



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 201**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07727587 .3**

96 Fecha de presentación : **30.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2010518**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54

Título: **Derivados de azabicyclo[3.1.0]hexano como moduladores de los receptores D₃ de dopamina.**

30

Prioridad: **03.04.2006 GB 0607896**
21.02.2007 GB 0703387

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2011

73

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

72

Inventor/es: **Bertani, Barbara;**
Micheli, Fabrizio;
Pasquarello, Alessandra y
Terreni, Silvia

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 201 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).

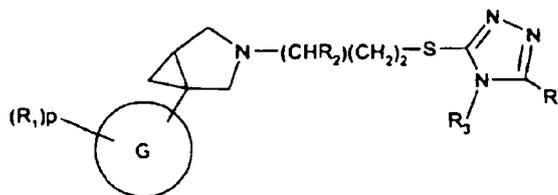
ES 2 361 201 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de azabiciclo[3.1.0]hexano 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 intermedios usados en estos procesos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, como moduladores de los receptores D₃ de dopamina.

10 Recientemente, se ha publicado una solicitud de patente como documento WO2005/080382 y describe los compuestos de la fórmula siguiente o sales de éstos:



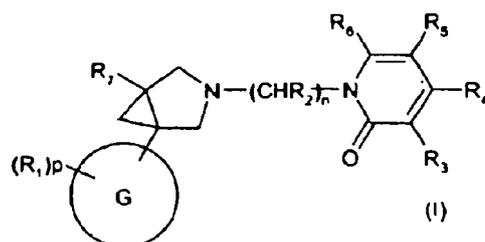
en la que

- 25
- G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;
 - p es un número entero que varía de 0 a 5;
 - R₁ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanofilo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;
 - R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 - R₃ es alquilo C₁₋₄;
 - R₄ es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, estando cualquiera de los grupos sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanofilo C₁₋₄;
 - R₅ es un resto seleccionado del grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanofilo C₁₋₄;
- 35
- 40

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

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

55 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:



ES 2 361 201 T3

en la que

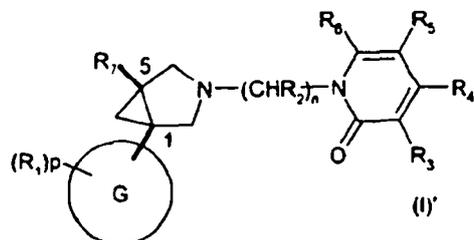
- 5 • G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros;
- p es un número entero que varía de 0 a 5;
- 10 • R_1 es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y SF_5 ; o corresponde a un grupo R_8 ; y cuando p es un número entero que varía de 2 a 5, cada R_1 puede ser igual o diferente;
- R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 15 • n es 3, 4, 5 ó 6;
- R_3 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y $NR'R''$; o R_3 es un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dichos grupos fenilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo 20 C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y SF_5 ;
- R_4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y $NR'R''$; o R_4 es un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dichos grupos fenilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo 25 C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y SF_5 ;
- R_5 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y $NR'R''$; o R_5 es un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dichos grupos fenilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo 30 C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y SF_5 ;
- R_6 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y $NR'R''$; o R_6 es un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dichos grupos fenilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo 35 C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} y SF_5 ;
- 40 • R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;
- R_8 es un resto seleccionado del grupo que consiste en: isoxazolilo, $-CH_2-N$ -pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo R_8 está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanofilo C_{1-4} ; 45
- R' es H, alquilo C_{1-4} o alcanofilo C_{1-4} ;
- R'' se define como R' ;
- 50 • R' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno de interconexión pueden formar un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros;

en la que al menos uno de R_3 , R_4 , R_6 y R_5 es hidrógeno; y en la que sólo un grupo R_2 puede ser diferente de hidrógeno.

Debido a la presencia del ciclopropano condensado, se cree que los compuestos de fórmula (I) tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (los dos grupos unidos al sistema de anillo bicíclico están en el mismo lado de este sistema de anillo bicíclico).

ES 2 361 201 T3

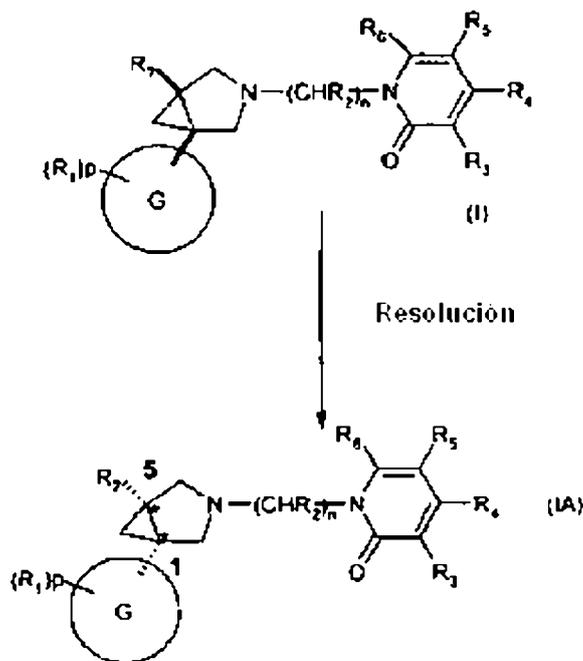
En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)' que se corresponden con los compuestos de fórmula (I), o sales de éstos, que tienen disposición "cis", representados destacando en **negrita** los enlaces



en la que G, p, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), o una sal de éste.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I)' poseen al menos dos centros quirales, concretamente 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 demuestren actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en la presente memoria.

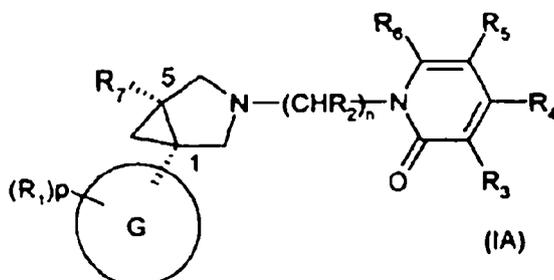
En los compuestos de fórmula (I)' existen al menos dos centros quirales, que se encuentran en la porción ciclopropano, como se representa a continuación (el resaltado en **negrita** de los enlaces indica la configuración "cis"); por medio de la resolución óptica de una mezcla que contiene los dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales del ciclopropano, pueden obtenerse los estereoisómeros individuales de compuestos de fórmula (I)' como se muestra en el esquema siguiente:



La configuración absoluta del centro quiral en la posición denominadas 1 y 5 puede asignarse usando la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basada en las prioridades de los grupos.

ES 2 361 201 T3

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IA) que se corresponden con los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración mostrada en la figura siguiente en los centros quirales de las posiciones denominadas 1 y 5:



20

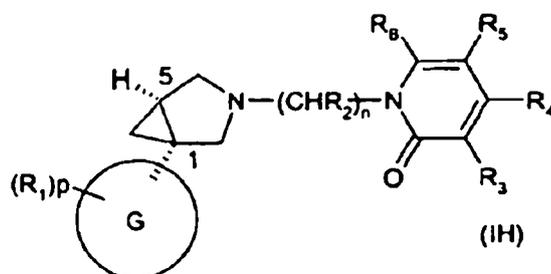
en la que G, p, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), o una sal de éste.

25

Se pretende en el contexto de la presente invención que los isómeros estereoquímicos de fórmula (IA) enriquecidos en una configuración en los centros denominados 1 y 5, se correspondan en una realización al menos con 90% de e.e. (exceso enantiomérico). En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 95% de e.e. En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 99% de e.e.

30

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



50

en la que G, A, p, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I) y R₇ es hidrógeno, o una sal de éste.

55

Puede generarse una nomenclatura diferente para la configuración absoluta asignada al centro quiral denominado 1 [(1R) o (1S)] mediante los diferentes significados para el grupo G.

Por ejemplo, cuando el grupo G es un grupo fenilo, la nomenclatura de la configuración absoluta para los compuestos de fórmula (IH) es (1S,5R).

60

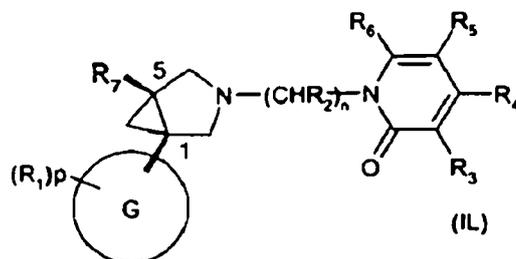
Se pretende en el contexto de la presente invención que los isómeros estereoquímicos enriquecidos en configuración (1S,5R) o (1R,5R) de fórmula (IH) se corresponden en una realización al menos con 90% de e.e. (exceso enantiomérico). En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 95% de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

65

En otra realización de la presente invención, se proporcionan isómeros estereoquímicos enriquecidos en configuración (1R,5S).

ES 2 361 201 T3

En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (II) que se corresponden con isómeros estereoquímicos de compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración mostrada en la figura siguiente en los centros quirales de las posiciones denominadas 1 y 5:



en la que G, A, p, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido anteriormente para compuestos de fórmula (I), o una sal de éste.

El término “alquilo C₁₋₄”, tal y como se usa en la presente memoria, como un grupo o como parte del grupo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; los ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo.

El término “grupo cicloalquilo C₃₋₇”, tal y como se usa en la presente memoria, significa un anillo de hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; mientras que los cicloalquilos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares.

El término “grupo alcoxi C₁₋₄”, tal y como se usa en la presente memoria, puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y similares.

El término “grupo alcanóilo C₁₋₄”, tal y como se usa en la presente memoria, puede ser un grupo alcanóilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo acetilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo o t-butilcarbonilo y similares.

El término “halógeno”, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo C₁₋₄” tal y como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se sustituye por halógeno, tales como por ejemplo, un grupo trifluorometilo y similares.

El término “grupo haloalcoxi C₁₋₄” tal y como se usa en la presente memoria puede ser un grupo alcoxi C₁₋₄ tal y como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un halógeno, preferentemente flúor, tal como OCHF₂ o OCF₃. El término “arilo”, tal y como se usa en la presente memoria, significa un resto carbocíclico aromático, tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término “heteroarilo monocíclico de 5,6 miembros”, tal y como se usa en la presente memoria, significa un anillo heterociclo monocíclico, aromático, de 5 ó 6 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono.

Los grupos heteroarilo monocíclicos de 5-6 miembros representativos incluyen (pero no están limitados a): furilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, oxazolilo, isooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo.

El término “heteroarilo bicíclico de 8,11 miembros”, tal y como se usa en la presente memoria, significa un anillo heterociclilo, bicíclico, aromático, de 8 a 11 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono.

Los grupos heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros representativos incluyen (pero no están limitados a): benzo-furanilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo y ftalazinilo.

El término heterociclo de 5-14 miembros significa un anillo heterociclo, monocíclico de 5 a 7 miembros o policíclico de 7 a 14 miembros, que está saturado, insaturado o es aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y

ES 2 361 201 T3

azufre pueden estar oxidados opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores está condensado a un anillo de benceno, así como anillos heterocíclicos tricíclicos (y superiores). El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen los heteroarilos que se han definido anteriormente. De esta manera, además de los heteroarilos aromáticos indicados anteriormente, los heterociclos también incluyen (pero no están limitados a) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamailo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

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

Tal y 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 una base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos originales. Dichas sales tienen que tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. Adecuadamente, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluensulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletildiamina, 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 fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

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

En una realización, R₂ es hidrógeno. En otra realización R₂ es alquilo C₁₋₄ (p. ej. metilo).

35 En una realización R₃ puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanofilo C₁₋₄ o halógeno.

En una realización R₄ puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanofilo C₁₋₄ o halógeno.

40 En una realización R₅ puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanofilo C₁₋₄ o halógeno.

En una realización R₆ puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanofilo C₁₋₄ o halógeno.

45 En una realización, R₇ es hidrógeno o metilo.

En una realización, R₈ es un grupo seleccionado de: isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 2-tiazolilo que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₂ (p. ej. metilo), haloalquilo C₁₋₂ (p. ej. trifluorometilo), alcoxi C₁₋₂ (p. ej. metoxi), alcanofilo C₁₋₃ (p. ej. acetilo).

En una realización, p es 0, 1 ó 2.

55 En otra realización p es 1.

En una realización, n es 3 ó 4.

En una realización, n es 3. En otra realización, n es 4.

60 En otra realización, R₁ es trifluorometilo.

En otra realización, R₂ es hidrógeno.

65 En otra realización, R₃ y R₄ son hidrógeno o metilo.

En una realización, R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, alcoxi C₁₋₄ o un grupo heteroarilo de 5, 6 miembros sustituido opcionalmente.

ES 2 361 201 T3

En otra realización, R_3 es hidrógeno, metilo, piridilo sustituido opcionalmente, pirimidilo sustituido opcionalmente, metoxi o ciano.

En una realización, R_4 es hidrógeno o metilo.

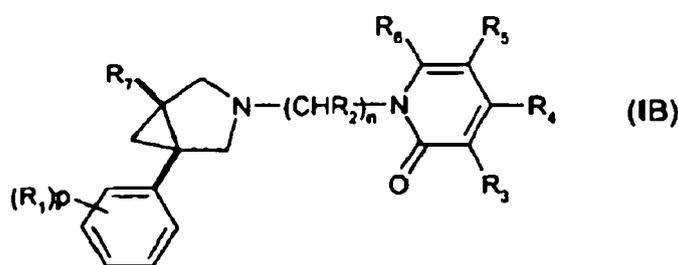
En otra realización, R_5 y R_6 son hidrógeno.

En otra realización, R_7 es hidrógeno:

En otra realización, R_8 es isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo.

En una realización, G es un grupo fenilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IB) o una sal de éste, en el que R_1 , p, n, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se han definido para la fórmula (I):



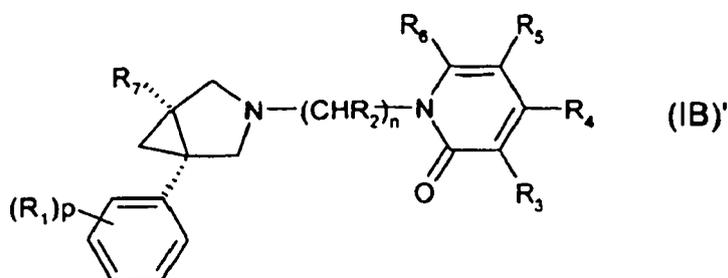
En la Fórmula (IB), en una realización, n puede ser 3 ó 4, p es 1, R_1 es trifluorometilo, R_2 es hidrógeno, R_3 y R_4 pueden ser hidrógeno o metilo, R_5 y R_6 son hidrógeno y R_7 es hidrógeno.

En la Fórmula (IB), en otra realización, n puede ser 3 ó 4, p es 1, R_1 es trifluorometilo, R_2 es hidrógeno, R_3 puede ser hidrógeno, metilo, piridilo sustituido opcionalmente, pirimidilo sustituido opcionalmente, metoxi o ciano, R_4 puede ser hidrógeno o metilo, R_5 y R_6 son hidrógeno y R_7 es hidrógeno.

La configuración absoluta de los compuestos de la presente invención puede asignarse según el método descrito en la Publicación Internacional PCT WO2005/080382.

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

En una realización, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IB)' o una sal de éste, en el que R_1 , p, n, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se han definido para la fórmula (I):



En la Fórmula (IB)', en una realización, n puede ser 3 ó 4, p es 1, R_1 es trifluorometilo, R_2 es hidrógeno, R_3 y R_4 pueden ser hidrógeno o metilo, R_5 y R_6 son hidrógeno y R_7 es hidrógeno.

En la Fórmula (IB)', en otra realización, n puede ser 3 ó 4, p es 1, R_1 es trifluorometilo, R_2 es hidrógeno, R_3 puede ser hidrógeno, metilo, piridilo sustituido opcionalmente, pirimidilo sustituido opcionalmente, metoxi o ciano, R_4 puede ser hidrógeno o metilo, R_5 y R_6 son hidrógeno y R_7 es hidrógeno.

ES 2 361 201 T3

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.

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

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

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

20 En lo sucesivo, los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en los procesos químicos) se refieren como "compuestos de la invención".

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

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

40 Los compuestos de la presente invención y sales no farmacéuticamente aceptables de éstos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y el isótopo ^{125}I es particularmente útil en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotones únicos), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención y sales no farmacéuticamente aceptables de éstos pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

55 Ciertos grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos los racematos, enantiómeros, tautómeros y mezclas de éstos. 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.

Los compuestos de ejemplo de la invención incluyen:

65 3-metil-1-(4-{(1S,SR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

4-metil-1-(4-{(1S,SR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

ES 2 361 201 T3

Los ejemplos adicionales de la invención incluyen:

6'-metil-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;

2'-fluoro-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,4'-bipiridin-2(1H)-ona;

2'-fluoro-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;

6'-fluoro-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;

3-(5-pirimidinil)-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

3-(metiloxi)-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

2-oxo-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo;

3-metil-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

4-metil-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en sales hidrocloreuro de los compuestos que se indican a continuación:

6'-metil-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;

2'-fluoro-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,4'-bipiridin-2(1H)-ona;

2'-fluoro-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;

6'-fluoro-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;

3-(5-pirimidinil)-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

3-(metiloxi)-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

2-oxo-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo;

3-metil-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

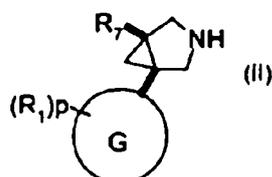
4-metil-1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona;

3-metil-1-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2(1H)-piridinona.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse siguiendo algunos de los procedimientos descritos en la Publicación Internacional PCT WO2005/080382.

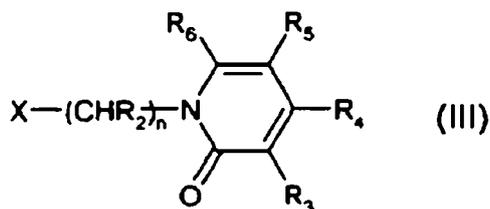
La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)' o una sal de éste como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas de:

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



ES 2 361 201 T3

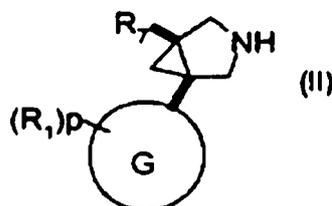
en la que R_1 , R_7 y p son como se han definido para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):



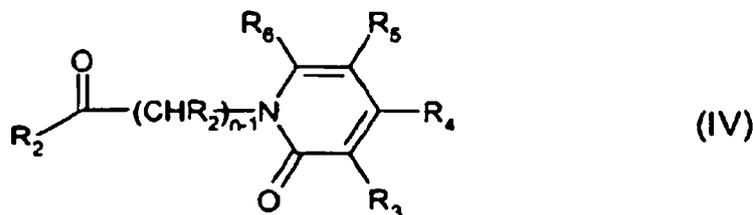
en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son como se han definido para la fórmula (I) y X es un grupo saliente,

o

b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), como se ha definido anteriormente:



con un compuesto de fórmula (IV)



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y n son como se han definido para la fórmula (I); y a continuación opcionalmente para el proceso (a) o el proceso (b):

(i) eliminar cualquier grupo o grupos protectores; y/o

(ii) formar una sal; y/o

(iii) convertir un compuesto de fórmula (I)' o una sal de éste en otro compuesto de fórmula (I)' o una sal de éste.

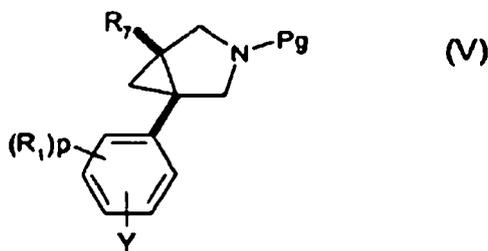
55 El proceso (a) puede realizarse usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria. El grupo saliente X puede ser halógeno tal como cloro. De manera alternativa, X puede ser un grupo sulfonilo tal como alquil C_{1-4} -sulfonilo (p. ej., metanosulfonilo), alquil C_{1-4} sulfonilo o haloalquil C_{1-4} sulfonilo (p. ej., trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo, en el que el grupo arilo es fenilo sustituido opcionalmente, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente o un grupo bicíclico sustituido opcionalmente, por ejemplo, fenilo sustituido opcionalmente, en el que en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C_{1-2} ; por ejemplo para-toluenosulfonilo. Cuando X es un halógeno, la reacción puede realizarse usando una base tal como carbonato de potasio en presencia de una fuente de yoduro, tal como yoduro de sodio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura adecuada, p. ej. 60°C .

65 El proceso (b) puede realizarse usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria por medio de aminación reductora. Por ejemplo, cuando, para los compuestos de fórmula (IV) R_2 es hidrógeno, la reacción puede realizarse usando triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como 1,2 dicloroetano a 0°C .

ES 2 361 201 T3

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (Ia), es decir un compuesto de fórmula (I)' en la que p es 1 ó 2 y un grupo R₁ es un grupo R₆, que comprende las etapas siguientes:

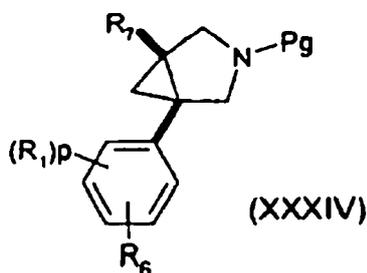
5 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



20 en la que R₁ y R₇ son como se han definido para la fórmula (I), Pg es un grupo protector de amina adecuado, tal como por ejemplo un grupo terc-butoxicarbonilo, p es 0 ó 1 e Y es halógeno, un grupo perfluoroalquilsulfoniloxi (p. ej. trifluorometilsulfoniloxi), o Y es un grupo M seleccionado entre un derivado de boro (p. ej. una función ácido borónico B(OH)₂) o una función metal tal como trialkilestannilo (p. ej. SnBu₃), haluro de cinc o haluro de magnesio; con un compuesto de fórmula R₆-Y₁, en la que R₆ es un grupo isoxazolilo, tienilo, tiazolilo o piridilo sustituido opcionalmente,

25 Y₁ es halógeno cuando Y es un grupo M; o, cuando Y es halógeno o un grupo perfluoroalquilsulfoniloxi, Y₁ es un grupo M como se ha definido anteriormente o hidrógeno que puede estar activado con una base adecuada (p. ej. Cs₂CO₃) en presencia de un metal de transición adecuado (p. ej. Pd); "grupo saliente" es como la entiende un químico experto, es decir, un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo, p. ej. en una reacción de tipo S_N2, S_N1 o S_NAr;

30 para formar un compuesto de fórmula (XXXIV)



45 en la que R₁ y R₇ son como se han definido para la fórmula (I), Pg es un grupo protector de amina adecuado, tal como por ejemplo un grupo terc-butoxicarbonilo, p es 0 ó 1 y R₆ es un grupo isoxazolilo, tienilo, tiazolilo o piridilo sustituido opcionalmente;

50 d) eliminar el grupo Pg;

e) hacer reaccionar el producto obtenido con un compuesto de fórmula (III) o (IV), como se ha definido anteriormente, en las condiciones descritas para los procesos a) o b);

y después de esto opcionalmente:

55 (i) eliminar cualquier grupo o grupos protectores; y/o

(ii) formar una sal; y/o

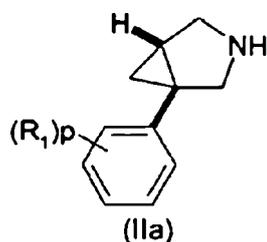
60 (iii) convertir un compuesto de fórmula (Ia) o una sal de éste en otro compuesto de fórmula (Ia) o una sal de éste.

65 La reacción de un compuesto de fórmula (V) con R₁-Y₁ según el proceso (c) puede realizarse en presencia de un metal de transición, p. ej., un catalizador de paladio tal como dicloruro de *bis*-trifenilfosfinapaladio, *tetraquis*-trifenilfosfinapaladio (0) o el complejo formado *in situ* a partir de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Cuando M es una función ácido borónico tal como B(OH)₂, la reacción puede realizarse en condiciones básicas, por ejemplo, usando carbonato de sodio acuoso en un disolvente adecuado, tal

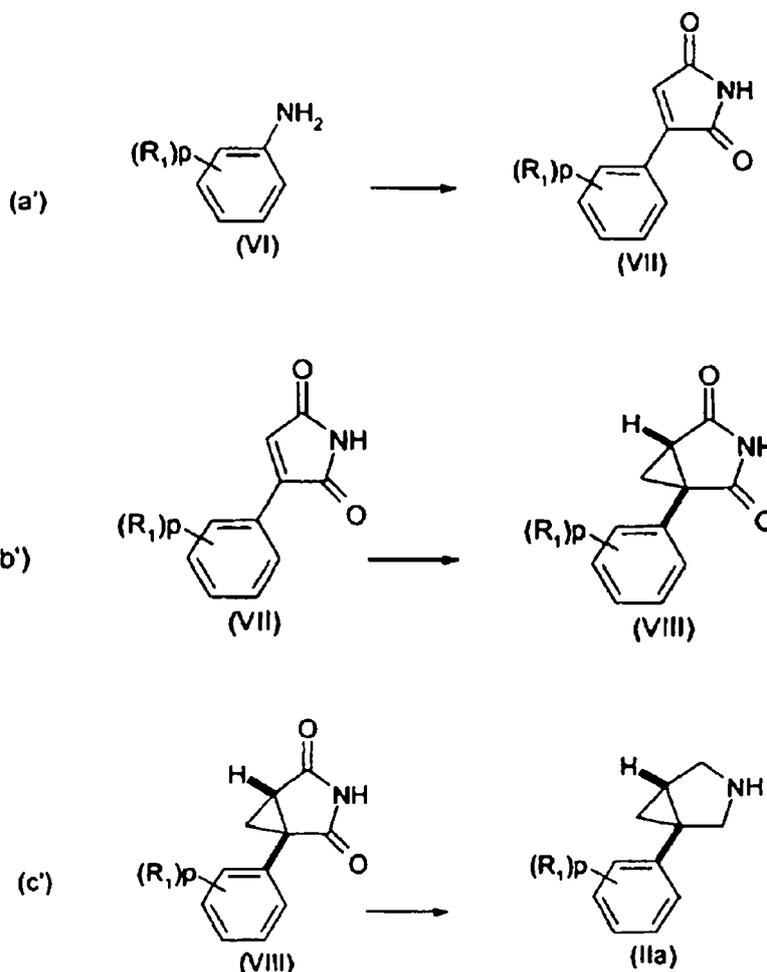
como dioxano. Cuando M es trialquilestannilo, la reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como xileno o dioxano opcionalmente en presencia de LiCl. Cuando M es un haluro de cinc o magnesio, la reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. Cuando M es hidrógeno que puede estar activado con una base adecuada (p. ej. Cs_2CO_3) en presencia de un metal de transición adecuado (p. ej. Pd) la reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como dioxano en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 . El sustituyente Y puede ser halógeno tal como bromo o un grupo sulfonilo, tal como trifluorometilsulfonilo; e Y_1 puede ser un grupo M, tal como hidrógeno que puede estar activado con una base adecuada (p. ej. Cs_2CO_3) en presencia de un metal de transición adecuado (p. ej. Pd).

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica (p. ej. J. Med. Chem. 1981, 24, 481-490 o Publicación Internacional PCT WO2005/080382). La interconversión de grupos R_1 puede realizarse por metodología bien conocida en la técnica (p. ej. desmetilación de un grupo metoxi que produce un grupo hidroxilo usando un reactivo ácido de Lewis adecuado, tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano).

En un aspecto de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (IIa), es decir un compuesto de fórmula general (II) en la que R_7 es hidrógeno y G es un grupo fenilo y R_1 se define como para compuestos de fórmula (I).



El proceso puede realizarse convenientemente también para preparar compuestos de fórmula (IIb), en la que el resto fenilo del compuesto (IIa) se reemplaza por piridina. Este proceso comprende las etapas siguientes:



en el que:

la etapa (a') significa la diazotación de una anilina (VI) seguido de reacción con maleimida para proporcionar 3-arilmaleimida (VII);

la etapa (b') significa la ciclopropanación de (VII) para proporcionar la imida bicíclica (VIII);

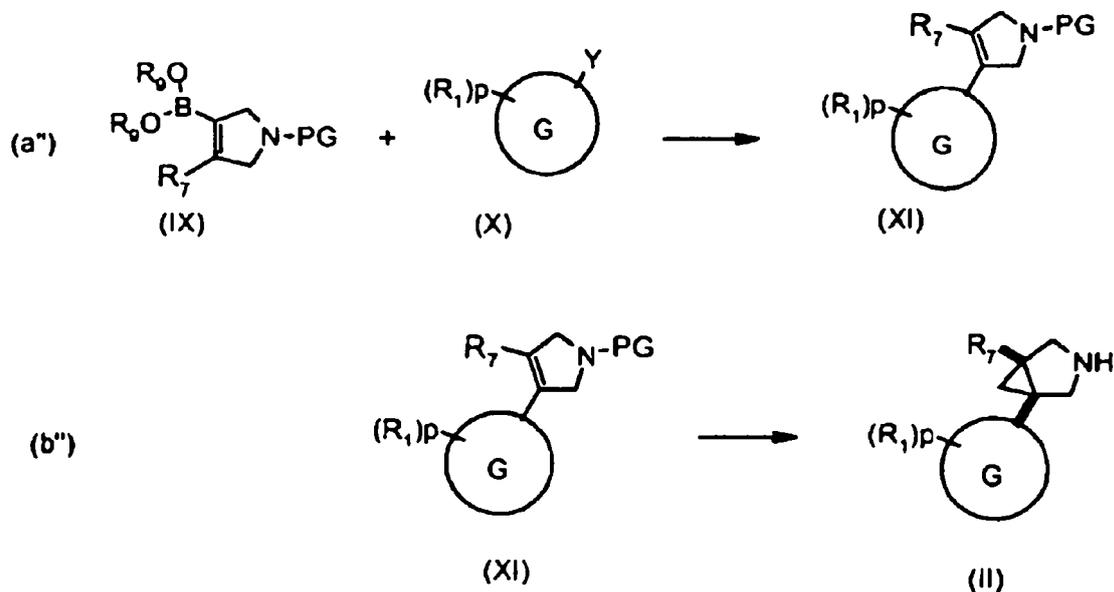
la etapa (c') significa la reducción de la imida (VIII) para proporcionar compuestos de fórmula (IIIa).

La etapa (a') puede efectuarse usando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (p. ej. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2313, describe la formación de arilmaleimidias usando este planteamiento). Alternativamente, en muchos casos esta etapa se realiza adecuadamente aplicando un procedimiento en el que a una mezcla de maleimida, una sal de cobre (II) apropiada tal como CuCl₂ anhidro, y un organonitrato adecuado, tal como nitrito de terc-butilo, en un disolvente compatible, tal como acetonitrilo, se añade lentamente una disolución de un compuesto de fórmula (VI). Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y un tratamiento final adecuado.

La etapa (b') consiste en la adición lenta de una disolución del compuesto de fórmula (VII) purificado, o mezclas que contienen un compuesto de fórmula (VII), disuelto en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido, a una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido y una base adecuada, tal como hidruro de sodio. Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y 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 proceso sintético alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (II). Este proceso comprende las etapas siguientes:



en el que:

R₁, p y G son tal como se han definido para la fórmula (I), R₈O es un grupo alcoxi adecuado, PG es un grupo protector apropiado e Y puede ser halógeno tal como bromo, o un grupo sulfonyloxi tal como trifluorometilsulfonyloxi, y comprende las etapas siguientes:

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

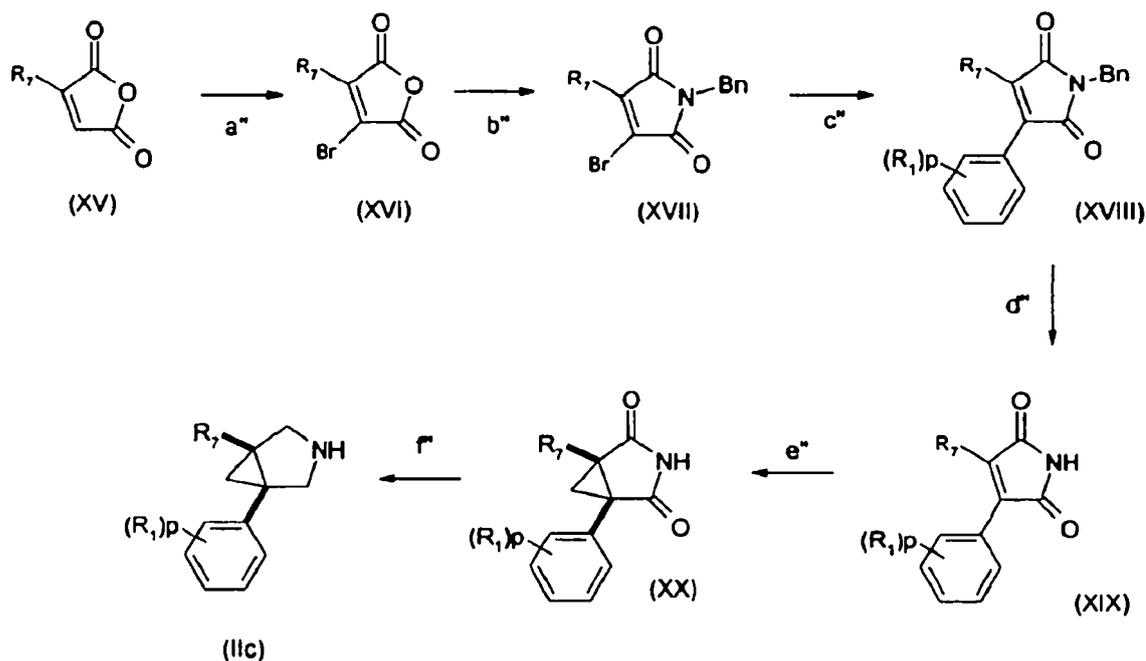
la etapa (b'') significa la ciclopropanación de (XI) seguido, si es apropiado, de desprotección para proporcionar la amina bicíclica (II).

ES 2 361 201 T3

La etapa (a'') puede efectuarse usando métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki, p. ej. usando tetrakis(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. $(R_8O)_2B$ puede ser de manera adecuada 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y PG bencilo, 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 realizada, por ejemplo, usando el reactivo generado a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio y una base adecuada tal como hidruro de sodio. Esto va seguido de una reacción de desprotección.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un proceso sintético para la preparación de compuestos de fórmula (IIc), es decir, compuestos de fórmula general (II) en la que R_7 es alquilo C_{1-2} y G es un grupo fenilo. Este proceso comprende las etapas siguientes:



en el que:

la etapa (a'') significa la bromuración del compuesto (XV) para proporcionar el compuesto (XVI);

la etapa (b'') significa la reacción del compuesto (XVI) con una amina bencílica (propensa a producir la escisión bencílica en condiciones ácidas) para proporcionar la imida (XVII);

la etapa (c'') significa el acoplamiento del compuesto (XVII) con un ácido arilborónico para proporcionar el compuesto (XVIII);

la etapa (d'') significa la eliminación del grupo protector bencílico del compuesto (XVIII) para proporcionar el compuesto (XIX);

la etapa (e'') significa la ciclopropanación de (XIX) para proporcionar la imida bicíclica (XX);

la etapa (f'') significa la reducción de la imida (XX) para proporcionar compuestos de fórmula (IIc).

La etapa (a'') puede efectuarse usando bromo en presencia de $AlCl_3$, y calentando la mezcla a una temperatura elevada, adecuadamente $120^\circ C$.

La etapa (b'') puede realizarse calentando el compuesto (XVI) junto con una amina bencílica apropiada (adecuadamente como 3,4-(dimetoxi)bencilamina ó 2,4-(dimetoxi)bencilamina) en presencia de $AcONa$ y $AcOH$.

ES 2 361 201 T3

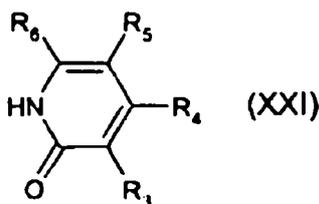
La etapa (c'') puede efectuarse usando métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki, p. ej. usando Pd (PPh₃)₂Cl₂ como fuente de paladio catalítico (0) en presencia de fluoruro de cesio, BnEt₃NCl y un ácido arilborónico genérico en una mezcla apropiada de disolventes, (tal como 1:1 de tolueno/H₂O) a una temperatura adecuada (tal como 90°C).

La etapa (d'') puede realizarse a través de un método apropiado para escisión ácida del grupo protector bencílico, tal como uno de los mencionados en "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Adecuadamente, si el grupo bencílico se representa por 3,4-(dimetoxi)bencilo, la protección puede eliminarse por reacción del compuesto (XVIII) con TFA y anisol en presencia de ácido sulfúrico.

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

La etapa (f'') 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.

Un compuesto de fórmula (III) se puede preparar él mismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXI):



en la que R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se han definido para la fórmula (I)'' con un compuesto de fórmula (XIII):

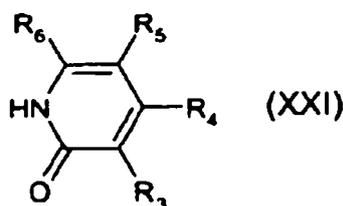


en la que R₂ es como se ha definido para la fórmula (I), X es como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente.

El grupo saliente L puede ser halógeno, tal como cloro. Alternativamente, L puede ser un grupo sulfonilo tal como alquil C₁₋₄ sulfonilo (p. ej. metanosulfonilo), alquil C₁₋₄ sulfonilo o haloalquil C₁₋₄ sulfonilo (p. ej. trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo, en el que el grupo arilo es fenilo sustituido opcionalmente, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente o un grupo bicíclico sustituido opcionalmente, por ejemplo, fenilo sustituido opcionalmente, en el que en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C₁₋₂; por ejemplo para-toluenosulfonilo. Cuando L es un halógeno, la reacción puede realizarse usando una base tal como carbonato de potasio en presencia de una fuente de yoduro, tal como yoduro de sodio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura adecuada, p. ej., 60°C.

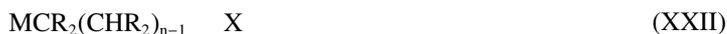
Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse él mismo a través de las etapas siguientes:

f) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXI):



ES 2 361 201 T3

en la que R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se han definido para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XXII)



en la que R_2 se define como para la fórmula (I), X es como se ha definido anteriormente y M es un grupo protector carbonílico apropiado (por ejemplo, dimetilacetal o dioxalano);

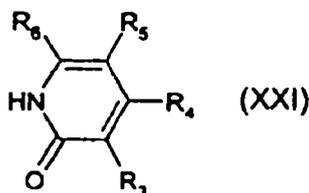
y después

g) escisión del grupo protector.

La escisión del grupo protector puede realizarse en condiciones apropiadas conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, cuando M es dimetilacetal, la escisión puede realizarse por tratamiento con una disolución diluida de ácido clorhídrico en dioxano o metanol con calentamiento suave (p. ej., 60°C).

El compuesto de fórmula (III), como se ha definido anteriormente, puede prepararse a través de las etapas siguientes:

h) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXI), como se ha definido anteriormente:



con un compuesto de fórmula (XXIII)



en la que R_2 se define como para la fórmula (I), X es como se ha definido anteriormente y N es una función alcohólica protegida (por ejemplo: terbutildimetilsililo);

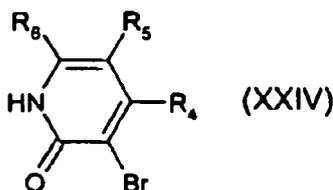
y después

i) escisión del grupo protector en condiciones apropiadas conocidas por el experto en la técnica y posterior oxidación de la función alcohólica libre obtenida para proporcionar un grupo carbonilo.

Por ejemplo, cuando N es un grupo protector terbutildimetilsililo, la escisión puede realizarse por tratamiento con una disolución 1 N de ácido clorhídrico en dioxano a 0°C durante 1 hora. Las condiciones apropiadas para la etapa de oxidación comprenden oxidación mediada por peryodinano de Dess-Martin en THF seco como disolvente a 0°C durante 1 hora.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IIIa), es decir, los compuestos de fórmula (III) en la que R_3 es un heteroarilo de 5,6 miembros, pueden prepararse a través de las etapas siguientes:

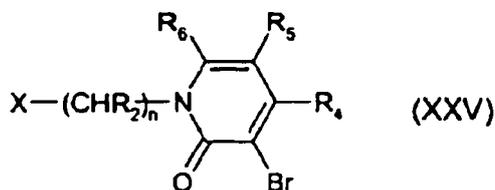
m) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV)



en la que R_4 , R_5 y R_6 son como se han definido para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIII) bajo condiciones de alquilación estándar

y después

n) acoplamiento del producto obtenido de fórmula (XXV), en la que n, R₄, R₅ y R₆ son como se han definido para la fórmula (I) y X es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (XIII),



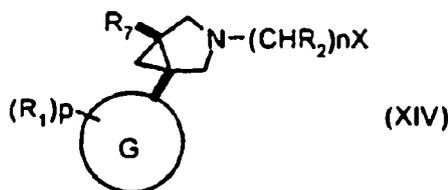
15 con el ácido o éster heteroarilborónico apropiado.

20 La etapa (n) puede realizarse adecuadamente usando un método convencional para el acoplamiento de Suzuki, usando por ejemplo Pd(OAc)₂ como fuente de paladio catalítico (0), en presencia de Na₂CO₃ como base y un ácido heteroarilborónico o éster borónico adecuado en un disolvente apropiado, tal como nPrOH.

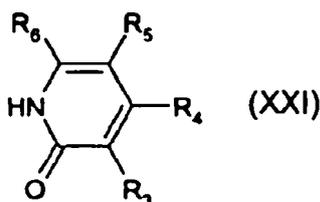
Los compuestos de fórmula (XIII), (XXII) y (XXIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por reacciones conocidas en la bibliografía.

25 Los compuestos de fórmula (XXI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por reacciones conocidas en la bibliografía o a través de los procedimientos que se describen a continuación en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (Ic), es decir, los compuestos de fórmula (I) en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, n, G y p son como se han definido anteriormente y A es un grupo P1, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):



40 en la que R₁, R₂, R₇, G, n y p son como se han definido para la fórmula (I) y X es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (XXI) como se ha definido anteriormente:



50 Un compuesto de fórmula (XIV) en la que R₁, R₇, G y p son como se han definido para la fórmula (I), X es un grupo saliente y R₂ es hidrógeno y n es 3, puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina, con un derivado de propilo que tiene dos grupos salientes preferiblemente de reactividad diferencial en las posiciones 1 y 3, por ejemplo 1-bromo-3-cloropropano.

Las reacciones de interconversión entre compuestos de fórmula (I)' y las sales de éstos pueden realizarse usando métodos muy conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen:

- 60
- (i) convertir uno o más R₁ de alcoxi (p. ej. metoxi) en hidroxilo,
- (ii) convertir uno o más R₁ de hidroxilo en sulfoniloxi, tal como alquilsulfoniloxi o haloalquilsulfoniloxi, p. ej. metanosulfoniloxi o alquilsulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi,
- 65 (iii) convertir uno o más R₁ de halógeno o perfluoroalquilsulfoniloxi en ciano; y opcionalmente después de esto formar una sal de fórmula (I)'.

ES 2 361 201 T3

Cuando se requiere un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de fórmula (I) o sales de éste, éste puede obtenerse, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica o diastereoisomérica correspondiente usando métodos convencionales. De esta manera, por ejemplo, los enantiómeros o diastereoisómeros específicos de los compuestos pueden obtenerse a partir de la mezcla enantiomérica o diastereoisomérica correspondiente usando métodos cromatográficos quirales tales como, por ejemplo, HPLC quiral.

Alternativamente, puede sintetizarse un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de fórmula general (I), o sales de éste, a partir de los intermedios ópticamente activos apropiados usando cualquiera de los procesos generales descritos en la presente memoria.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, muestran afinidad para los receptores de dopamina, en particular el receptor D₃, y se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades que requieren la modulación de dichos receptores, tales como condiciones psicóticas.

También se ha descubierto que muchos de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de éstos tienen mayor afinidad por los receptores de dopamina D₃ que por D₂. Se cree que, en general, el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolépticos) se ejerce por el bloqueo de los receptores D₂; sin embargo, también se cree que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales (“eps”) indeseables, asociados con muchos agentes neurolépticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor D₃ de dopamina recientemente caracterizado, puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin eps 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 fórmula (I) o sales de éstos que tienen una afinidad mayor (p. ej., ≥ 10 veces ó ≥ 100 veces) por el receptor de dopamina D₃ que por el receptor de dopamina D₂ (dicha afinidad puede medirse usando la metodología estándar- véase la presente memoria).

Los compuestos de la invención pueden usarse adecuadamente 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, 1997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras condiciones que pueden tratarse por los compuestos incluyen trastornos relacionados con sustancias, trastornos discínéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo incluyendo trastornos de la memoria tales como enfermedad de Alzheimer, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, amnesia, agresión, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica, p. ej. IBS.

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

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de la eyaculación precoz.

Los términos que describen las indicaciones usadas 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 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.

El término “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; Trastorno Psicótico Breve (298.8); Trastorno Psicótico Compartido (297.3); Trastorno Psicótico Debido a una Condición Médica General 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).

El término “trastorno relacionados 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 con 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), Abuso de 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 el Cannabis, tales como la Dependencia de Cannabis (304.30), Abuso de Cannabis (305.20), Intoxicación con Cannabis (292.89), Delirio por Intoxicación con Cannabis, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cannabis y Trastorno Relacionado con el Cannabis 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), Abuso de 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), Abuso de 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 Dependencia de Nicotina (305.1), Abstinencia de la Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con la Nicotina Sin Especificar 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 Semejantes a Fenciclidina) tales como Dependencia de la Fenciclidina (304.60), Abuso de la Fenciclidina (305.90), Intoxicación con Fenciclidina (292.89), Delirio de Intoxicación con la Fenciclidina, Trastorno Psicótico Inducido por Fenciclidina, Trastorno del Estado Emocional Inducido por la Fenciclidina, Trastorno de Ansiedad Inducido por la Fenciclidina y Trastornos Relacionado con la Fenciclidina Sin Especificar 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 los 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 Polisustancias tal como Dependencia de Polisustancias (304.80); y otros Trastornos Relacionados con Sustancias (o Desconocidos) tales como Esteroides Anabolizantes, Inhaladores de Nitrato y Óxido Nitroso.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del deterioro cognitivo.

El término “deterioro cognitivo” incluye deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastornos bipolares, depresión, otros trastornos psiquiátricos y condiciones psicóticas asociadas con deterioro cognitivo, p. ej., la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I' para usarse en un método para tratar una condición para la que es beneficiosa la modulación de los receptores de dopamina (especialmente los receptores de dopamina D₃), que comprende administrar a un mamífero (p. ej. a un ser humano) que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

ES 2 361 201 T3

Modulación, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere especialmente a inhibición/antagonismo (que también puede traducirse en agonismo inverso en sistemas de receptores constitutivamente activos).

5 En una realización, la condición es un trastorno relacionado con sustancias, un trastorno psicótico, un trastorno de espectro obsesivo-compulsivo o la eyaculación precoz.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso en terapia.

10 La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una condición en un mamífero para la que es beneficiosa la modulación de receptores de dopamina (especialmente receptores de dopamina D₃).

15 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero para la que es beneficiosa la modulación de receptores de dopamina (especialmente receptores de dopamina D₃).

20 En una realización, los compuestos de la invención se usan en el tratamiento de psicosis tales como esquizofrenia, en el tratamiento de abuso de sustancias, en el tratamiento de trastornos de espectro obsesivo-compulsivo y en el tratamiento de la eyaculación precoz.

También se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición psicótica, abuso de sustancias en un mamífero, trastornos de espectro obsesivo-compulsivo y eyaculación precoz.

25 También se proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una condición psicótica (p. ej. esquizofrenia), abuso de sustancias, trastornos de espectro obsesivo-compulsivo y eyaculación precoz en un mamífero.

También se proporciona un compuesto de la invención para uso como una sustancia terapéutica activa en un mamífero, por ejemplo para uso en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas en la presente memoria.

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

35 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran como una composición farmacéutica estándar. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede utilizar en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas en la presente memoria.

40 El compuesto de la invención puede administrarse por cualquier método conveniente, por ejemplo por administración oral, parenteral (p. ej. intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse según esto.

El compuesto de la invención que es activo cuando se administra por vía oral puede formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y grageas.

45 Una formulación líquida consistirá en general en una suspensión o disolución del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable 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.

50 Una composición en la forma de comprimido se puede preparar usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, usados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

55 Una composición en la forma de una cápsula se puede preparar usando los procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y después cargándolos en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

60 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso estéril o en 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.

65 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

ES 2 361 201 T3

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 de aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

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.

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

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

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

Cada dosificación unitaria para la administración oral contiene por ejemplo de 1 a 250 mg (y para administración parenteral contiene por ejemplo de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la invención calculado como la base libre.

Los compuestos de la invención normalmente se administrarán en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral 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 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 farmacéuticamente aceptable de éste calculada como la base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces por día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

30 *Métodos de ensayo biológicos*

La potencia funcional de los compuestos de esta invención puede medirse por el siguiente ensayo de proximidad de centelleo GTPS (GTPS-SPA). Las células utilizadas en el estudio son células de Ovario de Hámster Chino (CHO).

35 Línea Celular

CHO_D2

CHO_D3

40 Dopamina CHO D₃ (Biocat N° 1060) transducida con proteína G bacmam G0 (Biocat N° 97886).

Todas las etapas se realizan a 4°C. Las membranas celulares se preparan del siguiente modo. Se resuspenden sedimentos celulares en 10 volúmenes de 50 mM HEPES, 1 mM EDTA pH 7,4, usando KOH.

45 Las células se homogeneizan en una mezcladora de vidrio con 2 ráfagas de 15 segundos en 200 ml de tampón (50 mM HEPES, 1 mM leupeptina, 25 µg/ml bacitracina, 1 mM EDTA, 1 mM PMSF, 2 µM Pepstatina A). (Los 2 últimos reactivos se añadieron como disoluciones madre x100 y x 500 recientes respectivamente en etanol). La mezcladora se sumerge en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para permitir que se disipe la espuma. El material después se centrifuga a 500 g durante 20 minutos y el sobrenadante se centrifuga durante 36 minutos a 48.000 g. El sedimento se resuspende en el mismo tampón que se ha indicado anteriormente pero sin PMSF ni Pepstatina A. El material después se hace pasar a través de una aguja de 0,6 mm, se lleva al volumen requerido (normalmente 4 veces el volumen del sedimento celular original), se preparan alícuotas y se almacenan congeladas a -80°C.

55 En el ensayo, la concentración superior final de fármaco de ensayo es 3 µM y se realizan curvas de dilución 1:4 en serie de 11 puntos en DMSO al 100% usando un Biomek FX. Se añade el fármaco de ensayo a 1% (0,5 µL) del volumen de ensayo total (TAV) a una placa de ensayo de 384 pocillos de polipropileno Greiner blanca sólida. Se añade 50%TAV (25 µL) de membranas preacopladas (durante 60 mins a RT), 5 µg/pocillo, y lechos de Poliestireno con Aglutinina de Gérmen de Trigo para Ensayo de Centelleo por Proximidad (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en 20 mM HEPES (pH. 7,4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂), 60 µg/mL saponina y 30µM GDP. La tercera adición es una adición de 20% del TAV (10 µL) de tampón (formato de agonista) o una concentración de ensayo final CE80 de agonista, Quinelorano, preparado en tampón de ensayo (formato de antagonista). El ensayo se empieza mediante la adición de 29% TAV (15 µL) de GTP[35S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1.160 Ci/mmol, Amersham). Después de 65 todas las adiciones, las placas de ensayo se centrifugan durante 1 minuto a 1.000 rpm. La mezcla de ensayo final (45,5 µL) se incuba a temperatura ambiente para equilibrar durante 3-6 horas antes de realizar la lectura en un aparato de imágenes de luminiscencia ViewLux™ (filtro 613/55), 5 min/placa.

ES 2 361 201 T3

El efecto del fármaco de ensayo sobre el valor basal genera valores de fpKi del fármaco de ensayo que se calculan a partir de la CI_{50} generada por el experimento de “formato de antagonista”, usando la ecuación de Cheng y Prusoff: $fKi = CI_{50}/1+([A]/CE_{50})$ 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 $-\log fKi$.

5

Se estima que los resultados de pKi tienen una precisión únicamente de aproximadamente 0,3-0,5.

En el contexto de la presente invención, se usa el pKi funcional (fpKi, correspondiente al logaritmo negativo de fKi) en lugar de Ki funcional (fKi) y los compuestos de fórmula (I) y las sales de éstos típicamente muestran un valor de fpKi para los receptores D3 comprendido entre aproximadamente 7,0 y 8,5.

10

A continuación se proporciona aquí una lista de ejemplos que muestra al menos una selectividad 20 veces mayor para los receptores D3 con respecto a los receptores D2: E1, E2, E3, E4.

15

A continuación se proporciona aquí una lista de ejemplos que no mostraron ninguna actividad en el ensayo GTPS-SPA de D2 hasta la mayor concentración ensayada ($3 \mu M$) y, por lo tanto, se consideran selectivos para los receptores D3 con respecto a los receptores D2: E8 y E9.

20 Ejemplos

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

En los procedimientos que se muestran a continuación, después de cada material de partida, típicamente se hace referencia por número a una Preparación o Ejemplo. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.

25

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento “similar”, como apreciarán los expertos en la técnica, dicho procedimiento puede implicar una variación mínima, por ejemplo la temperatura de la reacción, la cantidad de reactivo/disolvente, el tiempo de reacción, las condiciones de tratamiento, o las condiciones de purificación cromatográfica.

30

Los compuestos pueden nombrarse usando software de nombrado químico ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá) o ISIS/Draw 2.5 SR 2 Autonom (MDL Information System, Inc)

35

Todas las temperaturas están indicadas en °C.

Típicamente, los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN) pueden registrarse en instrumentos Varian a 300, 400 ó 500 MHz, o en un instrumento Bruker a 300 y 400 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de disgregación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; b, ancho. Los espectros de RMN pueden registrarse a temperaturas que varían de 25 a 90°C. Cuando se detectó más de un conformero, se indican los desplazamientos químicos para el más abundante.

40

Típicamente, los espectros de masas (MS) pueden recogerse en un Espectrómetro de Masas de triple cuadrupolo 4 II (Micromass UK) o en un Espectrómetro de Masas Agilent MSD 1100, que funciona en modo de ionización ES (+) y ES (-) o en un Espectrómetro de Masas Agilent LC/MSD 1100, que funciona en modo de ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series. En los espectros de masas sólo se presenta un pico en el grupo de iones moleculares.

50

Para reacciones que implican irradiación de microondas, puede usarse Personal Chemistry Emrys™ Optimizer o Biotage Initiator 60.

55

La cromatografía flash en gel de sílice puede realizarse en gel de sílice de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o en cartuchos preempaquetados Varian Mega Be-Si o en cartuchos de sílice Biotage preempaquetados.

En una serie de preparaciones, la purificación puede realizarse usando sistemas de cromatografía flash manual Biotage (Flash+) o de cromatografía flash automática (Horizon). Todos estos instrumentos funcionan con cartuchos Biotage Silica.

60

Pueden medirse las rotaciones ópticas usando un polarímetro (Perkin Elmer Modelo 241) que opera a 589 nm (fuente de Sodio). Las mediciones se hacen usando una microcelda de 1 decímetro termostatazada a 23°C. Las concentraciones son típicamente 10 mg/ml ($c = 0,01$). Para las asignaciones iniciales de OR, puede usarse el Programa Dalton Quantum Chemistry.

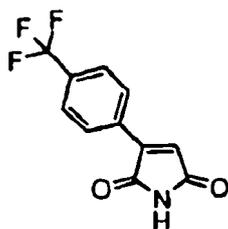
65

ES 2 361 201 T3

La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: EtOAc = acetato de etilo, Et₂O = éter dietílico, THF = tetrahidrofurano, Tlc se refiere a cromatografía en capa fina en placas de sílice y desecado se refiere a una disolución desecada sobre sulfato de sodio anhidro, r.t. (RT) se refiere a temperatura ambiente, Rt = tiempo de retención, DMSO = dimetilsulfóxido; DMF = N,N'-dimetilformamida, DCM = diclorometano, TEA = trietilamina, Cartucho SPE = Cartucho de Extracción en Fase Sólida; Cartucho SCX = Cartucho de Intercambio Catiónico Fuerte.

Preparación 1

3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (Prep1)

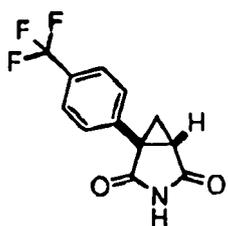


Una mezcla de ácido clorhídrico (al 37% en agua, 285 mL) y agua (190 mL) se añadió a 4-(trifluorometil)anilina (150 g, 116 mL) a temperatura ambiente con agitación vigorosa y el precipitado formado se dejó en agitación durante 30 minutos más. La temperatura se redujo a 0°C y a la suspensión agitada se le añadió gota a gota nitrito de sodio (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 se ajustó el pH de la disolución a 3-3,5 añadiendo acetato de sodio. 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 toda la noche a temperatura ambiente. La acetona se retiró en vacío y el resto se filtró y se secó toda la noche en vacío para proporcionar el compuesto del título (155 g) como un sólido pardo claro.

MS (*m/z*): 242,2 [MH]⁺.

Preparación 2

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Prep2)



Se añadió en pequeñas porciones hidróxido de sodio molido (40 g) a una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (219 g) en DMSO (anhidro, 2 L). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió gota a gota 3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (Prep1, 120 g) disuelta en DMSO (anhidro, 0,5 L) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, la temperatura se redujo a 0°C y se añadió lentamente NH₄Cl acuoso saturado (2 L), seguido de Et₂O (1 L). Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo repetidamente con Et₂O (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución salina concentrada (2 x 1 L) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido pardo claro que se suspendió en 1 L de diclorometano y 1 L de ciclohexano. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (116 g) como un sólido blanco.

MS (*m/z*): 256,1 [MH]⁺.

ES 2 361 201 T3

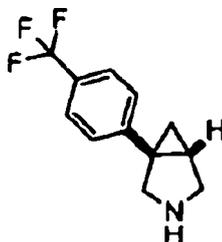
Preparación 3

(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep3)

5

10

15



20

25

Se cargó borano (1 M en tetrahidrofurano, 1,4 L) en un reactor de 5 L bajo N₂ y se enfrió a 0°C. Después se añadió gota a gota (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Prep2, 101 g) disuelto en THF anhidro (1 L) con agitación vigorosa por lo que se mantuvo la temperatura constantemente por debajo de 5°C, y se vigiló el desprendimiento de gas. Al final de la adición, la mezcla resultante se dejó con agitación a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente toda la noche. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron cuidadosamente metanol (200 mL) seguido de una disolución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (0,8 L) controlando el desprendimiento de gas. Después, el THF se eliminó en vacío, el resto se enfrió a 0°C y se añadió una disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio hasta que se alcanzó un valor de pH de 9-10. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 1 L). La eliminación del disolvente en vacío proporcionó el compuesto del título (140 g) como un aceite incoloro.

MS (*m/z*): 228,1 [MH]⁺.

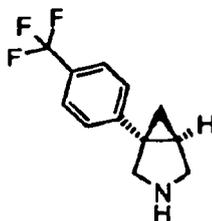
30

Preparación 4

(1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep4)

35

40



45

50

55

Se añadió en porciones ácido (S)-(+)-mandélico (94 g) a una disolución agitada de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep3, 140 g) en 1,4 L de THF. 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 en vacío. Este material se recrystalizó 4 veces en THF (10 volúmenes) para proporcionar 32,5 g de un sólido blanco. Después, este material se suspendió en hidróxido de sodio (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 disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (3 x 200 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente en vacío proporcionó el compuesto del título (19 g) como un sólido blanco. La configuración absoluta de los isómeros ópticos se asignó tal y como se describe en el documento de Publicación Internacional PCT WO2005/080382. 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

60

Columna: chiralcel OD 10 um, 250 x 4,6 mm

Fase móvil: A: n-hexano; B: Isopropanol + Isopropilamina al 0,1%

65

Gradiente: 2% de B isocrático

Caudal: 1 mL/min

ES 2 361 201 T3

Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm.

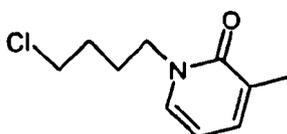
Duración del análisis 25 min

tiempo de retención (min)	de	% a/a
16,5	0,4	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
21,7	99,6	compuesto del título

Rotación Óptica Específica: $[\alpha]_D = -10^\circ$ (CDCl₃, T = 20°C, c ≈ 0,004 g/0,8 mL).

Preparación 5

1-(4-clorobutil)-3-metil-2(1H)-piridinona (Prep5)

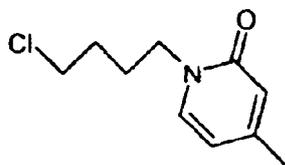


A una disolución de 3-metil-2(1H)-piridinona (comercial aldrich) (200 mg, 1,85 mmoles), en DMF seco (5 mL), se añadieron K₂CO₃ (0,51 g) y 1-bromo-3-clorobutano (0,32 mL) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 5 horas. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el resto se diluyó con acetato de etilo y se lavó una vez con agua y una vez con disolución salina concentrada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc 8:2 para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,24 g).

MS (m/z): 200 [MH]⁺.

Preparación 6

1-(4-clorobutil)-4-metil-2(1H)-piridinona (Prep6)



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46% usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en la Prep5 empezando a partir de 4-metil-2(1H)-piridinona (comercial aldrich) (200 mg, 1,85 mmoles). MS (ES) 200 m/z: [MH]⁺; C₁₀H₁₄ClNO requiere 199,68.

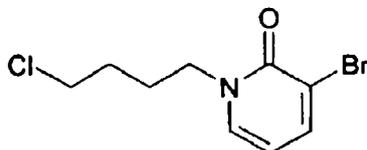
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,14 (d, 1 H) 6,38 (dd, 1 H) 6,01 (dd, 1 H) 3,95 (t, 2 H) 3,58 (t, 2 H) 2,16-2,21 (m, 3 H) 1,78-1,96 (m, 4 H).

ES 2 361 201 T3

Preparación 7

3-bromo-1-(4-clorobutil)-2(1H)-piridinona (P7)

5



10

15 A una disolución de 3-bromo-2(1H)-piridinona (fuente comercial: Alfa Aesar) (5 g, 28,7 mmoles) en DMF (130 mL) se añadió K_2CO_3 (4,8 g, 34,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (3,3 ml, 28,7 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el DMF, se añadió agua al producto crudo y las capas orgánicas se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (de 0 a 5%) para rendir el compuesto del título (4,82 g, 63%).

20

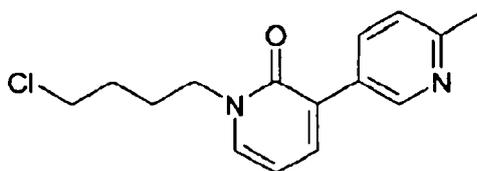
1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,73 (d, 1 H) 7,29 (dd, 1 H) 6,10 (t, 1 H) 4,04 (t, 2H) 3,58 (t, 2H) 1,90-2,01 (m, 2H) 1,79-1,89 (m, 2H).

25

Preparación 8

1-(4-clorobutil)-6'-metil-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona (Prep8)

30



35

40 Se añadió 3-bromo-1-(4-clorobutil)-2(1H)-piridinona (400 mg, 1,51 mmoles y después 627 mg, 4,54 mmoles) a una disolución de ácido (6-metil-3-piridinil)borónico (lista de productos comercial Synchem OHG) (311 mg, 2,27 mmoles) en dioxano (5 K_2CO_3 mL). La mezcla se desgaseó burbujeando N_2 durante 10' y se añadieron trifenilfosfina (120 mg, 0,45 mmoles) y acetato de paladio (II) (34 mg, 0,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron más ácido (6-metil-3-piridinil)borónico (lista de productos Synchem OHG) (60 mg, 0,43 mmoles), trifenilfosfina (78 mg, 0,3 mmoles) y acetato de paladio (II) (22 mg, 0,1 mmoles) y la reacción se agitó durante 4 horas adicionales a 80°C. La reacción se enfrió y se concentró eliminando el disolvente bajo presión reducida. Se añadió agua al producto crudo y las capas orgánicas se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (de 0 a 5%) para rendir el compuesto del título (280 mg, 67%).

50

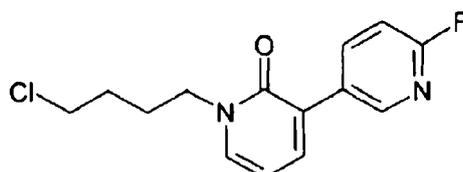
1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,64 (br, s., 1 H) 7,99-8,06 (m, 1 H) 7,59-7,69 (m, 1 H) 7,23-7,33 (m, 1 H) 7,11-7,20 (m, 1 H) 6,20-6,34 (m, 1 H) 3,94-4,07 (m, 2 H) 3,49-3,60 (m, 2 H) 2,5 (s, 3 H) 1,71-2,02 (m, 4 H).

55

Preparación 9

1-(4-clorobutil)-6'-fluoro-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona (Prep9)

60



65

ES 2 361 201 T3

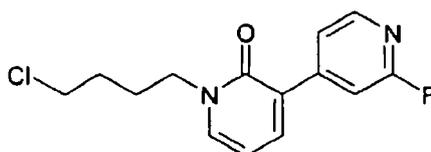
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82% usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en la Prep8 empezando a partir de 3-bromo-1-(4-clorobutil)-2(1H)-piridinona (Prep7) (400 mg, 1,51 mmoles), ácido (6-fluoro-3-piridinil)borónico (comercial Alfa Aesar) (426 mg, 3,02 mmoles), K_2CO_3 (627 mg, 4,54 mmoles), trifetilfosfina (200 mg, 0,75 mmoles) y acetato de paladio (II) (68 mg, 0,30 mmoles) disuelto en dioxano (5 mL).

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,40 (d, 1 H) 8,22-8,28 (m, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 6,30 (t, 1 H) 4,04 (t, 2 H) 3,57 (t, 2 H) 1,90-2,01 (m, 2 H) 1,79-1,90 (m, 2 H).

10 Preparación 10

1-(4-clorobutil)-2'-fluoro-3,4'-bipiridin-2(1H)-ona (Prep10)

15



20

25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53% usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en la Prep8 empezando a partir de 3-bromo-1-(4-clorobutil)-2(1H)-piridinona (Prep7) (400 mg, 1,51 mmoles), ácido (6-fluoro-3-piridinil)borónico (lista de productos comercial Synchem OHG) (426 mg, 3,02 mmoles), K_2CO_3 (627 mg, 4,54 mmoles), trifetilfosfina (200 mg, 0,75 mmoles) y acetato de paladio (II) (68 mg, 0,30 mmoles) disuelto en dioxano (5 mL).

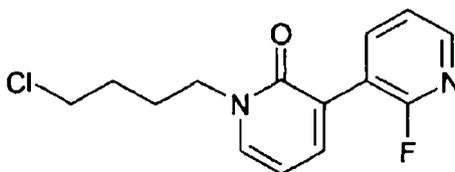
30 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,15 (d, 1 H) 7,60 (dd, 1 H) 7,49 (dt, 1 H) 7,41 (dd, 1 H) 7,34-7,38 (m, 1 H) 6,29 (t, 1 H) 4,01 (t, 2 H) 3,53 (t, 2 H) 1,86-1,97 (m, 2 H) 1,75-1,85 (m, 2 H).

35 Preparación 11

35

1-(4-clorobutil)-2'-fluoro-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona (Prep11)

40



45

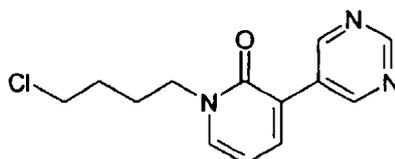
50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 79% usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en la Prep8 empezando a partir de 3-bromo-1-(4-clorobutil)-2(1H)-piridinona (Prep7) (400 mg, 1,51 mmoles), ácido (6-fluoro-3-piridinil)borónico (comercial Alfa Aesar) (426 mg, 3,02 mmoles), K_2CO_3 (627 mg, 4,54 mmoles), trifetilfosfina (200 mg, 0,75 mmoles) y acetato de paladio (II) (68 mg, 0,30 mmoles) disuelto en dioxano (5 mL).

55 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,07-8,19 (m, 2 H) 7,54-7,61 (m, 1 H) 7,35-7,40 (m, 1 H) 7,20-7,27 (m, 1 H) 6,30 (t, 1 H) 4,04 (t, 2 H) 3,58 (t, 2 H) 1,92-2,04 (m, 2 H) 1,78-1,91 (m, 2 H).

60 Preparación 12

1-(4-clorobutil)-3-(5-pirimidinil)-2(1H)-piridinona (Prep12)

60



65

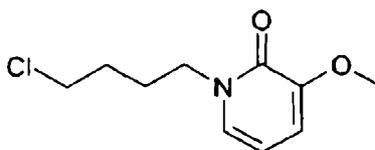
ES 2 361 201 T3

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51% usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en la Prep8 empezando a partir de 3-bromo-1-(4-clorobutil)2(1H)-piridinona (Prep7) (400 mg, 1,51 mmoles), ácido (6-fluoro-3-piridinil)borónico (comercial Apollo Scientific Intermediates for Research and Development) (426 mg, 3,02 mmoles), K₂CO₃ (627 mg, 4,54 mmoles), trifenilfosfina (200 mg, 0,75 mmoles) y acetato de paladio (II) (68 mg, 0,30 mmoles) disuelto en dioxano (5 mL).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9,06 (br, s., 1 H) 9,01 (br, s., 2 H) 7,52 (dd, 1 H) 7,37 (dd, 1 H) 6,29 (t, 1 H) 4,00 (t, 2 H) 3,52 (t, 2 H) 1,70-1,96 (m, 4 H).

Preparación 13

1-(4-clorobutil)-3-(metiloxi)-2(1H)-piridinona (Prep13)

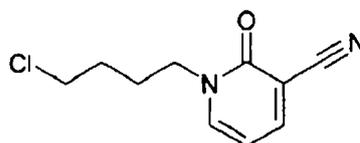


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 42% usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en la Prep7 empezando a partir de 3-(metiloxi)-2(1H)-piridinona (comercial Aldrich) (0,54 g, 4,31 mmoles).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6,88 (dd, 1 H) 6,60 (dd, 1 H) 6,11 (t, 1 H) 4,01 (t, 2 H) 3,80-3,83 (m, 3 H) 3,57 (t, 2 H) 1,87-1,97 (m, 2 H) 1,76-1,86 (m, 2 H).

Preparación 14

1-(4-clorobutil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (Prep14)



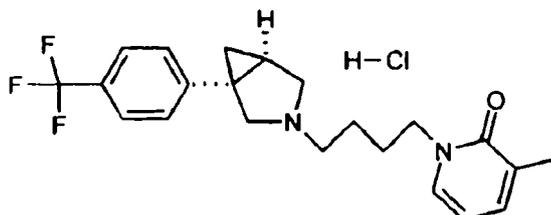
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65% usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en la Prep7 empezando a partir de 2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (comercial RC Biomedical Research Chemicals) (0,36 g, 1,71 mmoles).

MS (ES) 211 m/z: [MH⁺]; C₁₀H₁₁CIN₂O requiere 210,66.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,83 (dd, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 6,30 (t, 1 H) 4,05 (t, 2 H) 3,60 (t, 2 H) 1,91-2,03 (m, 2 H) 1,79-1,90 (m, 2 H).

Ejemplo 1

Hidrocloreto de 3-metil-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2(1H)-piridinona (E1)



ES 2 361 201 T3

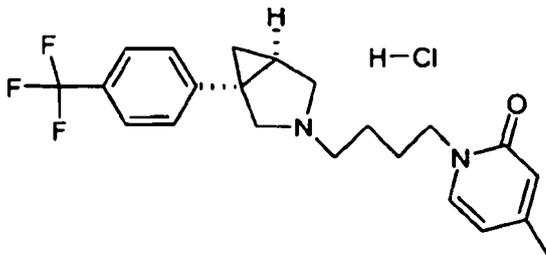
Una mezcla de 1-(4-clorobutil)-3-metil-2(1H)-piridinona (Prep5, 40 mg), (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep4, 30 mg, procedimiento de referencia para la preparación indicado en WO 2005080382), K₂CO₃ (36 mg) y NaI (33 mg) en DMF (anhidro, 0,5 mL) se calentó a 70°C durante 18 h. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el resto se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Esta disolución se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (diclorometano a 5% MeOH/0,5% hidróxido de amonio [33% p/p] en diclorometano) para proporcionar 30 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (0,2 mL) se le añadieron 0,08 mmoles de HCl (disolución 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó en vacío y el material obtenido se trituró con Et₂O para proporcionar 27 mg del compuesto del título como un sólido blanco ligeramente higroscópico (rendimiento del 48%).

RMN (¹H, DMSO): δ 10,36 (br. s., 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,29 (d, 1 H), 6,14 (t, 1 H), 4,03 (dd, 1 H), 3,89 (t, 2 H), 3,69 (dd, 1 H), 3,58-3,65 (m, 1 H), 3,45-3,51 (m, 1 H), 3,17-3,25 (m, 2 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 1,96-2,01 (m, 3 H), 1,61-1,73 (m, 5H), 1,16-1,22 (m, 1 H).

MS (m/z): 391[MH]⁺.

Ejemplo 2

Hidrocloruro de 4-metil-1-(4-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]butil)-2(1H)-piridinona (E2)



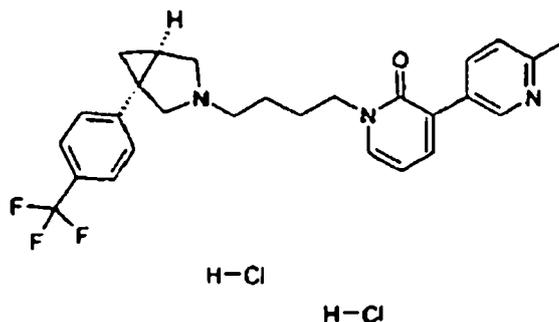
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 40 mg como un sólido blanco ligeramente higroscópico empezando a partir de 30 mg de (1S,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

RMN (¹H, DMSO): δ 10,46-10,61 (m, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,59 (d, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 6,19-6,22 (m, 1 H), 6,11 (dd, 1 H), 4,04 (dd, 1 H), 3,86 (t, 2 H), 3,70 (dd, 1 H), 3,59-3,66 (m, 1 H), 3,47-3,53 (m, 1 H), 3,17-3,27 (m, 2 H), 2,28-2,31 (m, 1 H), 2,12-2,14 (m, 3H), 1,73-1,78 (m, 1 H), 1,68-1,74 (m, 2 H), 1,62-1,69 (m, 2 H), 1,17-1,23 (m, 1 H).

MS (m/z): 391 [MH]⁺.

Ejemplo 3

Dihidrocloruro de 6'-metil-1-(4-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona (E3)



ES 2 361 201 T3

Etapa a

Se añadió TEA (0,056 ml, 0,4 mmoles) a una disolución de 1-(4-clorobutil)-6'-metil-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona (55 mg, 0,2 mmoles, Prep8) y (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep4, 70 mg, 0,31 mmoles, procedimiento de referencia para la preparación también indicado en WO 2005080382) en DMF anhidro (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 hora y después a 100°C durante 24 horas, se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó con un cartucho SCX (eluyendo con metanol seguido de una disolución 2N de amoníaco en metanol) y después con un cartucho SPE eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (de 0 a 5%) para rendir la *base libre del compuesto del título* (19 mg, 20%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,69 (d, 1 H) 8,10 (dd, 1 H) 7,50-7,56 (m, 3 H) 7,34 (dd, 1 H) 7,18-7,25 (m, 3 H) 6,31 (t, 1 H) 4,05 (t, 2 H) 3,36 (d, 1 H) 3,12 (d, 1 H) 2,58-2,61 (m, 3 H) 2,52-2,58 (m, 3 H) 2,45-2,50 (m, 1 H) 1,82-1,91 (m, 2 H) 1,74-1,80 (m, 1 H) 1,55-1,59 (m, 2 H) 1,48-1,52 (m, 1 H) 0,82-0,87 (m, 1 H).

Etapa b

La base libre de E3 (19 mg, 0,041 mmoles) se disolvió en DCM (1 ml) y se trató con HCl (0,071 ml de una disolución 1,25 M en metanol, 0,092 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación del disolvente y la trituración con éter dietílico (2 x 2 ml) proporcionaron el compuesto del título (E3) (16 mg) como un sólido.

MS (ES) 468 m/z: [MH⁺]; C₂₇H₂₈F₃N₃O requiere 467,5.

Ejemplos E4-E10

Los ejemplos siguientes (E4-E10) se prepararon usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en el Ejemplo 3.

Las bases libres de los compuestos del título (datos mostrados en la tabla a continuación) se obtuvieron usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en el Ejemplo 3, Etapa a empezando a partir de la piridazinona apropiada (seleccionada de Prep9-Prep14) y (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (procedimiento de referencia para la preparación indicado en WO 2005080382).

Ejemplo	Datos analíticos
E4 Base Libre 2'-fluoro-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-3,4'-bipiridin-2(1H)-ona	MS (ES) 472 m/z: [MH ⁺]; C ₂₆ H ₂₅ F ₄ N ₃ O requiere 471,50 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,24 (d, 1 H) 7,65 (dd, 1H) 7,57 (dt, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,22 (d, 2 H) 6,34 (t, 1 H) 4,07 (t, 2 H) 3,36 (d, 1 H) 3,12 (d, 1 H) 2,52 - 2 H) 6,34 (t, 1 H) 4,07 (t, 2 H) 3,36 (d, 1 H) 3,12 (d, 1 H) 2,52 - 2,61 (m, 3 H) 2,47 (dd, 1H) 1,82-1,93 (m, 2 H) 1,74-1,80 (m, 1 H) 1,55 - 1,65(m, 2 H) 1,47 - 1,52 (m, 1 H) 0,82 - 0,89 (m, 1 H)
E5 Base Libre 2'-fluoro-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona	MS (ES) 472 m/z: [MH ⁺]; C ₂₆ H ₂₅ F ₄ N ₃ O requiere 471,50 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,15 - 8,21 (m, 2 H) 7,61 (td, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,22 (d, 2 H) 6,33 (t, 1 H) 4,05 (t, 2 H) 3,36 (d, 1 H) 3,12 (d, 1 H) 2,52 - 2,61 (m, 3 H) 2,44 - 2,50 (m, 1 H) 1,82 - 1,92 (m, 2 H) 1,74 - 1,80 (m, 1 H) 1,56 - 1,60 (m, 2 H) 1,49 - 1,53 (m, 1 H) 0,82 - 0,87 (m, 1 H)
E6 Base Libre	MS (ES) 472 m/z: [MH ⁺]; C ₂₆ H ₂₅ F ₄ N ₃ O requiere 471,50 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 8,43 (d, 1 H) 8,31 (td, 1H) 7,50 - 7,57

ES 2 361 201 T3

5	6'-fluoro-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona	(m, 3 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,22 (d, 2 H) 6,98 (dd, 1 H) 6,33 (t, 1 H) 4,05 (t, 2 H) 3,35 (d, 1 H) 3,11 (d, 1 H) 2,50 - 2,63 (m, 3 H) 2,42 - 2,50 (m, 1 H) 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 1,73 - 1,81 (m, 1 H) 1,53 - 1,63 (m, 2 H) 1,45 - 1,53 (m, 1 H) 0,78 - 0,90 (m, 1 H)
10	E7 Base Libre 3-(5-pirimidinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona	MS (ES) 472 m/z: [MH ⁺]; C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₄ O requiere 454,49 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,15 - 9,20 (m, 1 H) 9,10 - 9,13 (m, 2 H) 7,56-7,60 (m, 1H) 7,53 (d, 2 H) 7,41 (dd, 1 H) 7,22 (d, 2 H) 6,35 (t, 1 H) 4,06 (t, 2 H) 3,36 (d, 1H) (dd, 1 H) 7,22 (d, 2 H) 6,35 (t, 1 H) 4,06 (t, 2 H) 3,36 (d, 1 H) 3,12 (d, 1 H) 2,52 - 2,62 (m, 3 H) 2,44 - 2,50 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 1,74 - 1,81 (m, 1 H) 1,54 - 1,63 (m, 2 H) 1,45 - 1,52 (m, 1 H) 0,81 - 0,90 (m, 1 H)
15	E8 Base Libre 3-(metiloxi)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona	1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,52 (d, 2 H) 7,21 (d, 2 H) 6,89 (dd, 1 H) 6,59 (dd, 1 H) 6,10 (t, 1 H) 4,00 (t, 2 H) 3,79 - 3,84 (m, 3 H) 3,35 (d, 1 H) 3,10 (d, 1 H) 2,48 - 2,60 (m, 3 H) 2,42 - 2,48 (m, 1 H) 1,73 - 1,86 (m, 3 H) 1,46 - 1,60 (m, 3 H) 0,78-0,88 (m, 1H) 0,78 - 0,88 (m, 1 H)
20	E9 Base Libre 2-oxo-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo	MS (ES) 402 m/z: [MH ⁺]; C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₃ O requiere 401,43 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,81 (dd, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 7,22 (d, 2 H) 6,28 (t, 1 H) 4,03 (t, 2 H) 3,36 (d, 1 H) 3,12 (d, 1 H) 2,46 - 2,64 (m, 4 H) 1,75 - 1,89 (m, 3 H) 1,53 - 1,61 (m, 2 H) 1,47 - 1,54 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 1 H)
25		

Los *compuestos del título* (datos mostrados en la tabla a continuación) se obtuvieron usando un procedimiento similar al mostrado anteriormente en el Ejemplo 3, Etapa b empezando a partir de las bases libres de los compuestos del título. Para los compuestos que contienen un anillo de piridina se añadieron 2,2 eq de HCl de una disolución 1,25 M en metanol, en otros casos se añadieron 1,1 eq de HCl de una disolución 1,25 M en metanol.

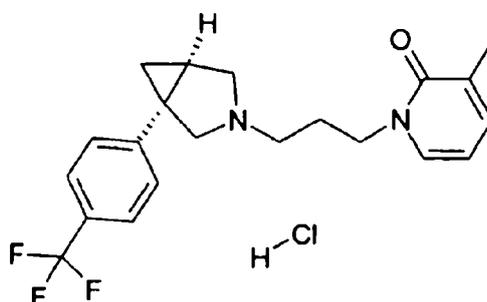
Ejemplos	Datos analíticos	
35 40	E4 dihidrocloruro de 2'-fluoro-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,4'-bipiridin-2(1H)-ona	MS (ES) 472 m/z: [MH ⁺]; C ₂₆ H ₂₅ F ₄ N ₃ O requiere 471,50 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,50 (br. s., 1 H) 8,23 (d, 1 H) 7,99 (dd, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 7,76 (dt, 1 H) 7,70 (d, 2 H) 7,65 (br. s., 1 H) 7,49 (d, 2 H) 6,45 (t, 1 H) 3,98 - 4,09 (m, 3 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,46 - 3,55 (m, 1 H) 3,17 - 3,29 (m, 2 H) 2,25 - 2,35 (m, 1 H) 1,66 - 1,82 (m, 5 H) 1,11 - 1,23 (m, 1H)
45	E5 dihidrocloruro de 2'-fluoro-1-(4-((1S,SR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona 3,3'-b)piridin-2(1H)-ona	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,17 (br. s., 1 H) 8,22 (d, 1H) 8,04 (td, 1 H) 7,85 (dd, 1 H) 7,71 (d, 2 H) 7,64 (d, 1H) 7,48 (d, 2H) 7,35 - 7,43 (m, 1H) 6,41 (t, 1H) 3,93 - 4,09 (m, 3H) 3,59 - 3,75 (m, 2 H) 3,44 - 3,56 (m, 1H) 3,18 - 3,29 (m, 2 H) 2,25 - 2,37 (m, 1H) 1,66 - 1,79 (m, 4 H) 1,56 - 1,67 (m, 1H) 1,17-1,27 (m, 1H)
50 55	E6 dihidrocloruro de 6'-fluoro-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona	MS (ES) 472 m/z: [MH ⁺]; C ₂₆ H ₂₅ F ₄ N ₃ O requiere 471,50 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,48 (br. s., 1 H) 8,55 (d, 1H) 8,31 (td, 1H) 7,84 (dd, 1H) 7,77 (dd, 1H) 7,70 (d, 2H) 7,48 (d, 2H) 7,20 (dd, 1H) 6,40 (t, 1H) 3,95 - 4,08 (m, 3H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,59 - 3,67 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 2,25 - 2,34 (m, 1 H) 1,66 - 1,80 (m, 5 H) 1,08 - 1,24 (m, 1 H)
60	E7 hidrocloruro de 3-(5-pirimidinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona	MS (ES) 472 m/z: [MH ⁺]; C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₄ O requiere 454,49 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,41 (br. s., 1H) 9,12 - 9,18 (m, 2H) 9,07 - 9,13 (m, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 2H) 7,68 (d, 2 H) 7,48 (d, 2 H) 6,45 (t, 1H) 3,94 - 4,11 (m, 3 H) 3,57 - 3,77 (m, 2H) 3,44-3,58 (m, 1H) 3,14-3,29 (m, 2H) 2,19-2,36 (m, 1 H) 1,59-1,83 (m, 5H) 1,05-1,27 (m, 1 H)
65	E8 hidrocloruro de 3-(metiloxi)-1-(4-((1S,5R)-	MS (ES) 407 m/z: [MH ⁺]; C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₂ requiere 406,45

ES 2 361 201 T3

1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2(1H)-piridinona	
E9	MS (ES) 402 m/z: [MH ⁺]; C ₂₂ HF ₃ N ₃ O requiere 401,43
hidrocloruro de 2-oxo-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo	

Ejemplo 10

Hidrocloruro de 3-metil-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2(1H)-piridinona (E10)



Etapa a

Se calentó 3-metil-2(1H)-piridinona (fuente comercial: Aldrich) (17 mg, 0,16 mmoles), (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg, 0,13 mmoles, procedimiento de referencia para la preparación indicado en WO 2005080382), K₂CO₃ (27,6 mg, 0,02 mmoles), NaI (33,2 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1 mL) toda la noche a 80°C. La reacción se paró con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (de 0 a 30%) con 5% de NH₃ para rendir la *base libre del compuesto del título* (30 mg, 61%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,53 (d, 2 H) 7,16-7,26 (m, 4 H) 6,09 (t, 1 H) 4,02 (t, 2H) 3,32-3,45 (m, 1 H) 3,10-3,21 (m, 1 H) 2,43-2,68 (m, 4 H) 2,13-2,20 (m, 3 H) 1,89-2,05 (m, 2 H) 1,75-1,85 (m, 1 H) 1,46-1,66 (m, 1 H) 0,78-0,96 (m, 1 H).

Etapa b

La base libre de E10 (30 mg, 0,08 mmoles) se disolvió en DCM (1 ml) y se trató con HCl (0,08 ml de una disolución 1 M en éter a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación del disolvente y la trituración con éter dietílico (3 x 2 ml) proporcionaron el *compuesto del título* (27 mg).

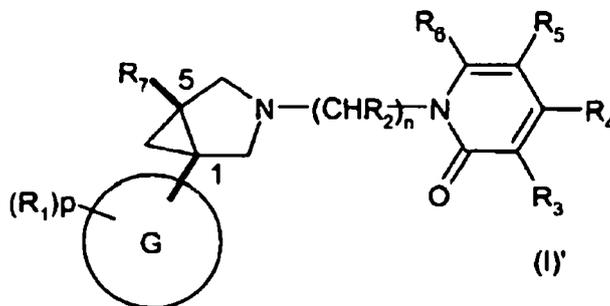
MS (ES) 377 m/z: [MH⁺]; C₂₁H₂₃F₃N₂O requiere 376,42.

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

La solicitud de la que forman parte esta descripción y las reivindicaciones se puede utilizar como una base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente memoria. Pueden tener la forma de reivindicaciones de producto, de composición, de proceso o de uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)' o una sal de éste:



en la que

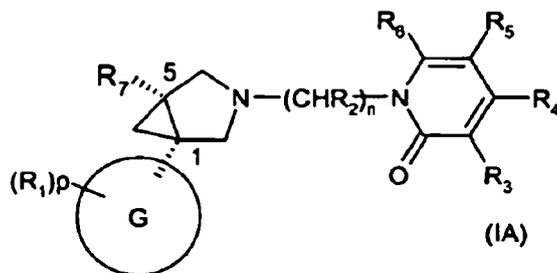
- G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros;
- p es un número entero que varía de 0 a 5;
- R₁ es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanoílo C₁₋₄ y SF₅; o corresponde a un grupo R₈; y cuando p es un número entero que varía de 2 a 5, cada R₁ puede ser igual o diferente;
- R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- n es 3, 4, 5 ó 6;
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanoílo C₁₋₄ y NR'R''; o R₃ es un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dichos grupos fenilo o heterocíclico está 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;
- R₄ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanoílo C₁₋₄ y NR'R''; o R₄ es un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dichos grupos fenilo o heterocíclico está 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 del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanoílo C₁₋₄ y NR'R''; o R₅ es un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dichos grupos fenilo o heterocíclico está 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;
- R₆ se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanoílo C₁₋₄ y NR'R''; o R₆ es un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dichos grupos fenilo o heterocíclico está 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;
- R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
- R₈ es un resto seleccionado del grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo R₈ está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoílo C₁₋₄;
- R' es H, alquilo C₁₋₄ o alcanoílo C₁₋₄;
- R'' se define como R';

ES 2 361 201 T3

- R' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno de interconexión pueden formar un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5, 6 miembros;

en la que al menos uno de R₃, R₄, R₆ y R₅ es hidrógeno; y en la que sólo un grupo R₂ puede ser distinto de hidrógeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (IA)



en la que G, A, p, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido para los compuestos de fórmula (I)', o sales de éstos.

3. Un compuesto de fórmula (I)', según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, seleccionado del grupo que consiste en:

- 6'-metil-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;
 - 2'-fluoro-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-3,4'-bipiridin-2(1H)-ona;
 - 2'-fluoro-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;
 - 6'-fluoro-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-3,3'-bipiridin-2(1H)-ona;
 - 3-(5-pirimidinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2(1H)-piridinona;
 - 3-(metiloxi)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2(1H)-piridinona;
 - 2-oxo-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo;
 - 3-metil-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2(1H)-piridinona;
 - 4-metil-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2(1H)-piridinona;
 - 3-metil-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2(1H)-piridinona;
- y sales de éstos.

4. Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para su uso en terapia.

5. Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para su uso en el tratamiento de una condición en un mamífero para la que es beneficiosa la modulación de los receptores de dopamina D₃.

6. Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para su uso en el tratamiento de psicosis o de una condición psicótica, del abuso de sustancias o de la eyaculación precoz.

7. Uso de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero para la que es beneficiosa la modulación de los receptores de dopamina D₃.

ES 2 361 201 T3

8. Uso según la reivindicación 7, en el que la condición es psicosis o una condición psicótica, abuso de sustancias o eyaculación precoz.

5 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65