de VCD se midieron primero en los años 1.970. Posteriormente, la instrumentación de VCD se ha desarrollado enormemente en el intervalo espectral y en la sensibilidad. Actualmente, los espectros de VCD de líquidos y disoluciones pueden medirse sobre la mayor parte del intervalo espectral de infrarrojos (IR) fundamental ($\nu \geq 650 \text{ cm}^{-1}$) con gran sensibilidad a resolución aceptable ($1\text{-}5 \text{ cm}^{-1}$) usando instrumentación de VCD tanto dispersa como de Transformada de Fourier (FT). Muy recientemente, está disponible en el mercado la instrumentación de VCD FT, que ha mejorado enormemente la accesibilidad de los espectros de VCD.

35 Actualmente, se ha probado el uso de VCD como un método seguro para la determinación de la configuración absoluta de moléculas quirales (véase, por ejemplo, Shah RD, *et al.*, Curr Opin Drug Disc Dev 2001; 4: 764-774; Freedman TB, *et al.*, Helv. Chim. Acta 2.002; 85: 1.160-1.165; Dyatkin AB, *et al.* Chirality 2.002; 14: 215-219; Solladie'-Cavallo A, Balaz M *et al.*, Tetrahedron Assym 2.001; 12: 2.605-2.611; Nafie LA, *et al.* Circular dichroism, principles and applications, 2ª ed. Nueva York: John Wiley & Sons; 2.000, pág. 97-131; Nafie LA, *et al.* en: Yan B, Gremlish H-U, editores. Infrared and Raman spectroscopy of biological materials. Nueva York: Marcel Dekker; 2.001, pág. 15-54; Polavarapu PL, *et al.*, J Anal Chem 2.000; 366: 727-734; Stephens PJ, *et al.*, Chirality 2.000; 12: 172-179; Solladie'-Cavallo A, *et al.*, Eur J Org Chem 2.002: 1.788-1.796).

45 El método implica la comparación de los espectros de IR y VCD observados con cálculos de los espectros para una configuración específica y proporciona información sobre la configuración absoluta y sobre la conformación de la disolución.

50 Dado un espectro experimental de una molécula quiral cuya configuración absoluta y/o conformación son desconocidas y deben determinarse, el procedimiento general es el siguiente: 1) se definen todas las estructuras posibles; 2) se predicen los espectros de estas estructuras y 3) los espectros predichos se comparan con el espectro experimental. La estructura correcta dará un espectro de acuerdo con el experimento; las estructuras incorrectas darán espectros en desacuerdo con el experimento.

55 Los espectros de VCD siempre se miden simultáneamente con espectros de absorción no polarizada vibracional ("espectros de infrarrojos (IR)") y los dos espectros vibracionales juntos proporcionan más información que el espectro de VCD solo. Además, los espectros de absorción no polarizada vibratoria se predicen automáticamente de forma simultánea con los espectros de VCD.

60 Para asignaciones *ab initio*, los espectros de VCD e IR no polarizado se calcularon utilizando el paquete informático Gaussian 98.

65 Cuando se sintetizan moléculas orgánicas quirales (o, si se aíslan productos naturales) sus rotaciones ópticas se miden de forma rutinaria a una frecuencia o en un pequeño número de frecuencias discretas en la región espectral visible-ultravioleta próximo. Lo más frecuentemente, se mide la rotación específica a una frecuencia, la de la línea D del sodio, $[\alpha]_D$. Las frecuencias utilizadas se encuentran por debajo del umbral para la absorción electrónica, es decir, están en la región espectral "transparente". La rotación óptica es un reflejo del exceso enantiomérico (ee) de la muestra y de la configuración absoluta (CA) del enantiómero predominante.

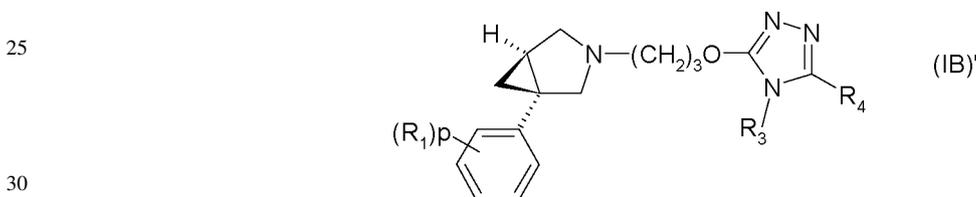
5 Cuando está disponible la rotación óptica a una frecuencia dada para el 100% ee, la rotación óptica medida a la misma frecuencia permite determinar el ee de la muestra. La determinación del ee es la aplicación predominante de las rotaciones ópticas de la región espectral transparente, con frecuencia discreta. En principio, la CA del enantiómero predominante, si es desconocida, también puede determinarse. Sin embargo, la determinación de la CA a partir de la rotación óptica requiere un algoritmo que predice de manera fiable las rotaciones ópticas de moléculas de CA conocida y se ha propuesto una serie de metodologías para predecir las rotaciones ópticas de la región espectral transparente con frecuencia discreta (Eliel EL, Wilen SH. Stereochemistry of organic compounds. Nueva York: John Wiley & Sons; 1.994. Capítulo 13).

10 Muy recientemente, los desarrollos al inicio de la Teoría Funcional de la Densidad (TFD) han mejorado radicalmente la precisión del cálculo de la rotación óptica. Como resultado, por primera vez ha sido posible obtener de manera rutinaria las CA de rotaciones ópticas.

15 Para las asignaciones iniciales de OR, se utilizó el Programa Dalton Quantum Chemistry.

Otras realizaciones de la presente invención son compuestos de fórmula (IB)' que se corresponden con los isómeros estereoquímicos de compuestos de fórmula (IB) como se ha definido anteriormente enriquecidos en la configuración (1S,5R).

20 En una realización, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IB)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁, p, R₃ y R₄ son como se definieron para la fórmula (I):



35 En la Fórmula (IB)', 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, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcanolio C₁₋₄ y SF₅; y cuando R₁ corresponde a R₅, p es 1.

40 Los ejemplos de R₄ 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-pirazol-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).

50 Ciertos compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

También pueden prepararse sales farmacéuticas aceptables a partir de otras sales, incluyendo otras sales, del compuesto de fórmula (I) utilizando métodos convencionales.

55 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 1.991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1.994). 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, benciloxycarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifáticos (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), t-butiloxycarbonilo (Boc), isopropiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo) 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 tetrahidropiranilo o terc-butilo; o ésteres, tales como acetato.

ES 2 358 445 T3

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.

5 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.

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*.

Los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:

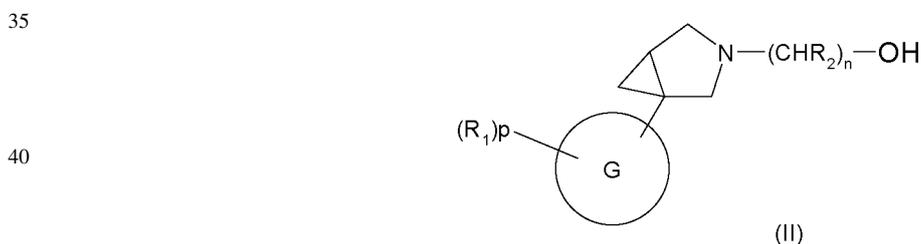
20 (1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)oxi]propil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

25 (1*S*,5*R*)-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)oxi]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

y sales de los mismos.

30 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente. El procedimiento comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



45 en la que G, R₁, R₂, p y n son como se han definido para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):



en la que R₃ y R₄ son como se definieron para la fórmula (I) y L es un grupo saliente;

y después de esto opcionalmente:

60 (i) eliminar cualquier grupo protector; y/o

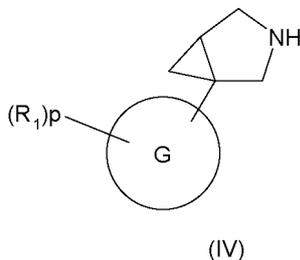
(ii) formar una sal; y/o

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

ES 2 358 445 T3

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica (p. ej., *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 481-490).

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



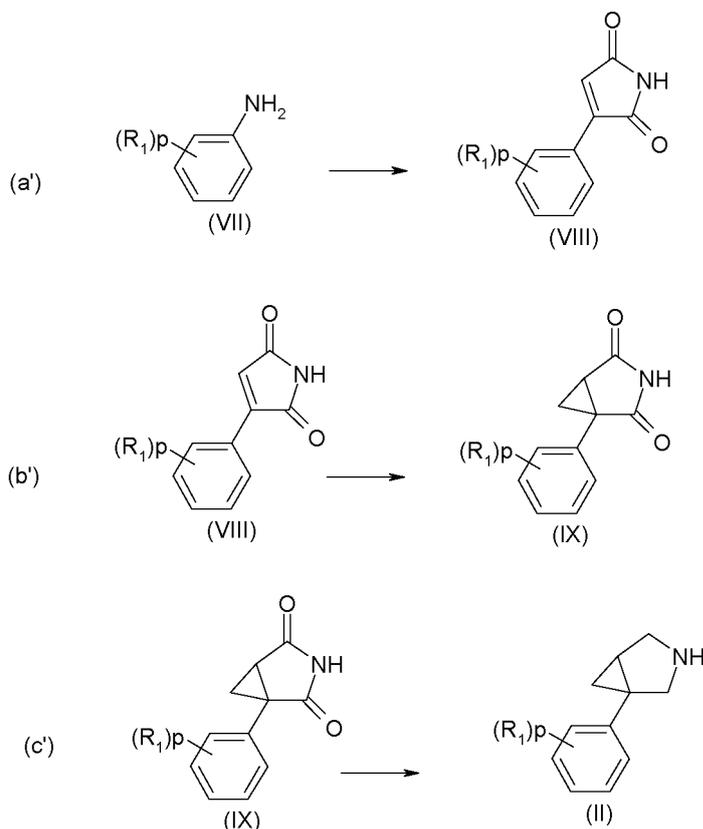
en la que R_1 , p y G son como se definieron para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V):



en la que R_2 y n son como se definieron para la fórmula (I), L es un grupo saliente tal como bromo, y PG es un grupo protector tal como dimetiletildimetilsilano, seguido por un procedimiento de desprotección adecuado.

La interconversión de los grupos R_1 se puede llevar a cabo mediante una metodología bien conocida en la técnica (p. ej. desmetilación de un grupo metoxi, lo que da como resultado un grupo hidroxilo mediante el uso de un reactivo ácido de Lewis adecuado tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano) en presencia de un grupo protector adecuado para la amina secundaria, tal como *N*-trifluoroacetilo.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento sintético para la preparación de los compuestos de fórmula (IV), en los que G es fenilo. El procedimiento se puede llevar a cabo de manera adecuada también para la preparación de los compuestos de fórmula (IVa), en los que el resto fenilo se sustituye por piridina, útil para la preparación de los compuestos de fórmula (IE). Este procedimiento comprende las siguientes etapas:



ES 2 358 445 T3

en donde:

la etapa (a') se refiere a la diazotación de una anilina (VII), seguida de reacción con maleimida para proporcionar la 3-arilmaleimida (VIII);

la etapa (b') se refiere a la ciclopropanación de (VIII) para proporcionar la imida bicíclica (IX);

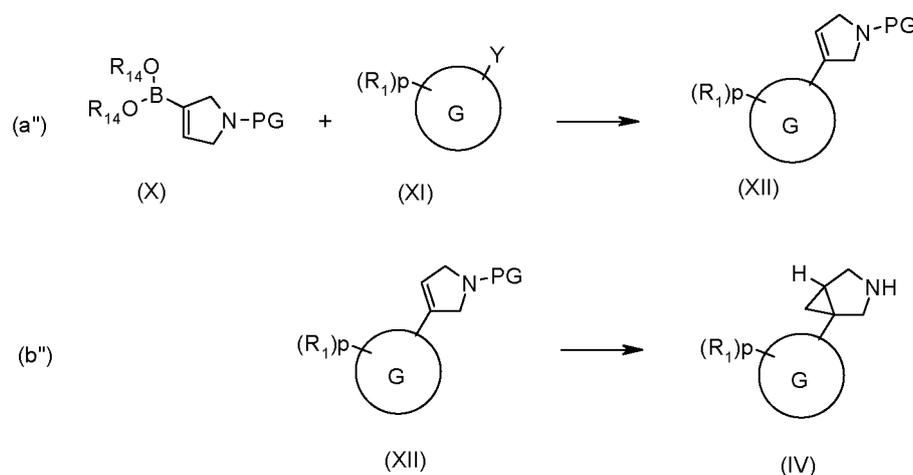
la etapa (c') se refiere a la reducción de la imida (IX) para proporcionar compuestos de fórmula (II).

La etapa (a') puede realizarse usando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (*por ejemplo, J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2.313 describe la formación de arilmaleimidias usando este planteamiento). Como alternativa, 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 CuCl_2 anhidro, y un organonitrilo adecuado, tal como nitrilo de *tert*-butilo, en un disolvente compatible, tal como acetonitrilo, se le añade lentamente una solución de un compuesto de fórmula (VII). Esto se sigue de un periodo de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado.

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

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 final adecuado.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de síntesis alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (IV), que comprende las etapas siguientes:



en donde:

R_1 , p y G son como se han definido para la fórmula (I), $R_{14}O$ es un grupo alcoxi adecuado, PG es un grupo protector adecuado e Y puede ser halógeno tal como bromo o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometilsulfoniloxi;

en la que

la etapa (a'') se refiere a la reacción de acoplamiento de un (2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)boronato (X) con el derivado de halógeno o sulfoniloxi aromático (XI);

la etapa (b'') se refiere a la ciclopropanación de (XII) seguido, si es apropiado, de desprotección para proporcionar la amina bicíclica (II).

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

ES 2 358 445 T3

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* **2002**, 5, 829-831.

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 sódico, en un disolvente compatible, por ejemplo, dimetilsulfóxido. Esto va seguido de una reacción de desprotección.

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

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

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.

Tal afinidad se calcula por lo general a partir de la IC₅₀ 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:

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

en la que L = radioligando y K_D = afinidad del radioligando por el receptor (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22: 3.099, 1973).

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 que 7. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen un pK_i comprendido entre 7 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 (neurolepticos) 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 neurolepticos. 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.

Por la localización de los receptores D₃, también se puede prever que los compuestos también podrían ser útiles para el tratamiento del abuso de sustancias, en el que se ha sugerido que están implicados los receptores D₃ (p. ej. véase Levant, 1.997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen la adicción al alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras condiciones que se pueden tratar con los compuestos incluyen los trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo que incluye trastornos de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica, p. ej., IBS.

Otras dolencias que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen alteraciones del espectro obsesivo compulsivo (OC), tal y como se definen más abajo.

ES 2 358 445 T3

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento de todos los aspectos de la drogodependencia, incluyendo los síntomas de abstinencia de drogas tales como alcohol, cocaína, opiáceos, nicotina, benzodiazepinas e inhibición de la tolerancia inducida por 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 consumir 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).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento de trastornos obsesivo compulsivos (OCD) y de trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos relacionados con ellos (trastornos de espectro OC).

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de la disfunción sexual, tal como la eyaculación precoz.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles para el tratamiento del deterioro cognitivo.

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, la terminología “trastorno psicótico” incluye:

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).

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, 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), 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, 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), 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 trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos) tales como esteroides anabolizantes, inhaladores de nitrato y óxido nitroso.

En el contexto de la presente invención, la terminología “trastorno de espectro obsesivo-compulsivo” incluye:

Trastornos Obsesivo Compulsivos (300.3), Trastornos Somatoformes incluyendo trastorno dismórfico corporal (300.7) e hipercondriasis (300.7), bulimia nerviosa (307.51), anorexia nerviosa (307.1), trastornos de la alimentación no clasificados en otras partes (307.50) tales como comer en exceso, trastornos del control de impulsos no clasificados en otras partes (incluyendo trastorno explosivo intermitente (312.34), compra compulsiva, automutilación repetitiva, onicofagia, excoriación psicogénica, cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), tricotilomanía (312.39) y adicción a internet), parafilia (302.70) y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydeham, tortícolis, trastornos autistas (299.0), acumulación compulsiva y trastornos del movimiento, incluyendo el síndrome de la Tourette (307.23).

En el contexto de la presente invención, la terminología “disfunción sexual” incluye también la eyaculación precoz (302.75).

En la presente invención, la terminología “deterioro cognitivo” incluye deterioro cognitivo en otras enfermedades, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y dolencias psicóticas asociadas con el deterioro cognitivo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en terapia.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable 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).

La invención también proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia en un mamífero

ES 2 358 445 T3

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).

5 En una realización, los antagonistas de D₃ según la presente invención se usan en el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia, en el tratamiento de la adicción a sustancias, en el tratamiento de los trastornos de espectro obsesivo compulsivo, en el tratamiento de la disfunción sexual y en el tratamiento del deterioro cognitivo.

10 También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia psicótica (p. ej. esquizofrenia), adicción a sustancias en un mamífero, trastornos de espectro obsesivo compulsivo, disfunciones sexuales y deterioro cognitivo.

15 También se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una dolencia psicótica (p. ej. esquizofrenia), adicción a sustancias, trastornos del espectro obsesivo compulsivo, disfunción sexual y deterioro cognitivo en un mamífero.

20 También se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como sustancia terapéutica activa en un mamífero, p. ej., para el uso en el tratamiento de cualquiera de las dolencias descritas en la presente memoria.

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

25 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) aceptables 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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; alternativamente, 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.

55 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.

60 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 fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

65

ES 2 358 445 T3

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.

5 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.

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

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.

15 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

25 La potencia funcional y la actividad intrínseca de los compuestos de esta invención se pueden medir siguiendo el siguiente ensayo de proximidad de centelleo GTP γ S (GTP γ S-SPA). Las células utilizadas en el estudio son Células de Ovario de Hámster Chino (CHO, por sus siglas en inglés).

30 Línea Celular

CHO_D2

CHO_D3

35

Los compuestos se pueden ensayar según dos protocolos alternativos:

40 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 10-6 M (Sigma L2884) - disolución madre x 5.000 = 5 mg/ml en el tampón

45 Bacitracina 25 ug/ml (Sigma B0125) - disolución madre x 1.000 = 25 mg/ml en el tampón

PMSF 1 mM - disolución madre x 1.000 = 17 mg/ml en etanol al 100%

Pepstaína A 2x10-6M - disolución madre x 1.000 = 2 mM en DMSO al 100%

50

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 ul), en tubos de polipropileno y se conserva a -80^o C. El contenido en proteínas de las preparaciones de las membranas se evalúa con el ensayo de proteínas Bradford.

60

En el ensayo, la concentración superior final de fármaco del ensayo es 3 uM 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, MgCl₂ 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

65

ES 2 358 445 T3

ensayo (formato de antagonista). El ensayo empezó mediante la adición de 29% del TAV de GTP γ [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 sobre un filtro Viewlux 613/55, durante 5 min, entre 2-6 horas después de la adición final.

5

El efecto del fármaco del ensayo sobre la situación inicial genera el valor CE₅₀ con un programa de ajuste iterativo de curvas mínimo-cuadrático, que se expresa en la tabla como pCE₅₀ (es decir, -log CE₅₀). 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 del CI₅₀ generado por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación Cheng & Prusoff: fKi = CI₅₀/1+([A]/CE₅₀) en la que: [A] es la concentración del agonista 5-HT en el ensayo y CE₅₀ es el valor de 5-HT CE₅₀ obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como -logfKi.

10

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.

15

Leupeptina 10⁻⁴ M (Sigma L2884) - disolución madre x 5.000 = 5 mg/ml en el tampón

20

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

PMSF 1 mM - disolución madre x 1.000 = 17 mg/ml en etanol al 100%

25

Pepstaína A 2x10⁻⁶M - disolución madre x 1.000 = 2 mM en DMSO al 100%

Las células se homogeneizaron dentro de un mezclador Waring de vidrio durante 2 x 15 s en 200 ml de HEPES 50 mM + leupeptina 10⁻⁴ M + 25 ug/ml de bacitracina + EDTA 1 mM + PMSF 1 mM + Pepstatina A 2 uM (los últimos dos reactivos se añaden como disoluciones madre recién preparadas x 100 y x 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.

35

En el ensayo, la concentración superior final de fármaco del ensayo es 3 uM 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 ug/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, MgCl₂ 10 mM, 60 ug/ml de saponina y GDP 30 uM. 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.

45

El efecto del fármaco de ensayo sobre la situación inicial genera el valor CE₅₀ con un programa de ajuste iterativo de curvas por mínimos cuadrados, que se expresa en la tabla como pCE50 (es decir, -log CE50). 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 del CI₅₀ generado por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación Cheng & Prusoff: fKi = CI₅₀/1+([A]/CE50) en la que: [A] es la concentración del agonista Quinelorano en el ensayo y CE50 es el valor de CE50 de Quinelorano obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como -logfKi.

55

Los compuestos de la invención enumerados anteriormente tienen valores de pKi en el intervalo 7,0-10,5 en el receptor D3 de dopamina. Se estima que los resultados de pKi son exactos solamente en alrededor de $\pm 0,3-0,5$.

Los compuestos de la invención enumerados anteriormente tienen una selectividad sobre D₂ mayor que 30.

60

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

Todas las temperaturas se expresan en °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 (RMN 1H) fueron registrados a 400 MHz, los desplazamientos químicos se informan en ppm a campo bajo (d) desde Me4Si, 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).

65

ES 2 358 445 T3

Se midieron espectros de dicroísmo circular vibratorio (VCD, por sus siglas en inglés) experimental utilizando un espectrómetro ChiraIRTM VCD que opera en el intervalo de frecuencias 2.000-800 cm⁻¹. Se midieron espectros a temperatura ambiente (23°C) utilizando una celda de transmisión sellada con ranuras de fluoruro de bario y una longitud de la trayectoria de 100 micras. (Los tiempos de exploración variaron desde 60 hasta 120 minutos por isómero.)
5 Las disoluciones de la muestra se prepararon por lo general disolviendo 10 miligramos de cada enantiómero en 100 microlitros de deuterio-cloroformo (CDCl₃). Para las asignaciones *ab initio*, se calcularon los espectros de VCD e IR no polarizado utilizando el paquete informático Gaussian 98 v.1.

Se midieron rotaciones ópticas utilizando un polarímetro (Perkin Elmer Modelo 241) que opera a 589 nm (fuente de Sodio). Se hicieron mediciones utilizando una microcelda de 1 decímetro termostatzada a 23°C. Las concentraciones eran por lo general de 10 mg/ml (c = 0,01). Para las asignaciones iniciales de OR, se utilizó el Programa Dalton Quantum Chemistry.

La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (Merck AG Darmstaadt, Alemania). En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: NBS = N-bromosuccinimida, Vitride = "Red-Al®", HOBT = 1-hidroxibenzotriazol EtOAc = acetato de etilo, Et₂O = éter dietílico, DMF = N,N'-dimetilformamida, MeOH = metanol, TFA = ácido trifluoroacético, tetrahidrofurano = tetrahidrofurano, IPA = isopropanol, TEA = trietilamina, DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida, SCX = intercambiador de cationes intenso, Tlc se refiere a cromatografía en capa fina en placas de sílice, y seco se refiere a una disolución secada sobre sulfato sódico anhidro, t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente, Tr = tiempo de retención, DMSO = sulfóxido de dimetilo.

Preparación 1

25 *1(1R,5S/1S,5R)-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona*



35 A una suspensión espesa de maleimida (1,7 eq), CuCl₂ anhidro (1,2 eq) y nitrito de *terc*-butilo (1,5 eq) en CH₃CN (35 mL) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (16,3 g) en CH₃CN (6,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y añadió HCl (10%, acuoso, 196 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Mediante análisis de RMN, la mezcla en bruto dio como resultado una mezcla
40 1:4 del aducto de maleimida arilada y cloruro de hidrógeno (componente A) y maleimida sin reaccionar (componente B).

Se añadió gota a gota una disolución en DMSO (140 mL) de este producto bruto a una disolución preformada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 eq con respecto al componente A más 2 eq con respecto al componente B) en DMSO anhidro (412 mL) a la que se había añadido por partes NaH (3 eq con respecto al componente A más 2 eq con respecto al componente B). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió AcOH (2 eq) seguido por agua. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O y después con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se trituró con agua y después con ciclohexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un
50 sólido marrón claro (5,98 g).

55 **RMN (¹H, CDCl₃):** δ 7,55-7,3 (m, 3H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), NH no observado. **MS (m/z):** 274[MH]⁺.

Preparación 2

60 *(1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano*



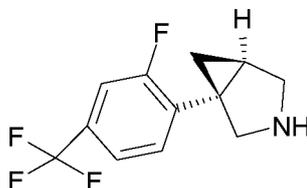
ES 2 358 445 T3

A una disolución de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano-2,4-diona (2,6 g) en tetrahidrofurano anhidro (56 mL), se le añadió BH₃ en tetrahidrofurano (1 M, 4 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 24 h, se enfrió a TA y se añadió MeOH hasta que cesó el desprendimiento de gas. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió MeOH (200 mL) ácido *p*-toluensulfónico (3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una disolución saturada de K₂CO₃ (1,7 eq). La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,1 g).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,2-7,4 (m, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 0,8 (m, 2H), NH no observado. MS (*m/z*): 246[MH]⁺.

Preparación 3

(1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



Se añadió ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico (4,19 g) en porciones a una disolución agitada de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (4,4 g) en CH₃CN (44 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min hasta que se formó un precipitado blanco. La mezcla se calentó después a temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío. Este material se recrystalizó 2 veces a partir de CH₃CN (25 mL por g de sólido) para proporcionar 1,57 g de un sólido blanco.

Este material se suspendió después en hidróxido sódico (disolución 1 M, 1,1 eq) y diclorometano (100 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta la disolución completa. Tras la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (874 mg) en forma de un líquido incoloro.

Cromatografía analítica

Columna: chiralcel OD 10 μm, 250 x 4,6 mm
 Fase móvil: A: n-hexano; B: Isopropanol + Isopropilamina al 0,1%
 Gradiente: 2% de B isocrático
 Caudal: 0,8 mL/min
 Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm

Análisis

tiempo de ret. (min)

17,18

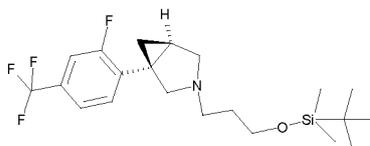
% a/a

>99,5

(1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

Preparación 4

(1*S*,5*R*)-3-(3-[(1,1-dimetiletil)(dimetilsilil)oxi]propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



Una mezcla de (1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (150 mg, 0,6 mmol), [(3-bromopropil)oxi](1,1-dimetiletil)dimetilsilano (233 mg, 0,92 mmol), trietilamina (185 mg, 1,83 mmol) y NaI (20 mg) en THF (2 mL) se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se añadió agua y la fase

ES 2 358 445 T3

acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (mediante elución con EtOAc/ciclohexano 3/7) para proporcionar 245 mg del compuesto del título.

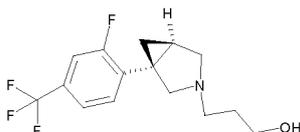
5

MS (m/z): 418[MH]⁺.

10 Preparación 5

3-*-(1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1-propanol*

15



20

A (1S,5R)-3-(3-*(((1,1-dimeteil)dimetil)silil)oxi*)propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0] hexano (135 mg, 0,3 mmol) se le añadió HCl (1 N, 2 mL) seguido de THF (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el sólido se lavó con Et_2O (3 x 10 ml), se disolvió en MeOH (2 mL) y se eluyó a través de un cartucho SCX (eluyente: NH_3 , 0,5 M en MeOH) para proporcionar 86 mg del compuesto del título.

25

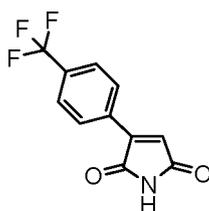
RMN (¹H, CD₃OD): 7,5-7,3 (m, 3H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H), 3,35-3,15 (m, 5H), 2,3-2,2 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 1H), 1,3-1,15 (m, 1H) **MS (m/z):** 304[MH]⁺.

30

35 Preparación 6

3-[4-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona

40



45

Una mezcla de ácido clorhídrico (37%, 285 ml) y agua (190 ml) se añadió a 4-(trifluorometil)anilina (150 g, 116 ml) a temperatura ambiente con agitación vigorosa y se dejó el precipitado formado con agitación durante 30 minutos más. La temperatura se redujo a 0°C y a la suspensión agitada se le añadió gota a gota nitrito sódico (70,6 g) en 180 ml de agua. Al final de la diazotación, se obtuvo una disolución amarilla clara. Se añadió gota a gota maleimida (180 g) en acetona (1,1 l) a 0°C y después el pH de la disolución se ajustó a 3-3,5 mediante la adición de acetato sódico. A la mezcla agitada vigorosamente se le añadió cloruro de cobre (II) (18,8 g). Después de unos minutos, comenzó a desprenderse un gas (formación de espuma visible). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 1 h y durante una noche a temperatura ambiente.

50

55

La acetona se eliminó a vacío, el residuo se filtró y se secó durante la noche a vacío para proporcionar el compuesto del título (155 g) como un sólido marrón claro (y = 63%).

60

MS (m/z): 242,2 [MH]⁺.

65

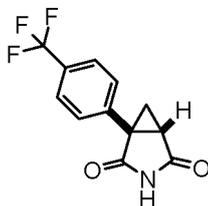
ES 2 358 445 T3

Preparación 7

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano-2,4-diona

5

10



15

Se añadió en pequeñas porciones hidróxido sódico molido (40 g) a una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (219 g) en DMSO (anhidro, 2 l). La mezcla resultante se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h.

20

25

Después se añadió gota a gota 3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (Preparación 10, 120 g) disuelta en DMSO (anhidro, 0,5 l) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La temperatura se redujo después a 0°C y se añadió lentamente NH₄Cl (disolución acuosa saturada, 2 l), seguido de Et₂O (1 l). Después de la separación de las dos fases, se extrajo repetidamente la capa acuosa con Et₂O (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 l) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un sólido pardo claro que se suspendió en 1 l de diclorometano y 1 l de ciclohexano. La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (116 g) como un sólido blanco (rend. = 71%).

30

MS (m/z): 256,1 [MH]⁺.

35 Preparación 8

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

40



45

50

Se cargó borano (1 M en tetrahydrofurano, 1,4 l) en un reactor de 5 l en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 0°C. Después se añadió (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Preparación 11, 101 g) disuelto en tetrahydrofurano (anhidro, 1 l) gota a gota con agitación vigorosa por lo que se mantuvo la temperatura constantemente por debajo de 5°C, y se monitorizó el desprendimiento de gas. Al final de la adición, se dejó la mezcla resultante en agitación a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche.

55

60

La mezcla se dejó enfriar después a 0°C y se añadió cuidadosamente metanol (200 ml) seguido de ácido clorhídrico (disolución 6 M, 0,8 l) vigilando el desprendimiento de gas. Después se eliminó el tetrahydrofurano a vacío, se enfrió el residuo a 0°C y se añadió hidróxido sódico (disolución 5 M) hasta que se alcanzó un pH 9-10. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 1 l). La retirada del disolvente a vacío dio el compuesto del título (140 g) como un aceite incoloro.

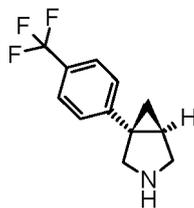
MS (m/z): 228,1 [MH]⁺.

65

ES 2 358 445 T3

Preparación 9

(1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



5

10

15

20 Se añadió en porciones ácido (S)-(+)-mandélico (94 g) a una disolución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 12, 140 g) en 1,4 l de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se formó un precipitado blanco. Después, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío. Este material se recrystalizó 4 veces en tetrahidrofurano (10 volúmenes) para proporcionar 32,5 g de un sólido blanco.

25 Después, este material se suspendió en hidróxido sódico (disolución 1 M, 400 ml) y Et₂O (400 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se completó la disolución. Después de la separación de las dos fases, se extrajo de nuevo la capa acuosa con Et₂O (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico (disolución 1 M, 3 x 200 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (19 g) como un sólido blanco (rend. = 37%).

30 La configuración absoluta de los isómeros ópticos se asignó mediante el uso de análisis de VCD comparativo (dicroísmo circular vibracional) y de OR (rotación óptica).

35 La configuración del compuesto del título se asignó comparando su espectro de VCD experimental y la rotación específica observada con los datos observados para (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 48) como muestra de referencia.

40 La asignación de la configuración absoluta del compuesto del título se confirmó mediante una estructura de rayos X de un solo cristal obtenida de un cristal de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, sal de ácido (S)-(+)-mandélico. Tanto el análisis basado en la configuración conocida del ácido (S)(+)-mandélico como el basado en los efectos de dispersión anómala confirmaron la asignación del compuesto del título como (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

45 **RMN (¹H, CDCl₃):** δ 7,51 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,0-3,1 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,8-1,0 (m, 2H), NH no observado. **MS (m/z):** 228,1 [MH]⁺.

Cromatografía analítica

50	Columna:	chiralcel OD 10 um, 250 x 4,6 mm
	Fase móvil:	A: n-hexano; B: Isopropanol + Isopropilamina al 0,1%
	Gradiente:	2% de B isocrático
	Caudal:	1 ml/min
	Intervalo de longitud de onda UV:	200-400 nm
55	Duración del análisis	25 min
	tiempo de ret. (min)	% a/a
	16,5	0,4 (1R, 5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
	21,7	99,6 compuesto del título
60	Rotación Óptica Específica:	[α] _D = - 10 (CDCl ₃ , T = 20°C, c 0,004 g/0,8 ml).

65

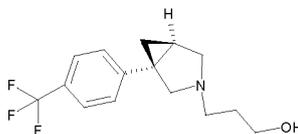
ES 2 358 445 T3

Preparación 10

*3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1-propanol*

5

10



15

El compuesto del título (66 mg de rendimiento) se preparó análogamente al procedimiento descrito en la Preparación 4 y la Preparación 5 partiendo de (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (97 mg, 0,4 mmol), y [(3-bromopropil)oxi](1,1-dimetiletil)dimetilsilano (152 mg, 0,6 mmol).

MS (*m/z*): 286[MH]⁺.

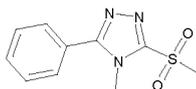
20

Preparación 11

*4-metil-3-(metilsulfonyl)-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol*

25

30



35

40

A una disolución de 4-metil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiona (340 mg, 1,78 mmol, disponible comercialmente) en EtOH (2 ml) se le añadió gota a gota MeI (303 mg, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 min. El sólido blanco se filtró, se lavó con NaOH (1 M) y agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, para proporcionar un sólido blanco (260 mg). Se disolvieron 240 mg (1,17 mmol) de este intermedio en DCM (2 mL) y se añadió por partes MCPBA (604 mg, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadió EtOAc para completar la disolución, seguido por NaHCO₃ acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (260 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN (¹H, CDCl₃): 7,7-7,5 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 3,6 (s, 3H). **MS (*m/z*):** 238[MH]⁺.

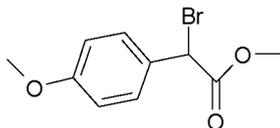
45

Preparación 12

Bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo

50

55



60

A una mezcla de 4-metoxifenilacetato de metilo (20 g, 0,11 moles) y NBS (0,11 moles) en CCl₄ (0,2 l) se le añadieron 3 gotas de HBr al 48% y esta mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La disolución enfriada se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y el líquido filtrado se evaporó a vacío para proporcionar 29 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

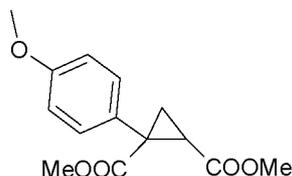
65

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,3 (d, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 5,1 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (s, 3H).

ES 2 358 445 T3

Preparación 13

1-(4-Metoxifenil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo

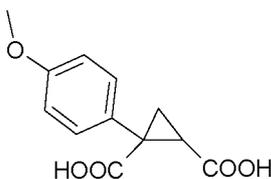


A una suspensión espesa agitada de NaH (4,4 g, 60% en aceite mineral) en Et₂O anhidro (0,3 l) se le añadió metanol (10,3 mL) seguido de una disolución del éster de bromo obtenido en la Prep. 12, bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo (29 g) en acrilato de metilo (19,8 mL) (por ejemplo, partiendo de un derivado de fenilacetato de etilo, se usó etanol y acrilato de etilo, respectivamente) y metanol (3 mL) a 0°C, a lo largo de 30 min. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h y después el NaH sin reaccionar se descompuso con 3 mL de metanol. Se añadió agua (75 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío para proporcionar 31,5 g del compuesto del título en forma de un aceite, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,3 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,18 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,46 (dd, 1H). **MS (m/z):** 265,4 [MH]⁺.

Preparación 14

Ácido 1-(4-metoxifenil)-1,2-ciclopropanodicarboxílico

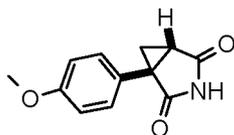


Se calentó a reflujo una mezcla del diéster obtenido en la Prep. 13 (31,5 g) y KOH (13,5 g) en EtOH:H₂O 1:1 (240 mL) durante 6 h y después se concentró hasta la mitad del volumen original. La disolución acuosa se extrajo con Et₂O, se enfrió en hielo y después se acidificó con 25 ml de HCl 12 N. El producto cristalino blanco se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar 12,8 del compuesto del título (rendimiento total de bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo: 50%).

RMN (¹H, DMSO): δ 12,5 (s a, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,7 (s, 3H), 2,0 (dd, 1H), 1,85 (dd, 1H), 1,38 (dd, 1H). **MS (m/z):** 235,0 [M-H]⁻.

Preparación 15

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metoxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona



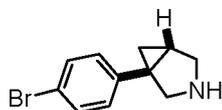
Se calentó a reflujo una mezcla de 12,8 g del diácido obtenido en la Preparación 14 y 6,5 g de urea en 300 mL de m-xileno durante 8 h, y después se concentró hasta sequedad a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt:ciclohexano=1 (?):10 a 4:6) para proporcionar 5,5 g del compuesto del título (rend. = 46%).

MS (m/z): 218,1 [MH]⁺.

ES 2 358 445 T3

Preparación 16

(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

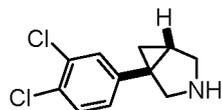


A 20 ml de BH_3 -tetrahidrofurano 1 M, agitado a 0°C bajo N_2 , se le añadió lentamente una disolución de 1,32 g (5 mmoles) de *(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona*, preparada análogamente a la Preparación 15, en 20 ml de tetrahidrofurano seco. Esta disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó en un baño de vapor durante 1 h. La disolución se enfrió después en un baño de hielo, se añadieron 2,5 ml de HCl 6 M cuidadosamente y el disolvente se eliminó a vacío. El material residual se combinó con 12,5 ml de NaOH 5 M y la mezcla se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró para proporcionar 1,19 g del compuesto del título (rend. = 100%).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7,35 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 3,25-2,96 (m, 4H), 1,63 (dd, 1H), 1,55 (dd, 1H), 1,30 (dd, 1H), NH no observado. **MS (m/z):** 238,1 $[\text{MH}]^+$, 1 Br.

Preparación 17

(1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título bruto se preparó con 0,36 g de rendimiento a partir de 3,4-diclorofenilacetato de metilo (1 g, 4,57 mmoles) disponible comercialmente, siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 12-16.

Se separó el compuesto del título para dar los enantiómeros separados por cromatografía preparativa, usando una columna quiral Chiralcel AD 10 μm , 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 2% B, caudal 7 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron mediante el uso de una HPLC analítica con el uso de una columna quiral Chiralcel AD 5 μm , 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + Isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 2% de B, caudal 1,2 ml/min. detección UV a 200-400 nm.

El Enantiómero 1, *(1R,5S)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano*, se recuperó con 20 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco a partir del racemato (60 mg). Tr = 41 min.

El Enantiómero 2, *(1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano*, se recuperó con 28 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco a partir del racemato (60 mg). Tr = 43,4 min.

La configuración absoluta de *(1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano* se asignó mediante el uso de los análisis de VCD *ab initio* y de OR *ab initio*.

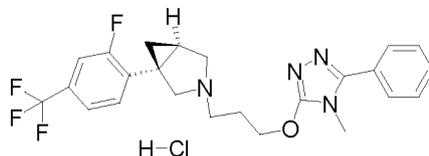
Rotación Óptica Específica de *(1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano*: $[\alpha]_D = -67.9$ (CDCl_3 , T = 20°C , c 0,01 g/mL).

RMN (^1H , CDCl_3): δ 7,35 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,13 (m a, 2H), 3,06 (d, 1H), 1,71 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), NH no observado. **MS (m/z):** 228 $[\text{MH}]^+$.

ES 2 358 445 T3

Ejemplo 1

Hidrocloruro de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)oxi]propil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

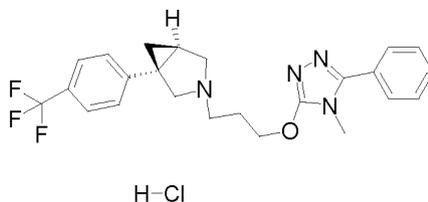


Una mezcla de 4-metil-3-(metilsulfonyl)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol (66 mg, 0,28 mmol), 3-{(1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}-1-propanol (86 mg, 0,28 mmol), NaH (17 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH 9/1/0,1) para proporcionar 119 mg del compuesto del título en forma de una base libre. A una disolución de este material en DCM (0,2 mL) se le añadieron 0,258 mmol de HCl (1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et₂O para proporcionar 98 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (¹H, CD₃OD): 7,62 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,05 (bm, 1H), 3,85 (bm, 1H), 3,64 (bm, 1H), 3,5 (bm, 1H), 3,5 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 2,29 (m, 3H), 1,44 (t, 1H), 1,24 (bm, 1H). **MS (m/z):** 461[MH]⁺.

Ejemplo 2

Hidrocloruro de (1S,5R)-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)oxi]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



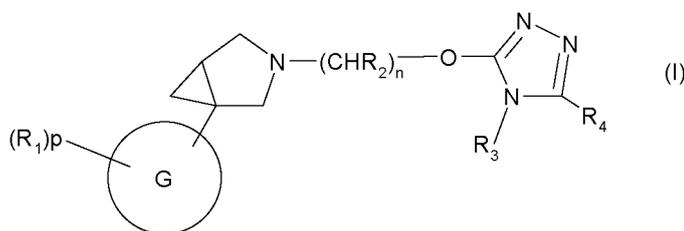
El compuesto del título se preparó análogamente al procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a partir de 4-metil-3-(metilsulfonyl)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol (54 mg, 0,23 mmol) y 3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}-1-propanol (66 mg, 0,23 mmol), lo que proporcionó 82 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en DCM (0,2 mL) se le añadieron 0,8 mmol de HCl (1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et₂O para proporcionar 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (¹H, CD₃OD): 7,81 (d, 2H), 7,8 (t, 1H), 7,73 (t, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,74 (t, 2H), 4,22 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 3,57 (t, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,36 (m, 1H). **MS (m/z):** 443[MH]⁺.

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares descritos anteriormente en esta memoria.

REIVINDICACIONES

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

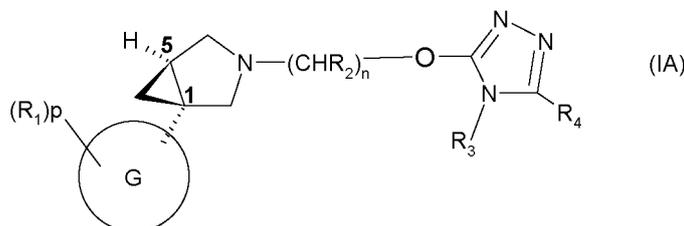


15 en la que

- G es fenilo;
- 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, alcanoílo C₁₋₄ y SF₅ o corresponde a un grupo R₅;
- cada R₂ es hidrógeno;
- n es 3;
- 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, alcanoílo C₁₋₄ y SF₅;
- R₅ se selecciona de un grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y 2-pirrolidinonilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y alcanoílo C₁₋₄;

y cuando R₁ corresponde a R₅, p es 1.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula (IA):



en la que G, p, R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R₁ es halógeno o trifluorometilo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₄ es fenilo sustituido opcionalmente.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₃ es metilo.

ES 2 358 445 T3

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

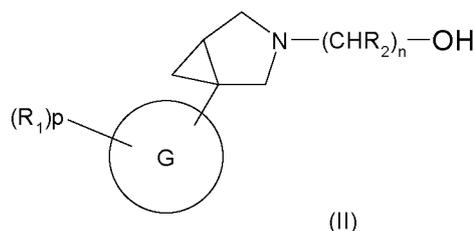
(1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)oxi]propil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

(1*S*,5*R*)-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)oxi]propil}-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

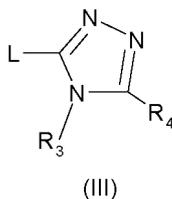
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se definió en la reivindicación 1, y el procedimiento comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que G, R_1 , R_2 , p y n son como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III):



en la que R_3 y R_4 son como se definieron en la reivindicación 1, 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.

8. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento en un mamífero de psicosis o una dolencia psicótica, adicción a sustancias, eyaculación precoz o deterioro cognitivo.

9. El uso según la reivindicación 8, en el que la dolencia es el abuso de sustancias.

10. El uso según la reivindicación 8, en el que la dolencia psicótica es esquizofrenia.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en terapia.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.