

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 147**

51 Int. Cl.:
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08169934 .0**
 96 Fecha de presentación: **21.02.2005**
 97 Número de publicación de la solicitud: **2070922**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE AZABICLO[3.1.0]HEXANO ÚTILES COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES D3 DE DOPAMINA.**

30 Prioridad:
23.02.2004 GB 0403990
24.02.2004 GB 0404083
30.07.2004 GB 0417120

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.12.2011

73 Titular/es:
GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB

72 Inventor/es:
Arista, Luca;
Bonanomi, Giorgio;
Capelli, Anna Maria;
Damiani, Federica;
Di Fabio, Romano;
Gentile, Gabriella;
Hamprecht, Dieter;
Micheli, Fabrizio;
Tarsi, Luca;
Tedesco, Giovanna y
Terreni, Silvia

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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 2 371 147 T3

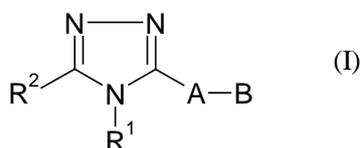
DESCRIPCIÓN

Derivados de azabicyclo[3.1.0]hexano útiles como moduladores de los receptores D₃ de dopamina.

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
5 terapia, como moduladores de los receptores D₃ de dopamina.

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

El documento WO 00/42037 (BASF AG) se refiere a compuestos de triazol de fórmula (I), en la que R¹, R² y B tienen los significados dados en la descripción.

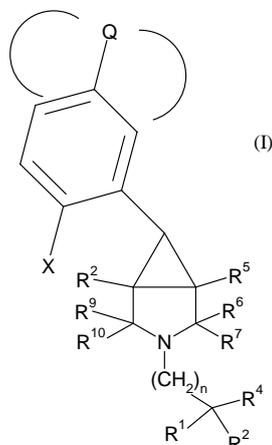


10

Los compuestos proporcionados en la invención tienen alta afinidad por el receptor D₃ de dopamina y, por tanto, se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que responden a la influencia de los ligandos D₃ de dopamina.

15

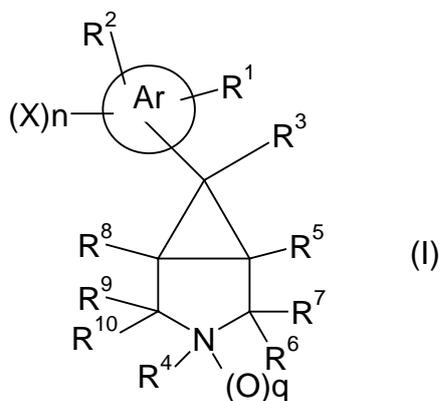
El documento WO 03/035622 (PFIZER PRODUCTS INC.) describe compuestos de fórmula (I) en la que X, Q, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen. Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como antagonistas de opioides, en particular contra el abuso de sustancias.



20

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

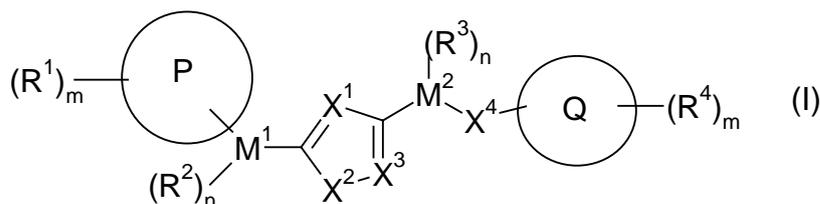
El documento WO 01/098267 (PFIZER LIMITED) describe compuestos de fórmula (I),



donde los sustituyentes son como se definen en ese documento, y los derivados farmacéutica o veterinariamente aceptables o profármacos de los mismos, que son farmacéutica y veterinariamente útiles. Probablemente son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones moduladas por receptores de opiáceos, por ejemplo, la adicción al tabaco y al alcohol, entre otras.

5

El documento WO 2004/014881 (ASTRA ZENECA AB) describe nuevos compuestos de fórmula (I)

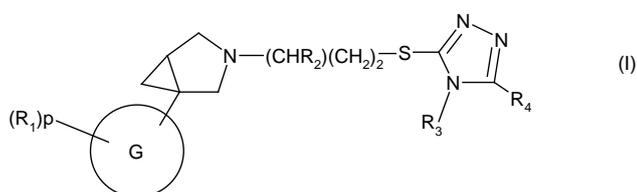


un procedimiento para su preparación y nuevos intermedios preparados, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos en terapia.

10 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 afecciones en las que la modulación, especialmente antagonismo/inhibición, del receptor D₃ es beneficiosa, p. ej. para tratar drogodependencias o como agentes antipsicóticos.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):

15 3-(3-([4-Metil-5-(4-(piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

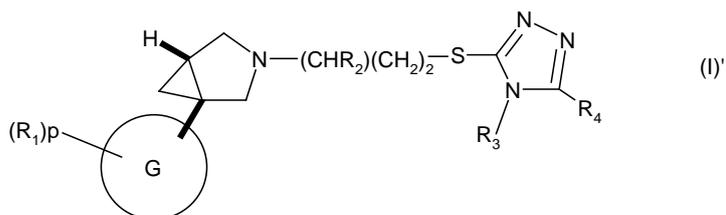
- G es fenilo y (R₁)_p es 4-trifluorometilo;
- R₂ es hidrógeno;
- R₃ es metilo;
- R₄ es 4-piridazinilo

20

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

25

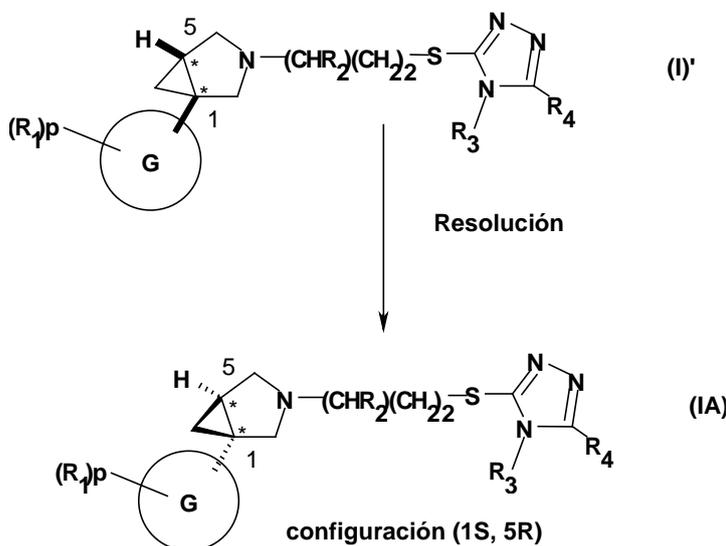
En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I)' que corresponden a los compuestos de la fórmula (I) que tienen disposición "cis", representada por los enlaces destacados en **negrita**



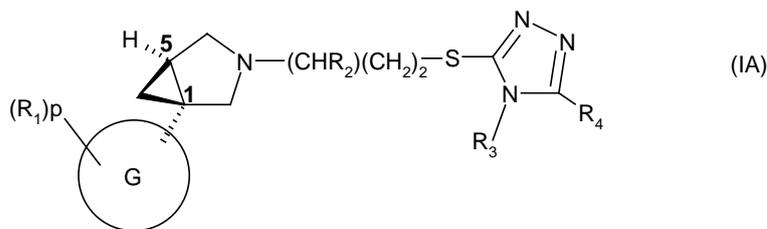
5 en donde G, p, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen tal y como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I)' poseen al menos dos centros quirales, a saber en la posición 1 y 5 en la porción 3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la disposición *cis* fijada, los compuestos pueden existir en dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales del ciclopropano. Se apreciará también que, como ocurre con la mayoría de moléculas biológicamente activas, el nivel de actividad biológica puede variar entre los estereoisómeros individuales de una molécula dada. Se pretende que el alcance de la invención incluya todos los estereoisómeros individuales (diastereoisómeros y enantiómeros) y todas sus mezclas, que incluyen, pero no se limitan a, mezclas racémicas, que demuestran 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 están localizados en la porción ciclopropano, como se representa a continuación (el resaltado en **negrita** de los enlaces indica la configuración "cis");



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



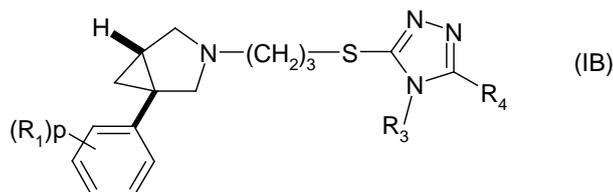
en donde G, p, R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ se definen como antes para los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

10 Como se usa en la presente memoria, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos originales. Dichas sales tienen que tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. Adecuadamente, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como los ácidos 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, sulfínico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-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 compuestos intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

25

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

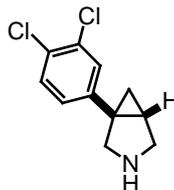


30 La estrategia para determinar la configuración absoluta de los compuestos de la presente invención comprende, a modo de primera etapa, la preparación del intermedio quirral, (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,



(preparación 18), usando ácido (S)-(+)-acetilmandélico como agente de resolución.

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



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

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

10 La configuración de (1*S*,5*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano se asignó comparando su espectro experimental por VCD y la rotación específica observada con los datos calculados derivados inicialmente para (1*S*,5*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 48) como muestra de referencia.

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

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

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

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

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

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

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

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

Para asignaciones *ab initio*, los espectros de VCD e IR no polarizado se calcularon utilizando la aplicación informática Gaussian 98.

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

Cuando está disponible la rotación óptica a una frecuencia dada para el 100% de ee, la rotación óptica medida a la misma frecuencia permite determinar el ee de la muestra.

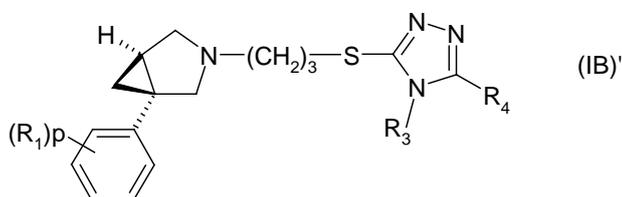
La determinación del ee es la aplicación predominante de las rotaciones ópticas de la región espectral transparente, con frecuencia discreta. En principio, la CA del enantiómero predominante, si es desconocida, también puede determinarse. Sin embargo, la determinación de la CA a partir de la rotación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

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

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

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

En una realización, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de la fórmula (IB)' o una sal del mismo, en donde R_1 , p, R_3 y R_4 son tal como se definen para la fórmula (I):



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

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

Los expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato".

Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse con facilidad asociados con moléculas de disolvente mediante cristalización o evaporación de un disolvente apropiado, para proporcionar los solvatos correspondientes.

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

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

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

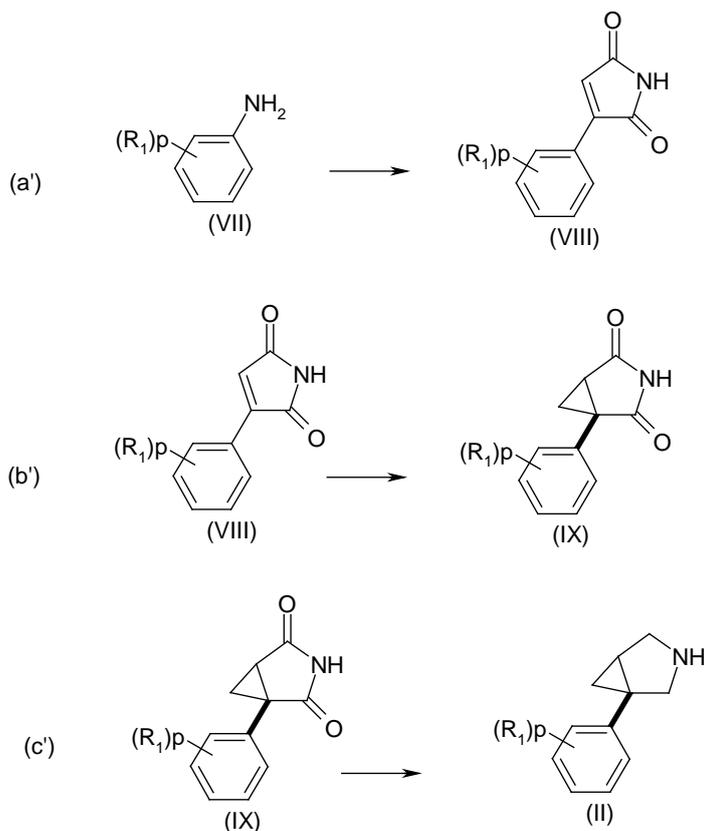
Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación del compuesto de la invención o uno de sus solvatos, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para impedir reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para uso según la presente
30 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 and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1.991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1.994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (p. ej. formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromáticos (p. ej. benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz
35 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). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados 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.

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

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de éstos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C ,
50 ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los
55 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,

- 5 es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse, en general, llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.
- 10 Ciertos grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos esos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros, tautómeros y mezclas de los mismos. Algunos de los grupos heteroaromáticos sustituidos incluidos en los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautómeras. La presente invención incluye dentro de su alcance, todas estas formas tautómeras, incluyendo las mezclas.
- 15 En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos con un peso molecular de 800 o menor. En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen un peso molecular de 600 o menor. En general, y sin limitarse a lo mismo, tales compuestos pueden tener mayor biodisponibilidad oral y algunas veces mayor solubilidad y/o penetración cerebral. El peso molecular en la presente memoria se refiere al del compuesto como base libre sin solvatar, excluyendo cualquier contribución al peso molecular de las sales de adición, moléculas de disolvente (por ejemplo, agua), partes moleculares del profármaco escindidas *in vivo*, etc.
- 20 En general, debe interpretarse que los compuestos o las sales de la invención excluyen los compuestos (si los hay) que son tan inestables químicamente, de por sí o en agua, que son claramente inadecuados para la utilización farmacéutica por todas las vías de administración, ya sea oral, parenteral o de cualquier otra forma. Tales compuestos son conocidos por el químico experto. Los profármacos o compuestos que son estables *ex vivo* y que son convertibles en el cuerpo de los mamíferos (por ejemplo, el ser humano) en los compuestos inventivos están sin embargo incluidos.
- 25 Los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:
- (1S,5R)-3-(3-([4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, tal y como se ha definido anteriormente.
- En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de síntesis para la preparación de compuestos de la fórmula (II). Este proceso comprende las etapas siguientes:



en donde:

etapa (a') significa diazotación de una anilina (VII) seguida de reacción con maleimida proporcionando 3-arilmaleimida (VIII);

5 etapa (b') significa ciclopropanación de (VIII) proporcionando la imida bicíclica (IX);

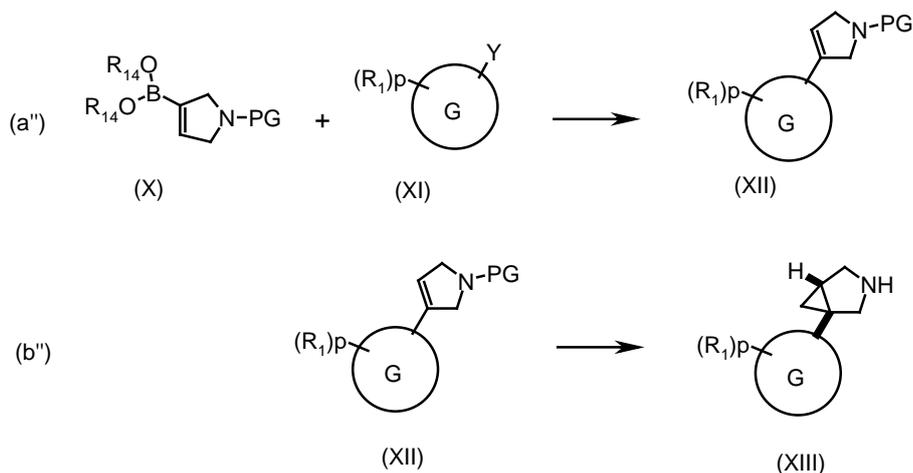
etapa (c') significa reducción de la imida (IX) proporcionando compuestos de la fórmula (II).

La etapa (a') puede realizarse usando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (*por ejemplo, J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2.313 describe la formación de arilmaleimidas usando este planteamiento). De forma alternativa, en muchos casos, esta etapa se realiza de forma adecuada aplicando un procedimiento en el que a una mezcla de maleimida, una sal de cobre (II) apropiada tal como CuCl_2 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 la fórmula (VII). Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado. La Preparación 37 ejemplifica este procedimiento.

15 La etapa (b') consiste en la adición lenta de una disolución de compuesto purificado de la fórmula (VIII) o sus mezclas, que contiene un compuesto de la fórmula (VIII), 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 sódico. Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado. La Preparación 37 ejemplifica este procedimiento.

20 La etapa (c') puede realizarse usando un agente reductor adecuado en un disolvente compatible, tal como borano en tetrahidrofurano o Red-Al[®] en tolueno a una temperatura apropiada, tal como por ejemplo a 65°C en el caso de borano como agente reductor. Esto va seguido de un tratamiento adecuado. La Preparación 38 ejemplifica este procedimiento.

25 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento sintético alternativo para la preparación de los compuestos de fórmula (II), o en general de fórmula (XIII). Este proceso comprende las etapas siguientes:



en donde:

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

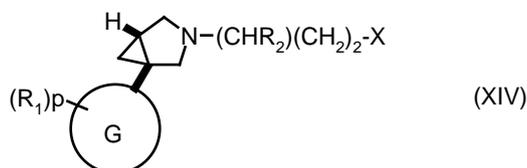
etapa (a'') significa reacción de acoplamiento de un (2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)boronato (X) con el derivado halo o sulfoniloxi aromático (XI);

etapa (b'') significa ciclopropanación de (XII) seguida, si fuera apropiado, de desprotección proporcionando la amina bicíclica (XIII).

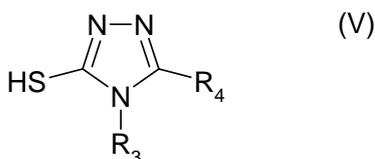
10 La etapa (a'') puede realizarse usando métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki, por ejemplo usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) como fuente de paladio catalítico (0) en presencia de fluoruro de cesio, en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada. ($R_{14}O$)₂B puede ser de manera adecuada 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y bencilo PG, que representa un compuesto de estructura (X) tal como se informa en *Synlett* **2.002**, 5, 829-831. La Preparación 50 ejemplifica este procedimiento.

15 La etapa (b'') consiste en una reacción de ciclopropanación efectuada, por ejemplo, utilizando el reactivo generado a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio y una base adecuada tal como hidruro sódico, en un disolvente compatible, por ejemplo, dimetilsulfóxido. La Preparación 52 ejemplifica este procedimiento. A continuación se efectúa una reacción de desprotección como se muestra en la Preparación 54.

20 Los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , G y p son tal y como se han definido anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):



en el que R_1 , R_2 , G y p son tal como se definen para la fórmula (I) y X es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (V):



en donde R₃ y R₄ son tal y como se han definido anteriormente en esta memoria. Para condiciones de reacción típicas, cuando X es cloro véase el Ejemplo 35 o alternativamente los Ejemplos 41-52.

5 Un compuesto de la fórmula (XIV), en el que R₁, G y p son tal como se definen para la fórmula (I), X es un grupo saliente y R₂ es H (hidrógeno) puede prepararse mediante alquilación de un compuesto de la fórmula (XIII) en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina, con un derivado de propilo que porte dos grupos salientes preferiblemente de reactividad diferenciada en las posiciones 1 y 3, por ejemplo 1-bromo-3-cloropropano. Las condiciones de reacción típicas para esta transformación se dan en la Preparación 40.

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

(i) convertir uno o más R₁ de alcoxi (p. ej. metoxi) en hidroxilo,

(ii) convertir uno o varios R₁ de hidroxilo en sulfonilo, tal como alquilsulfonilo o haloalquilsulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo o alquilsulfonilo o trifluorometanosulfonilo,

(iii) convertir uno o más R₁ de halógeno o perfluoroalquilsulfonilo en ciano;

15 y opcionalmente después de esto formar una sal de fórmula (I).

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

20 Tal afinidad se calcula por lo general a partir de la IC₅₀ como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar el 50% del ligando radiomarcado del receptor y se presenta como un valor de "K_i" calculado mediante la ecuación siguiente:

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

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

25 En el contexto de la presente invención se utiliza pK_i (correspondiente al antilogaritmo de K_i) en lugar de K_i y los compuestos de la presente invención muestran por lo general un pK_i mayor que 7. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen un pK_i comprendido entre 7 y 8. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen un pK_i comprendido entre 8 y 9. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen un pK_i mayor de 9.

30 También se ha descubierto que muchos de los compuestos de fórmula (I) tienen una afinidad mayor hacia los receptores D₃ de dopamina que hacia los receptores D₂. Se cree que, en general, el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolepticos) se ejerce por el bloqueo de los receptores D₂; sin embargo, también se cree que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales ("eps") indeseables, asociados con muchos agentes neurolepticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D₃ recientemente caracterizado puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin episodios significativos (véanse por ejemplo Sokoloff et al, *Nature*, 1990; 347: 146 – 151 y Schwartz et al., *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 16, Nº 4, 295-314, 1993). En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención que tienen mayor (por ejemplo, 10x o 100x mayor) afinidad hacia los receptores D₃ de dopamina que hacia los receptores D₂ de dopamina (tal afinidad puede medirse usando metodología estándar, por ejemplo, usando receptores de dopamina clonados - véase la presente memoria). Dichos compuestos pueden utilizarse convenientemente como moduladores selectivos de los receptores D₃.

45 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 (por ej. véase Levant, 1.997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras afecciones que se pueden tratar con los compuestos incluyen los trastornos discineticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo
50 incluyendo trastornos de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, trastornos obsesivo-compulsivos,

amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano, y trastornos de la motilidad gástrica, por ejemplo SII.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento de todos los aspectos de la drogodependencia, incluyendo los síntomas de abstinencia de drogas tales como alcohol, cocaína, opiáceos, nicotina, benzodiazepinas e inhibición de la tolerancia inducida por opioides. Además, los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar para reducir el ansia por consumo de drogas y por lo tanto serán útiles en el tratamiento del ansia por el consumo de drogas. El ansia por consumir drogas se puede definir como la motivación del estímulo para administrarse una sustancia psicoactiva que ya se había consumido anteriormente. En el desarrollo y el mantenimiento del ansia por el consumo de drogas están implicados tres factores principales: (1) Los estados disfóricos durante la abstinencia de drogas pueden funcionar como un reforzador negativo que conduce al ansia por el consumo de drogas; (2) Los estímulos ambientales asociados a los efectos de las drogas pueden volverse progresivamente más potentes (sensibilización) para controlar la búsqueda o el ansia por el consumo de drogas y (3) Una cognición (memoria) de la capacidad de las drogas para favorecer efectos placenteros y aliviar un estado disfórico durante la abstinencia. El ansia por el consumo de drogas puede explicar la dificultad que tienen las personas para abandonar las drogas y, por lo tanto, contribuye significativamente al desarrollo y el mantenimiento de la drogodependencia.

20 Los compuestos de fórmula (I) son de uso potencial como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes. Además, podrían ser útiles como terapia auxiliar en la Enfermedad de Parkinson, en particular con compuestos tales como la L-DOPA y posiblemente agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos secundarios experimentados con estos tratamientos en la utilización a largo plazo (por ejemplo, véase Schwartz et al., Brain Res. Reviews, 1998, 26, 236-242).

25 En el contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en la presente memoria, se clasifican en el "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4ª Edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o en 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.

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

35 La esquizofrenia incluyendo los subtipos de Tipo Paranoide (295.30), de Tipo Desorganizado (295.10), de Tipo Catatónico (295.20), de Tipo No Diferenciado (295.90) y de Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastorno Esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos de Tipo Bipolar y de Tipo Depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado de otra manera; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una afección médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293,81) y con alucinaciones (293,82); y Trastorno Psicótico No Especificado de otra manera (298.9).

40 En el contexto de la presente invención, el término "trastorno relacionado con sustancias" incluye:

45 Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los Trastornos por Uso de Sustancias tales como la Dependencia de Sustancias, Ansia por el Consumo de Sustancias y Abuso de Sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia al alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados

- con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con la marihuana, tales como la dependencia de la marihuana (304.30), abuso de marihuana (305.20), intoxicación con marihuana (292.89), delirio por intoxicación con marihuana, trastorno psicótico inducido por marihuana, trastorno de ansiedad inducido por marihuana y trastorno relacionado con la marihuana no especificado de otra manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cocaína, tales como la Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicación por Cocaína (292.89), Abstinencia de Cocaína (292.0), Delirio por Intoxicación con Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por Cocaína y Trastorno Relacionado con la Cocaína No Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Alucinógenos, tales como la Dependencia de Alucinógenos (304.50), Adicción a los Alucinógenos (305.30), Intoxicación con Alucinógenos (292.89), Trastorno Alucinógeno con Percepción Persistente (Escenas retrospectivas) (292.89), Delirio por Intoxicación con Alucinógenos, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Consumo de Alucinógenos y Trastorno Relacionado con Alucinógenos No Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Inhaladores tales como la Dependencia de Inhaladores (304.60), 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 la Dependencia de la Nicotina (305.1), Abstinencia de Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con la Nicotina no Especificado de otra Manera (292.9); trastornos relacionados con opioides, tales como la dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado de ánimo inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado emocional inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos) tales como esteroides anabolizantes, inhaladores de nitrato y óxido nítrico.
- 45 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento en un mamífero de una afección para la que es beneficiosa la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de los receptores de dopamina (especialmente de los receptores D₃ de dopamina).
- 50 La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento en un mamífero de una afección para la que es beneficiosa la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de los receptores de dopamina (especialmente de los receptores D₃ de dopamina).
- En una realización, se usan antagonistas de D₃ de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de psicosis tales como esquizofrenia o en el tratamiento del abuso de sustancias.
- 55 También se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o del abuso de sustancias en un mamífero.
- También se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de una afección psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o del abuso de sustancias en un mamífero.
- 60

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

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

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

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

- 15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral, se pueden formular en forma de líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar.

- 20 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.

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

- 25 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.

- 30 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.

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

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.

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

- 5 Los compuestos de la invención farmacéuticamente aceptables 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, p. ej., 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, p. ej., entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculada como base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Métodos de Ensayo Biológicos

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

15

Línea Celular

CHO_D2

CHO_D3

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

- 20 Leupeptina 10^{-6} M (Sigma L2884) – disolución madre x 5.000 = 5 mg/ml en el tampón
Bacitracina 25 ug/ml (Sigma B0125) - disolución madre x 1.000 = 25 mg/ml en el tampón
PMSF 1 mM - disolución madre x 1.000 = 17 mg/ml en etanol al 100%
Pepstaína A 2×10^{-6} M - disolución madre x 1.000 = 2 mM en DMSO al 100%

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

- 35 En el ensayo, la concentración superior final de fármaco del ensayo es 3 μ M y se realizan curvas de dilución 1:4 en serie de 11 puntos en DMSO al 100% utilizando un Biomek FX. Se añade el fármaco del ensayo en un volumen total de ensayo (TAV) del 1% a una placa de ensayo de 384 pocillos, sólida, blanca. Se añade 50% del TAV de membranas preacopladas (durante 90 minutos a 4° C), 5 μ g/pocillo y perlas de Centelleo por Proximidad de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl $_2$ 10 mM, 60 μ g/ml de saponina y GDP 30 μ M. La tercera adición fue una adición de 20% del TAV de tampón (formato de agonista) o una concentración de ensayo final CE $_{30}$ de agonista, Quinelorano, preparado en el tampón de ensayo (formato de antagonista). El ensayo empezó mediante la adición de 29% del TAV de GTP γ [35 S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1.160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones se centrifugan las placas de ensayo durante 1 minuto a 105 rad/s (1.000 rpm). Las placas de ensayo se cuentan sobre un filtro Viewlux 613/55, durante 5 min, entre 2-6 horas después de la adición final.

El efecto del fármaco del ensayo sobre la situación inicial genera el valor CE $_{50}$ con un programa de ajuste iterativo de curvas mínimo-cuadrático, que se expresa en la tabla como pCE $_{50}$ (es decir, $-\log$ CE $_{50}$). La

relación entre el efecto máximo del fármaco de ensayo y el efecto máximo del agonista total, Quinelorano, genera el valor de Actividad Intrínseca (AI) (es decir, AI = 1 agonista total, AI < 1 agonista parcial). Los valores fpKi del fármaco de ensayo se calculan a partir del CI_{50} generado por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación Cheng & Prusoff: $fKi = CI_{50}/1 + ([A]/CE_{50})$ en la que: [A] es la concentración del agonista 5-HT en el ensayo y CE_{50} es el valor de 5-HT CE_{50} obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como $-\log fKi$.

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

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

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos. Las Preparaciones 1 a 5 se realizaron de forma análoga a la vía de síntesis que se describe en *J.Med.Chem.* 1981, 24, 481-490.

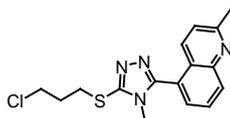
15 Todas las temperaturas se expresan en °C. Los espectros de infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los compuestos se analizaron por infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en espectros de masas operados en modo de ionización positiva por electroatomización (ES+). Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN ¹H) fueron registrados a 400 MHz, los desplazamientos químicos se informan en ppm a campo bajo (d) desde Me₄Si, usado como patrón interno, y se asignan como singletes (s), singletes anchos (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m).

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

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

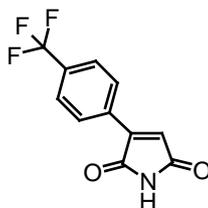
35 La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: NBS = N-bromosuccinimida, Vitride = "Red-Al®", HOBt = 1-hidroxibenzotriazol EtOAc = acetato de etilo, Et₂O = éter dietílico, DMF = N,N'-dimetilformamida, MeOH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

40 **Preparación 13: 5-{5-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina**



45 A 4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (3,6 g, preparado de forma análoga al procedimiento que se describe en el documento WO200240471) en etanol (60 ml) que contenía 1-bromo-3-cloropropano (2,0 ml) se añadió hidruro sódico en agitación (0,60 g, 60% en petróleo) con precaución. La mezcla se calentó a reflujo durante 45 min. La materia volátil se evaporó a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gradiente de EtOAc – acetona). El material obtenido de ese modo se precipitó de EtOAc caliente (20 ml) añadiendo éter de petróleo (40-60, 50 ml), se enfrió y se recolectó por filtración proporcionando el compuesto del título en forma de cristales incoloros (2,1 g).

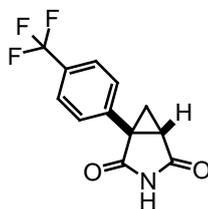
50 **RMN (¹H, CDCl₃):** δ 8,18 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,37 (m, 2H).

Preparación 15: 3-[4-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona

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

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

MS (m/z): 242,2 [MH]⁺.

15 Preparación 16: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano-2,4-diona

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

Después se añadió gota a gota 3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (Preparación 15, 120 g) disuelta en DMSO (anhidro, 0,5 l) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La temperatura se redujo después a 0°C y se añadió lentamente NH₄Cl (disolución acuosa saturada, 2 l), seguido de Et₂O (1 l). Después de la separación de las dos fases, se extrajo repetidamente la capa acuosa con Et₂O (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 l) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un sólido pardo claro que se suspendió en 1 l de diclorometano y 1 l de ciclohexano. La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (116 g) como un sólido blanco (rend. = 71 %).

MS (m/z): 256,1 [MH]⁺.

30 Preparación 17: (1R, 5S/1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

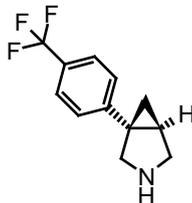
Se cargó borano (1 M en tetrahidrofurano, 1,4 l) en un reactor de 5 l en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 0°C. Después se añadió (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Preparación

16, 101 g) disuelto en tetrahidrofurano (anhidro, 1 L) con agitación vigorosa por lo que se mantuvo la temperatura constantemente por debajo de 5°C, y se monitorizó el desprendimiento de gas. Al final de la adición, se dejó la mezcla resultante en agitación a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche.

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

10 **MS (m/z):** 228,1 [MH]⁺.

Preparación 18: (1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 15 Se añadió en porciones ácido (S)-(+)-mandélico (94 g) a una disolución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 17, 140 g) en 1,4 L de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se formó un precipitado blanco. Después, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío. Este material se recrystalizó 4 veces en tetrahidrofurano (10 volúmenes) para proporcionar 32,5 g de un sólido blanco.

- 20 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 hidróxido sódico (disolución 1 M, 3 x 200 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (19 g) como sólido blanco (rend. = 37%).

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

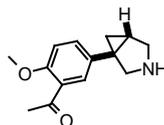
La configuración del compuesto del título se asignó comparando su espectro de VCD experimental y la rotación específica observada con los datos observados para (1S, 5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 48) como muestra de referencia.

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

- 35 **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]⁺.

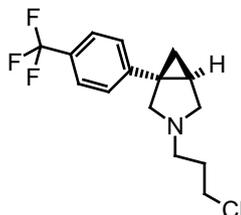
Cromatografía analítica

- | | | |
|----|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| | Columna: | chiralcel OD 10 µm, 250 x 4,6 mm |
| | Fase móvil: | A: n-hexano; B: Isopropanol + Isopropilamina al 0,1% |
| 40 | Gradiente: | 2% de B isocrático |
| | Caudal: | 1 mL/min |
| | intervalo de longitud de onda UV: | 200-400 nm |
| | Duración del análisis | 25 min |
| | tiempo de ret. (min) | % a/a |
| 45 | 16,5 | 0,4 |
| | 21,7 | 99,6 |
| | Rotación Óptica Específica: | [α] _D = - 10 ° (CDCl ₃ , T = 20°C, c ≈ 0,004 g/0,8 ml). |

Preparación 21: 1-{5-[(1S,5R/1R,5S)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-2-(metiloxi)fenil}etanona

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento de 32 mg a partir de 1-[4-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (94 mg) como se describe para la preparación 34.

5 **MS (m/z):** 232 [MH]⁺. **HPLC:** afección 1, Rt = 3,393 min.

Preparación 40: (1S,5R)-3-(3-Cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

10 A una disolución de (1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,00 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml), se le añadió diisopropiletilamina (2,4 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (3,7 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó dos veces con una disolución saturada de NH₄Cl en agua (20 ml) y una vez con una disolución saturada de NaHCO₃ en agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc 7:3 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,26 g).

15 **RMN (¹H, CDCl₃):** δ 7,50 (d, 2H) 7,19 (d, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,67 (t, 1H), 0,81 (dd, 1H). **MS (m/z):** 304 [MH]⁺.

Ejemplos 41-52:

20 A una solución del respectivo 3-tio-5-aryl-1,2,4-triazol (preparado por analogía con el método descrito en la Preparación 13, 0,131 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL) se añadió 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (90 mg, 2,2 mmol/g) y la mezcla resultante se sacudió durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió (1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg) y la mezcla resultante se sacudió a 70°C durante tres horas. Después de enfriar, la resina se separó por filtración, se lavó con metanol (2 ml) y después se eliminó el disolvente a presión reducida. Se realizaron purificaciones utilizando HPLC dirigida a las masas utilizando una columna Waters XTerra Prep MS C18 de 10 µm, 30 x 150 mm, que utiliza las condiciones siguientes:

	Tiempo	Flujo	% A	% B
Pre-elución	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1
Elución	0	40 ml/min	99	1
	10	40 ml/min	75	25
	14,5	40 ml/min	10	90
	15	40 ml/min	0	100
Postelución	0	40 ml/min	0	100
	0,2	45 ml/min	0	100
	1,5	45 ml/min	0	100
	2	40 ml/min	0	100

A = H₂O + 0,1% de ácido fórmico

B = ACN + 0,1% de ácido fórmico

30 A continuación se retiró el disolvente a presión reducida, para proporcionar los respectivos compuestos del título como sales formiato. Los residuos se recogieron con metanol (1 mL) y se cargaron sobre cartuchos SCX SPE (1g), que se lavaron con metanol (3 mL) y se eluyeron con una solución 2M de amoniaco en

metanol (3 mL), y después se separó el disolvente a presión reducida. Los residuos se recogieron con diclorometano (1 mL) y se añadió una solución de HCl 1,0 M en dietil éter (0,131 mmol), después el disolvente se separó a presión reducida para dar los compuestos producto resumidos en la **TABLA 1** como sales hidroccloruro.

5 **Condiciones cromatográficas analíticas:**

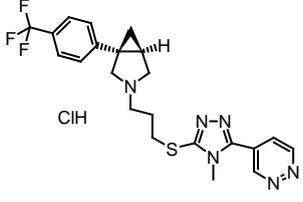
Columna: X Terra MS C18 5 µm, 50 x 4,6 mm
 Fase móvil: A: disol. 10 mM de NH₄HCO₃, pH 10; B: CH₃CN
 Gradiente: 10% (B) durante 1 min, de 10% (B) a 95% (B) en 12 min, 95% (B) durante 3 min
 Caudal: 1 mL/min

10 intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

Intervalo de masas: 100-900 uma

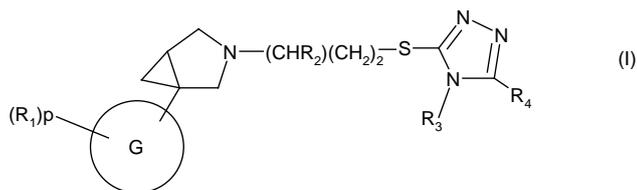
Ionización: ES+

TABLA 1

Ej.	Denominación y estructura	R (min)	Datos analíticos
42	<p>Hidroccloruro de (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p>  <p>ClH</p>	8,84	<p>RMN (¹H, DMSO): δ 10,24 (bs, HCl), 9,56 (m, 1H), 9,39 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (bm, 1H), 3,7-3,3 (m, 6H), 2,26 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,58 (t, 1H), 1,14 (t, 1H). MS (m/z): 461 [MH]⁺.</p>

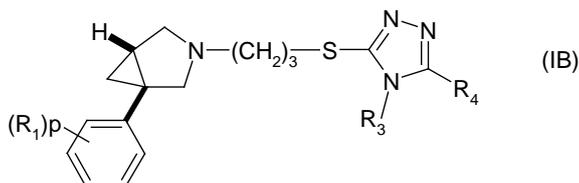
REIVINDICACIONES

1.3-(3-([4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que corresponde a un compuesto de fórmula (I):

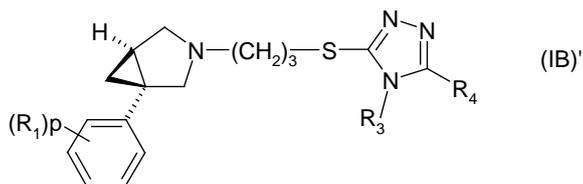


- 5 en la que
- G es fenilo y $(R_1)_p$ es 4-trifluorometilo;
 - R_2 es hidrógeno;
 - R_3 es metilo;
 - R_4 es 4-piridazinilo

- 10 2. Un compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R_1 , p, R_3 y R_4 se definen como en la reivindicación 1.



- 15 3. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de la fórmula (IB)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R_1 , p, R_3 y R_4 son tal como se definen en la reivindicación 1.



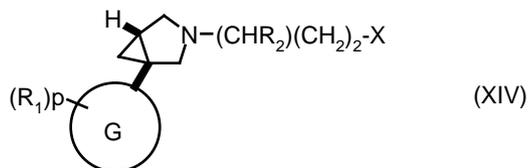
4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que se selecciona de un grupo que consiste en:

- 20 (1S,5R)-3-(3-([4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

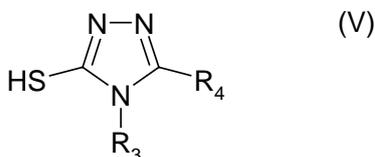
hidrocloruro de (1S,5R)-3-(3-([4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- 25 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):

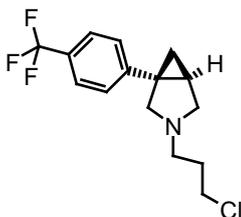


en el que R_1 , R_2 , G y p son tal como se definen para la fórmula (I) y X es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (V):



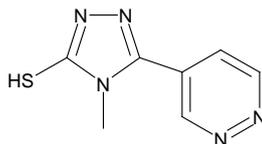
5 en donde R_3 y R_4 son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

6. (1*S*,5*R*)-3-(3-Cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano,



como intermedio en la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5.

7. 4-Metil-5-(4-piridazinil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiona, como intermedio en



10

la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5.

8. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psicosis o de una afección psicótica o el abuso de sustancias.

15

9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del abuso de sustancias.

10. Uso según la reivindicación 8, en el que la afección psicótica es esquizofrenia.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso en terapia.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en el tratamiento de psicosis o de una afección psicótica, o para el tratamiento del abuso de sustancias.

20

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.