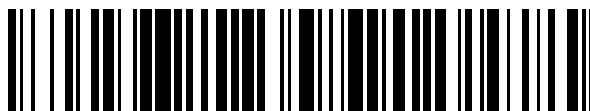


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 861**

51 Int. Cl.:
C07D 207/36 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08836651 .3**
96 Fecha de presentación: **01.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2205560**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2009**

54 Título: **Derivados de azabicyclo[3.1.0]hexilo como moduladores de los receptores D3 de la dopamina**

30 Prioridad:
02.10.2007 GB 0719234

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2012

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

72 Inventor/es:
**BERTANI, Barbara;
CREMONESI, Susanna;
FONTANA, Stefano y
PASQUARELLO, Alessandra**

74 Agente/Representante:
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 2 378 861 T3

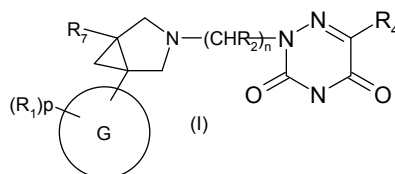
DESCRIPCIÓN

Derivados de azabicyclo[3.1.0]hexilo como moduladores de los receptores D₃ de la dopamina.

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

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que tienen afinidad por los receptores de dopamina, en particular el receptor D₃ de la dopamina. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de procesos en los que la modulación, especialmente el antagonismo/inhibición, del receptor D₃ es beneficiosa, por ejemplo para tratar la dependencia de las drogas o como agentes antipsicóticos. La solicitud Internacional WO2006/108701 describe derivados de azabicyclo[3.1.0]hexano como agentes antipsicóticos.

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



en donde

G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 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, alcanoilo C₁₋₄ y SF₅; o corresponde a un grupo R₆; 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 o 6;

R₆ 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 R₆ está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄;

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, alcanoilo 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 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y SF₅;

R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

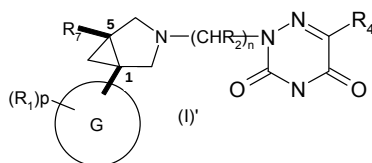
R' es H, alquilo C₁₋₄ o alcanoilo C₁₋₄;

R'' se define como R';

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

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

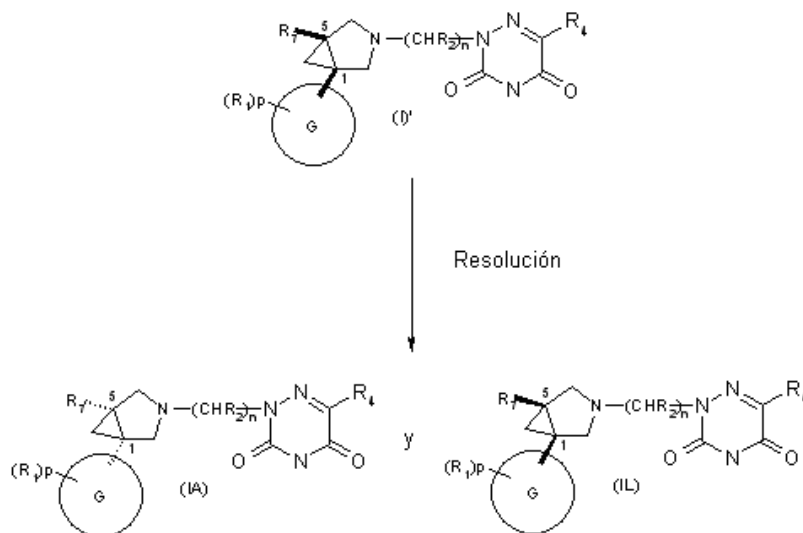
En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)' que se corresponden con los compuestos de fórmula (I), o sales de los mismos, que tienen disposición "cis", representados destacando en **negrita** los enlaces



en donde G, p, n, R₁, R₂ y R₇ son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

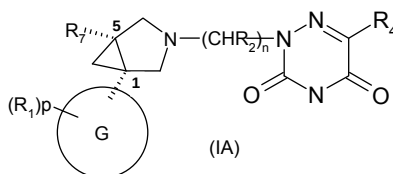
Se apreciará que los compuestos de fórmula (I)' poseen al menos dos centros quirales, concretamente en la posición 1 y 5 en la parte 3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la disposición *cis* fijada, los compuestos pueden existir en dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales en el 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 las mezclas de los mismos, incluyendo aunque no limitadas a mezclas racémicas, que demuestren actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en este documento.

En los compuestos de fórmula (I)' hay al menos dos centros quirales, que se encuentran en el resto 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 en el ciclopropano, pueden obtenerse los estereoisómeros individuales de compuestos de fórmula (I)' como se muestra en el siguiente esquema:



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

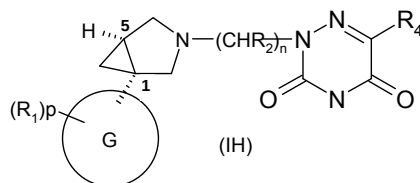
En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IA) que corresponden a isómeros estereoquímicos de compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración mostrada en el siguiente dibujo en los centros quirales de las posiciones denominadas 1 y 5:



en donde G, p, n, R₁, R₂, R₄ y R₇ son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I), o una sal de los mismos.

Se entiende 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 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.

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 la configuración (1S,5R) o (1R,5R)



5 en donde G, p, n, R₁, R₄ y R₂ son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I) y R₇ es hidrógeno, o una sal de los mismos.

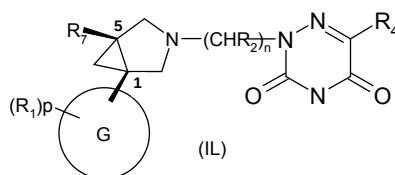
Puede generarse una nomenclatura diferente para la configuración absoluta asignada al centro quiral llamado 1 [(1R) o (1S)] mediante los diferentes significados para el grupo G.

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).

10 Se entiende 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.

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

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



20 en donde G, p, n, R₁, R₄, R₂ y R₇ son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I), o una sal de los mismos.

El término 'alquilo C₁₋₄' como se usa en este documento, como un grupo o una 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.

25 El término 'grupo cicloalquilo C₃₋₇' como se usa en este documento, se refiere a 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' como se usa en este documento, 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.

30 El término 'grupo alcanilo C₁₋₄' como se usa en este documento, puede ser un grupo alcanilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo acetilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo o t-butilcarbonilo y similares.

El término "halógeno", como se usa en este documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

35 El término 'haloalquilo C₁₋₄', como se usa en este documento, indica un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en donde al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con halógeno tal como, por ejemplo, un grupo trifluorometilo y similares.

El término 'grupo haloalcoxi C₁₋₄', como se usa en este documento, puede ser un grupo alcoxi C₁₋₄ como se define anteriormente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, tal como OCHF₂ o OCF₃.

40 El término 'arilo', como se usa en este documento, se refiere a un resto carbocíclico aromático, tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término "heteroarilo monocíclico de 5, 6 miembros", como se usa en este documento, se refiere a un anillo heterociclo monocíclico, aromático, de 5 o 6 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono.

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

El término "heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros", como se usa en este documento, se refiere a un anillo heterociclo, bicíclico, aromático, de 8 a 11 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono.

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

- 15 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 es o bien saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y 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 están condensados a un anillo benzeno, 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 como se definen anteriormente. De esta manera, además de los heteroarilos aromáticos enumerados anteriormente, los heterociclos también incluyen (aunque no se limitan a) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopianilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopianilo y similares.

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

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

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

En otra realización, R₁ es trifluorometilo.

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

- 45 En una realización R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, halógeno, fenilo o hidroxi.

- 50 En otra realización R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, flúor), haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, trifluorometilo), un heterociclo de 5-14 miembros, opcionalmente sustituido, (por ejemplo, tiofenilo, pirrolidinilo, piridinilo, isoxazolilo, piridazinilo, oxazolilo o pirazinilo opcionalmente sustituido), fenilo opcionalmente sustituido, ciano o cicloalquilo C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropilo).

En una realización adicional, R₄ es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, (por ejemplo, tiofenilo, piridinilo, isoxazolilo, piridazinilo, oxazolilo o pirazinilo opcionalmente sustituido).

En una realización, R₆ es un grupo seleccionado a partir de: isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 2-tiazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes selec-

cionados a partir de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₂ (por ejemplo metilo), haloalquilo C₁₋₂ (por ejemplo trifluorometilo), alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo metoxi), alcanilo C₁₋₃ (por ejemplo acetilo).

En una realización, G es fenilo.

En una realización, R₇ es hidrógeno o metilo.

5 En otra realización, R₇ es hidrógeno.

En una realización, p es 0, 1 o 2.

En otra realización, p es 1.

En una realización, n es 3 o 4.

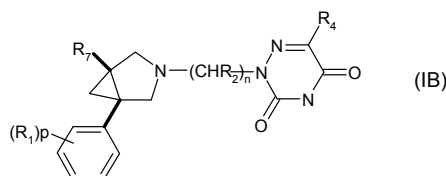
En otra realización, R₄ es hidrógeno, metilo, hidroxilo, fenilo o flúor.

10 En otra realización, R₆ es isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo.

En otra realización, R₇ es hidrógeno.

En otra realización, p es 1 y R₁ es trifluorometilo.

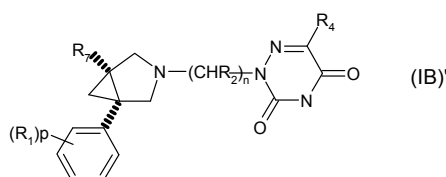
En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IB) o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₄, p, n y R₇ son como se definen por la fórmula (I):



15 En la Fórmula (IB), en una realización, n es 3 o 4, p es 1, R₁ es trifluorometilo, R₂ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, metilo, hidroxilo, flúor o un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, y R₇ es hidrógeno.

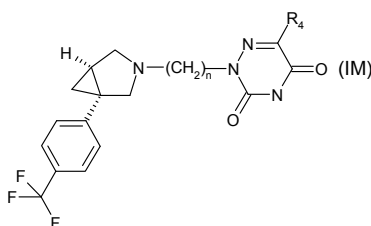
La configuración absoluta de los compuestos de la presente invención puede asignarse de acuerdo con el método descrito en la Publicación Internacional PCT WO2005/080382.

20 En una realización, se proporciona un isómero estereoquímico de fórmula (IB)' o una sal del mismo, enriquecido en la configuración mostrada en el siguiente dibujo en los centros quirales en la posición denominada 1 y 5, en donde R₁, R₂, R₄, p, n y R₇ son como se definen para la fórmula (I):



25 En la Fórmula (IB)', en una realización, n es 3 o 4, p es 1, R₁ es trifluorometilo, R₂ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, metilo, hidroxilo, flúor o un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, y R₇ es hidrógeno.

En una realización adicional, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IM) o una sal del mismo, en donde R₄ y n son como se definen para la fórmula (I):



30 En la Fórmula (IM), en una realización, n es 3 o 4, p es 1 y R₄ es un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, (por ejemplo, tiofenilo, piridinilo, isoxazolilo, piridazinilo, oxazolilo, pirazinilo opcionalmente sustituido).

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

5 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse también 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 a partir de los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse con facilidad asociados con moléculas de disolvente mediante cristalización o evaporación de un disolvente apropiado, para dar los correspondientes solvatos.

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

15 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 procedimientos químicos) se denominan como "compuestos de la invención".

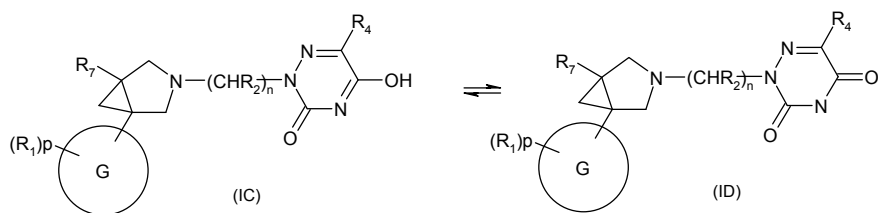
20 Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación de los compuestos de la invención, sería necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para evitar reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para el uso según la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden usar 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). Ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifático (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres de alquilo, tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato.

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

35 Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente no aceptables de los mismos 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 los isótopos ^{125}I son particularmente útiles 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 vida media *in vivo* o menores necesidades de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención y sales farmacéuticamente no aceptables de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos, disponible fácilmente, por un reactivo no marcado con isótopos.

50 Ciertos grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos estos 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 tautoméricas, incluyendo las mezclas.

55 Se apreciará por el experto en la técnica que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en las formas tautómeras (IC) y (ID) como se describe a continuación:

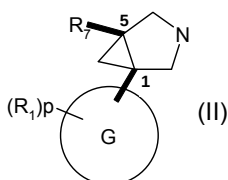


Se pretende que ambas formas tautómeras estén incluidas dentro del alcance de esta invención.

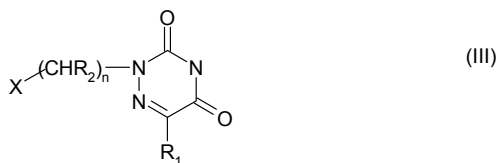
Algunos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse siguiendo algunos de los procedimientos descritos en la Publicación Internacional PCT WO2005/080382.

5 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)' o una sal del mismo como se define anteriormente, que comprende las etapas de:

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



con un compuesto de fórmula (III):

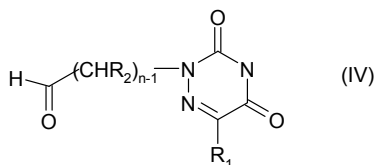


10

en donde R_1 , R_2 y n son como se definen para la fórmula (I) y X es un grupo saliente;

o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (IV)



15

en donde R_1 , R_2 y n son como se definen para la fórmula (I);

y desde entonces opcionalmente para el procedimiento (a) o el procedimiento (b):

(i) eliminar cualquier grupo(s) protector(es); y/o

(ii) formar una sal; y/o

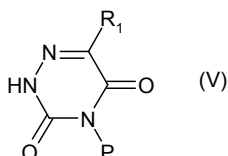
(iii) convertir un compuesto de fórmula (I)' o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I)' o una sal del mismo.

5 El procedimiento (a) puede llevarse a cabo usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria. El grupo saliente X puede ser halógeno tal como cloro. De forma alternativa, X puede ser un grupo sulfonilo tal como alquil C₁₋₄ sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo), alquil C₁₋₄ sulfonilo o haloalquil C₁₋₄ sulfonilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo en donde el arilo es fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, o un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, en donde en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C₁₋₂; por ejemplo, *para*-toluensulfonilo. Cuando X es un halógeno, la reacción puede llevarse a cabo usando una base tal como carbonato de potasio en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro sódico en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura adecuada, por ejemplo 60°C.

10 El procedimiento (b) puede realizarse usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria por medio de aminación reductora. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo usando triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano o acetonitrilo a 0°C.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 481-490 o Publicación Internacional PCT WO2005/080382).

15 Un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):



en donde R₁ es como se define anteriormente para la fórmula (I) y P es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como derivado de bencilo o benzoilo con un compuesto de fórmula (VI):

20 LCH₂(CH₂)_nCH₂ X (VI)

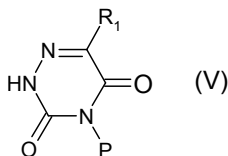
en donde n se define como para la fórmula (I), X es como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (III) y L es un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de bromo.

25 De forma alternativa, L puede ser un grupo sulfonilo tal como alquil C₁₋₄ sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo), alquil C₁₋₄ sulfonilo o haloalquil C₁₋₄ sulfonilo (por ejemplo, trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, o un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, en donde en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C₁₋₂; por ejemplo, *para*-toluensulfonilo. Cuando L es un halógeno, la reacción puede llevarse a cabo usando una base tal como carbonato de potasio en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro sódico en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura adecuada, por ejemplo 60°C.

30

Un compuesto de fórmula (IV), como se define anteriormente puede prepararse:

f) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V), como se define anteriormente:



con un compuesto de fórmula (VII):

35 MCH(CHR₂)_{n-1} X (VII)

en donde n se define como para la fórmula (I), X es como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (III) y M es un grupo protector carbonílico apropiado (por ejemplo, dimetilacetal o dioxolano);

y después

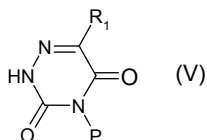
g) por escisión del(de los) grupo(s) protector(es).

40 La escisión de los grupos protectores puede llevarse a cabo en condiciones apropiadas conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, cuando M es dimetilacetal y P es derivado de benzoilo, la escisión puede llevarse a cabo

mediante tratamiento con una disolución diluida de ácido clorhídrico en dioxano o metanol con calentamiento suave (por ejemplo, a 60°C).

Un compuesto de fórmula (IV), como se define anteriormente, también puede prepararse:

h) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V), como se define anteriormente:

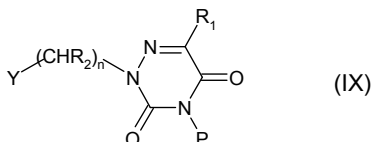


5

con un compuesto de fórmula (VIII)



en donde n se define como para la fórmula (I), X es como se define anteriormente e Y es una función alcohólica protegida (por ejemplo: tercbutildimetilsililo) para formar un compuesto de fórmula (IX)



10

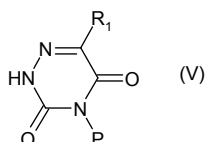
y después

i) la escisión del grupo protector de nitrógeno bajo condiciones apropiadas conocidas por el experto en la técnica.

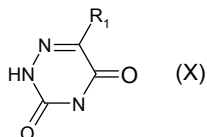
ii) la escisión del grupo protector de oxígeno en condiciones apropiadas conocidas por el experto en la técnica y posterior oxidación de la función alcohólica libre obtenida a un grupo carbonilo.

15 Por ejemplo cuando P es un grupo benzoilo, la escisión puede llevarse a cabo por tratamiento con amoníaco diluido en disolución metanólica a temperatura ambiente. Entonces, cuando N es un grupo protector de tercbutildimetilsililo, la escisión puede llevarse a cabo mediante tratamiento con una disolución 1N de ácido clorhídrico en dioxano a 0°C durante 1 hora. Las condiciones apropiadas para la etapa de oxidación comprenden la oxidación mediante peryodinato de Dess-Martin en THF seco como disolvente a 0°C durante 1 hora.

20 Los compuestos de la fórmula (V):



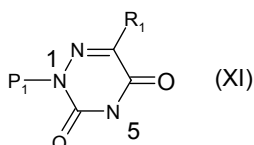
en donde R₁ se define como para los compuestos de fórmula (I) y P es un grupo protector de nitrógeno adecuado que puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (X)



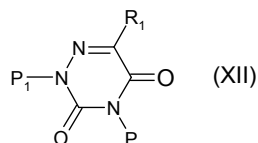
25 a través de reacciones conocidas en la bibliografía o a través de los procedimientos descritos posteriormente.

Por ejemplo, se pueden preparar compuestos de fórmula (V), según el siguiente procedimiento:

c) protegiendo el nitrógeno N5 en compuestos de fórmula (XI) en donde R₁ se define como para los compuestos de fórmula (I) y P1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado



para dar compuestos de fórmula (XII)

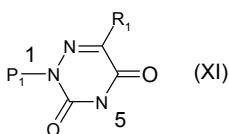


Por ejemplo, cuando P es un grupo protector de benzoilo, los compuestos (XI) se disuelven en piridina seca a 0°C y se añade cloruro de benzoilo en gotas.

5 d) seguido por la escisión del grupo protector P1.

Por ejemplo, cuando P1 es grupo protector acetilo y P es un grupo benzoilo, la escisión del primer grupo puede llevarse a cabo usando una disolución diluida de ácido clorhídrico a temperatura de reflujo durante 15 min.

Los compuestos de fórmula (XI):



10 pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente a través de reacciones conocidas en la bibliografía.

Cuando se requiere un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de fórmula (I) o sales del mismo, éste puede obtenerse, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica o diastereoisomérica correspondiente usando métodos convencionales.

15 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.

De forma alternativa, puede sintetizarse un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de general fórmula (I), o sales del mismo, a partir de los intermedios ópticamente activos apropiados usando cualquiera de los procedimientos generales descritos en este documento.

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

25 También se ha descubierto que muchos de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 medio del bloqueo de los receptores D₂; sin embargo, se cree también 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 (véase 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 los mismos que tienen una afinidad mayor (por ejemplo, ≥10 veces o ≥100 veces mayor) por el receptor de dopamina D₃ que por el receptor de dopamina D₂ (dicha afinidad puede medirse usando la metodología estándar – véase en este documento).

35 Los compuestos de la invención pueden usarse de forma adecuada como moduladores selectivos de los receptores D₃.

40 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, donde se ha sugerido que están implicados los receptores D₃ (por ejemplo, véase Levant, 1997, Pharmacol. Rev., 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras afecciones que pueden tratarse por los compuestos incluyen trastornos relacionados con sustancias, trastornos disquínéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y disquinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo que incluye 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, por ejemplo, IBS.

Los compuestos de fórmula (I) se usarán para el tratamiento de todos los aspectos de la drogodependencia que incluyen la prevención de la recaída y el alivio de los síntomas de abstinencia por el abuso de drogas tales como nicotina, alcohol, cocaína, anfetamina, metanfetamina, opiáceos, benzodiazepinas, inhalantes y la inhibición de la tolerancia inducida por los opioides. Además, los compuestos de la fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se usarán para reducir el ansia y por lo tanto serán útiles en el tratamiento del ansia por el consumo de drogas. El ansia por el consumo de drogas se puede definir como la motivación del estímulo para auto-administrarse una sustancia psicoactiva que ya se había consumido anteriormente. Tres factores principales están implicados en el desarrollo y el mantenimiento del ansia por el consumo de drogas: (1) Los estados disfóricos durante la abstinencia pueden funcionar como un reforzador negativo que conduce al ansia; (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 (recuerdo) de la capacidad de las drogas para favorecer efectos placenteros y aliviar un estado disfórico durante la abstinencia. El ansia puede explicar la dificultad que los individuos tienen para dejar el consumo de drogas y por lo tanto contribuye de forma significativa al mantenimiento de la dependencia de las drogas y la probabilidad de recaída o restauración de comportamientos de búsqueda de drogas y toma de drogas.

Un amplio intervalo 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 y 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 este documento, 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 este documento 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). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en este documento 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 que incluye 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 Específico; 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).

El término "trastornos relacionados con sustancias" incluye:

Trastornos relacionados con sustancias que incluyen 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 del Alcohol (303.90), Abuso del Alcohol (305.00), Intoxicación Etílica (303.00), Abstinencia de Alcohol (291.81), Delirio por Intoxicación por Alcohol, Delirio por Abstinencia de Alcohol, Demencia Persistente Inducida por Alcohol, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por el 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 el Alcohol y Trastorno No Especificado de Otra Manera Relacionado con el Alcohol (291.9); Trastornos Relacionados con las Anfetaminas (o Sustancias Similares a las 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

5 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 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 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 Dependencia de Varias Sustancias (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.

40 El término "deterioro cognitivo" incluye deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y afecciones psicóticas asociadas con el deterioro cognitivo, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer.

Dentro del contexto de la presente invención, se pretende que la expresión "tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia" incluya también la prevención de la recaída en dicho trastorno relacionado con una sustancia.

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

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

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

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

55 También se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un proceso psicótico, trastornos relacionados con una sustancia en un mamífero, trastornos de espectro obsesivo-compulsivo y eyaculación precoz.

También se proporciona un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de un proceso psicótico (por ejemplo, esquizofrenia), trastornos relacionados con sustancias, trastornos de espectro obsesivo-compulsivo y eyaculación precoz en un mamífero.

- 5 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 un proceso psicótico, abuso de sustancias en un mamífero, trastornos de espectro obsesivo-compulsivo y eyaculación precoz.

- 10 También se proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un proceso psicótico (por ejemplo esquizofrenia), abuso de sustancias, trastornos de espectro obsesivo-compulsivo y eyaculación precoz en un mamífero.

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

- 15 El "tratamiento" incluye la profilaxis, cuando ésta sea apropiada para la(s) afección(ones) pertinentes.

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 puede ser para el uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

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

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

- 25 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.

Una formulación líquida consistirá en general en una suspensión o disolución del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable en un(os) vehículo(s) líquido(s) adecuado(s), por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también un agente de suspensión, un agente conservante, aromatizante o colorante.

- 30 Una composición en forma de un comprimido se puede preparar utilizando cualquier vehículo(s) farmacéuticamente adecuado(s), usado(s) habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

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(s) farmacéutico(s) adecuado(s), por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

- 35 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso estéril o en aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuate o aceite de sésamo. De forma alternativa, la disolución se puede liofilizar y después reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

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

- 40 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 dosis múltiples en forma estéril en un envase sellado, que puede tener la 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 ser desechado una vez que se ha terminado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

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 dosis múltiples en forma estéril en un envase sellado, que puede tener la 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 ser desechado una vez que se ha terminado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

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

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas, en donde 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.

- 5 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.

- 10 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 del mismo calculada como la base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces por día. De forma adecuada, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Métodos de Ensayo Biológico

- 15 La potencia funcional de los compuestos de esta invención puede medirse por el siguiente ensayo de proximidad de centelleo GTP γ S (GTP γ S-SPA). Las células usadas en el estudio son Células de Ovario de Hámster Chino (CHO) para D3 y células de Ovario de hámster Chino (CHO) o Riñón Embrionario Humano (HEK) para D2.

Línea Celular

CHO_D2 o HEK_D2

CHO_D3

D₃ de dopamina de CHO transducida con proteína G G0 bacmam.

Todas las etapas se realizan a 4°C. 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, usando KOH.

- 20 Se homogeneizan las células en un mezclador Waring de vidrio durante 2 ráfagas de 15 segundos en 200 ml de tampón (HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, 25 μ g/ml de bacitracina, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, Pepstatina A 2 μ M). (Los 2 últimos reactivos se añadieron como disoluciones madre x100 y x 500 frescas 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 suspende de nuevo en el mismo tampón
- 25 que anteriormente pero sin PMSF y Pepstatina A. El material después se fuerza 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.

- 30 La concentración superior final de fármaco de ensayo es 3 μ M en el ensayo y se realizan curvas de dilución 1:4 seriadas de 11 puntos en DMSO al 100% usando un Biomek FX. Se añade el fármaco de ensayo al 1% (0,5 μ l) del volumen de ensayo total (TAV) a una placa de ensayo de 384 pocillos de polipropileno Greiner blanca sólida. Se añade el 50% del TAV (25 μ l) de membranas preacopladas (durante 60 minutos a TA), 5 μ g/pocillo, y perlas del Ensayo de Proximidad por Centelleo de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM (pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM), 60 μ g/ml de saponina y 3 μ M para D2 y 30 μ M para D3 GDP. La tercera adición es una adición del 20% del TAV (10 μ L) de, o bien 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 del 29% del TAV (15 μ l) de GTP[35S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones se centrifugan las placas de ensayo durante 1 minuto a 1.000 rpm. La mezcla de ensayo final (50,5 μ l) 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.

- 40 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 IC₅₀ generada por el experimento de "formato de antagonista", usando la ecuación de Cheng & Prusoff: $fKi = IC_{50}/1 + ([A]/EC_{50})$ donde: [A] es la concentración del agonista Quinelorano en el ensayo y EC₅₀ es el valor de EC₅₀ de Quinelorano obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como -logfKi.

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

- 45 En el contexto de la presente invención, se usa el pKi funcional (fpKi, que corresponde al logaritmo negativo de fKi) en lugar de Ki funcional (fKi) y los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos muestran típicamente un fpKi para los receptores D3 mayores que 7,0.

En una realización se proporcionan compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos que tienen mayor afinidad por los receptores de dopamina D₃ que por los receptores de dopamina D₂.

Ejemplos

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

- 5 En los procedimientos que se muestran a continuación, después de cada material de partida, se proporciona típicamente la 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.

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

Todas las temperaturas se expresan en °C.

Típicamente, los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN) pueden registrarse en instrumentos Varian a 300, 400 o 500 MHz, o en un instrumento Bruker a 300 y 400 MHz.

- 15 Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz), los desplazamientos químicos se presentan en ppm campo abajo (d) de Me₄Si, usado como patrón interno, y típicamente se denominan como singletes (s), singletes anchos (bs), dupletes (d), dupletes de dupletes (dd), tripletes (t), cuádrupletes (q) o multipletes (m).

- 20 Típicamente, los espectros de masas (MS) pueden recogerse en un Espectrómetro de Masas de triple cuádrupolo 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, típicamente sólo se presenta un pico del grupo de iones moleculares.

La LCMS puede registrarse en las siguientes condiciones:

- 25 Las trazas cromatográficas DAD, los cromatogramas de masas y los espectros de masas pueden recogerse en un sistema UPLC/MS AcquityTM equipado con un espectrómetro de masas Micromass ZQTM que funciona en ESI positivo. Las fases usadas son: A) H₂O/ACN 95/5 + TFA al 0,1%; B) H₂O/ACN 5/95 + TFA al 0,1%. El gradiente es: t = 0 min) 95% de A y 5% de B, t = 0,25) 95% de A y 5% de B, t = 3,30) 100% de B, t = 4,0) 100% de B, seguido de 1 min de reacondicionamiento.

Columna: Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m, 35°C, Caudal: 600 μ l/min.

- 30 Ajuste de masa: Capilaridad 3,25 kV, cono 20V, temperatura de la fuente 115°C desolvatación T 350°C.

A menos que se especifique otra cosa, las purificaciones Preparativas LC-MS pueden llevarse a cabo bajo las siguientes condiciones:

- 35 Instrumento: sistema preparativo HPLC-MS Waters (2767 y 2525) equipado con detector de serie de fotodiodos y Micromass ZQ. Columna: Waters XTerra MS C18 (19 x 300 mm, 10 μ m). Caudal 20 ml/min. Fase móvil: Fase A = agua + TFA al 0,1%, fase B = acetonitrilo + TFA al 0,1%. 0-3,0 min (A: 90%, B: 10%), 3,0 min (A: 90%, B: 10%), 3,0-26,0 min (A: 5%, B: 95%), 26,0 min (A: 5%, B: 95%), 26,0-30,0 min (A: 5%, B: 95%), 30,0 min (A: 5%, B: 95%), 30,0-30,5 min (A: 90%, B: 10%), 30,5 min (A: 90%, B: 10%), 30,5-31,5 min (A: 90%, B: 10%). Las fracciones que contienen el material puro se recogen típicamente y los disolventes se evaporan. Típicamente, las sales trifluoroacetato obtenidas de esta manera se neutralizan pasándolas sobre un cartucho SCX.

- 40 A menos que se especifique otra cosa, las “condiciones LC-MS – método básico” Preparativas pueden ser: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 μ m; Fase móvil: A: disolución de NH₄HCO₃ 10 mM, pH 10; B: CH₃CN; Gradiente: 35% de (B) durante 1 min, 35% a 45% de (B) en 9 min, 45% a 100% de (B) en 2 min, 100% de (B) durante 1,5 min; Caudal: 17 ml/min; Intervalo UV: 210-350 nm; Ionización: ES+; Intervalo de masas: 100-900 uma. La fracción así obtenida se evapora típicamente para dar el compuesto como una base libre.

- 45 Las purificaciones por HPLC preparativa pueden realizarse bajo las siguientes condiciones:

Instrumento: Shimadzu (LC/8A y SCL/10A) equipado con detector espectrofotométrico de UV (SPD/6A). Columna: Waters SymmetryPrep C18 19 x 30 mm x 7 μ m; caudal: 20 ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 9/1 + TFA al 0,5%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,5% usando un gradiente de 30 min de 5-100% de disolvente B.

- 50 Típicamente, se recogen las fracciones que contienen el material puro y los disolventes se evaporan. Típicamente, las sales de trifluoroacetato obtenidas de esta manera se neutralizan pasándolas sobre un cartucho SCX.

Las purificaciones por HPLC preparativo (FractionLynx) pueden realizarse bajo las siguientes condiciones:

MDAP FractionLynx Autopurification System™ Waters

Columna: SUPELCOSIL ABZ +Plus, 100 x 21,2 mm, 5 µm ps

Fase móvil: A: H₂O + HCOOH al 0,1%; B: CH₃CN + HCOOH al 0,1%

5 Gradiente: t=0 min, 5% de (B) en 1 min, 5% a 95% de (B) en 9 min, 95% a 100% de (B) en 3 min

Caudal: 20 ml/min

Intervalo UV: 210-400 nm

Ionización: ES+/ES-

Intervalo de masas: 150-900 da

10 Las rotaciones ópticas pueden medirse típicamente usando un polarímetro (Perkin Elmer Modelo 341) que funciona a 589 nm (fuente de sodio) [Las medidas se realizan usando una microcélula de 1 decímetro termostatada a 23°C. Las concentraciones son típicamente de 10 mg/ml (c = 1)] o usando un polarímetro (Perkin Elmer Modelo 241) que funciona a 589 nm (fuente de sodio) [Las medidas se realizan usando una microcélula de 1 decímetro termostatada a 23°C. Las concentraciones son típicamente de 10 mg/ml (c = 0,01)]. Para las asignaciones OR iniciales, se usa el Programa Dalton Quantum Chemistry.

La determinación del punto de fusión puede realizarse en un aparato Buchi B-540.

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).

20 Para las reacciones que implican irradiación con microondas, puede usarse un Personal Chemistry Emrys™ Optimizer.

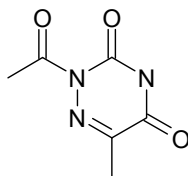
La cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice puede realizarse sobre gel de sílice de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o sobre cartuchos de sílice Biotage rellenados previamente.

25 La purificación también puede realizarse usando o bien cromatografía en columna rápida manual Biotage (Flash+). Todos estos instrumentos funcionan con cartuchos de sílice Biotage.

A menos que se afirme otra cosa, todas las reacciones se realizan típicamente en una atmósfera inerte (por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno).

30 En el texto se utilizan las siguientes abreviaturas: EtOAc, AcOEt = acetato de etilo, Et₂O = dietiléter, MeOH = metanol; THF = tetrahidrofurano, Tlc se refiere a cromatografía en capa fina en placas de sílice, y seco se refiere a una disolución seca sobre sulfato sódico anhidro, t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente, DMSO = dimetilsulfóxido; DMF = N,N'-dimetilformamida, DCM = diclorometano, EtOH = etanol, DCE = dicloroetano, cy = ciclohexano; Cartucho SPE = Cartucho de Extracción en Fase Sólida; Cartucho SCX = Cartucho de Intercambio Catiónico Fuerte.

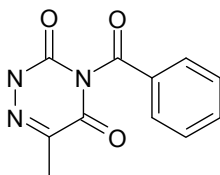
Preparación 1: 2-acetil-6-metil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P1)



35 Se suspendió 6-azatimina (disponible comercialmente de Alfa Aesar, 300 mg, 2,360 mmoles) en anhídrido acético (1,34 mL, 14,20 mmoles) y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se secó al vacío. El producto en bruto se trató repetidamente con tolueno y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título 2-acetil-6-metil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

40 **MS (ES) (m/z):** 170,06 [M+H]⁺.

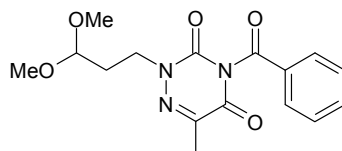
Preparación 2: 6-metil-4-(fenilcarbonil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P2)



A una disolución de 2-acetil-6-metil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P1, 196 mg, 1,159 mmoles) en 1,4-Dioxano (2 mL) y piridina seca (0,281 mL, 3,48 mmoles) que se trató a 5°C, se añadió en gotas cloruro de benzoilo (0,155 mL, 1,333 mmoles), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente se añadió 0,1 eq de cloruro de benzoilo y la mezcla se agitó a ta durante 4 horas más. La mezcla de reacción se filtró entonces para eliminar la sal de piridinio y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (5 mL), después se añadió HCl al 37% (126 µL) y la reacción se puso a reflujo durante 15 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (eluyente: DCM a DCM/MeOH 6:4) proporcionando el compuesto del título 6-metil-4-(fenilcarbonyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (180 mg, 0,779 mmoles, 67% de rendimiento).

MS (ES) (m/z): 232,11 [M+H]⁺.

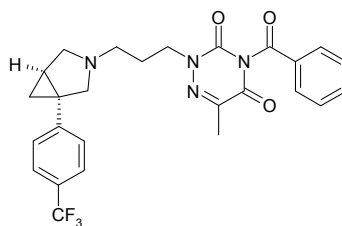
Preparación 3: 2-[3,3-bis(metilo)propil]-6-metil-4-(fenilcarbonyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P3)



A una disolución de 6-metil-4-(fenilcarbonyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P2, 90 mg, 0,389 mmoles) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (0,6 mL), se añadieron carbonato de potasio (64,6 mg, 0,467 mmoles) y 3-bromo-1,1-bis(metilo)propano (disponible comercialmente de Aldrich, 0,071 mL, 0,467 mmoles) y la mezcla se agitó a ta toda la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se desactivó con agua y se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida (Cy 100% a Cy/AcOEt 6:4) proporcionando el compuesto del título 2-[3,3-bis(metilo)propil]-6-metil-4-(fenilcarbonyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (92 mg, 0,276 mmoles, 70,9% de rendimiento) como un aceite claro.

MS (ES) (m/z): 356,08 [M+Na]⁺.

Preparación 4: 6-metil-4-(fenilcarbonyl)-2-(3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P4)



Etap a:

A una disolución de 2-[3,3-bis(metilo)propil]-6-metil-4-(fenilcarbonyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P3, 92 mg, 0,276 mmoles) en Tetrahidrofurano (THF) (2,3 mL), se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N (0,690 mL, 0,690 mmoles) y la mezcla se agitó a ta durante 2,5 horas. La reacción se desactivó entonces con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida proporcionando 3-[6-metil-3,5-dioxo-4-(fenilcarbonyl)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il]propanal como un producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

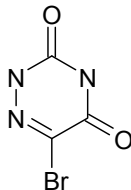
Etap b:

Se disolvieron 3-[6-metil-3,5-dioxo-4-(fenilcarbonyl)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il]propanal, isopropóxido de titanio (IV) (0,110 mL, 0,376 mmoles) y (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (para el procedimiento de preparación de referencia, véase el documento WO2005/080382, 62,6 mg, 0,276 mmoles) en 1,2-Dicloroetano (DCE) (9 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después la disolución se enfrió a 0°C y se añadió NaBH(AcO)₃ (80 mg, 0,376 mmoles). La mezcla se agitó a ta toda la noche. Al día siguiente se desactivó

- 5 con agua y se diluyó con DCM. La mezcla se filtró y se extrajo; la fase orgánica se lavó con agua y disolución saturada de NaHCO_3 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida (DCM a DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0,1) proporcionando el compuesto del título 6-metil-4-(fenilcarbonyl)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (102 mg, 0,143 mmoles, 57,1% de rendimiento). Se recuperó el 6-metil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona formada durante la reacción (25 mg, 0,063 mmoles).

MS (ES) (*m/z*): 499,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

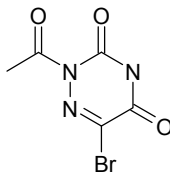
Preparación 5: 6-bromo-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P5)



- 10 Se añadió bromo (2,506 mL, 48,6 mmoles) a una suspensión de 1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (disponible comercialmente de Aldrich, 2,5 g, 22,11 mmoles) en Agua (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. Se formó un precipitado blanco. El sólido se recuperó por filtración y se recrystalizó a partir de agua (15 mL a temperatura de reflujo) proporcionando el compuesto del título 6-bromo-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (1,97 g, 10,26 mmoles, 46,4% de rendimiento) como un sólido cristalino blanco.

MS (ES) (*m/z*): 191,95 $[\text{M}]^+$.

- 15 **Preparación 6: 2-acetil-6-bromo-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P6)**

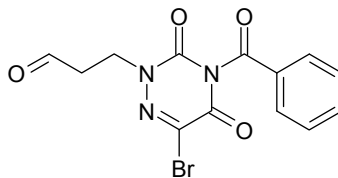


Se suspendió 6-bromo-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P5, 2,1 g, 10,94 mmoles) en anhídrido acético (6,19 mL, 65,6 mmoles) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 2 horas.

- 20 La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se trató repetidamente con tolueno para dar 2-acetil-6-bromo-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (2,47 g, 10,56 mmoles, 96% de rendimiento) como un sólido rosa claro. Éste se usó para la siguiente etapa sin purificación.

MS (ES) (*m/z*): 233,95 $[\text{M}]^+$.

Preparación 7: 3-[6-bromo-3,5-dioxo-4-(fenilcarbonyl)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il]propanal (P7)



- 25 Etapa a:

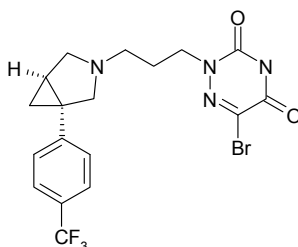
- 30 Se disolvió 2-acetil-6-bromo-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P6, 2,47 g, 10,56 mmoles) en 1,4-Dioxano (18 mL) y piridina (2,56 mL, 31,7 mmoles). La disolución se enfrió a 5°C, después se añadió en gotas cloruro de benzoilo (1,470 mL, 12,67 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con disolución acuosa de HCl 0,5N. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (aceite marrón) se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO_2 , eluyente: Cy a Cy/AcOEt 6:4) proporcionando 6-bromo-4-(fenilcarbonyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (1,46 g, 4,93 mmoles, 46,7% de rendimiento) como un polvo blanco.

Etapa b:

A una disolución en agitación de 6-bromo-4-(fenilcarbonyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (1,46 g, 4,93 mmoles) en N,N-Dimetilformamida seca (DMF) (64,9 ml), se añadió TRIETILAMINA (0,825 ml, 5,92 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió acroleína (0,366 ml, 4,93 mmoles) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se desactivó entonces con disolución saturada de NH₄Cl y se diluyó con AcOEt. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con agua fría, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 3-[6-bromo-3,5-dioxo-4-(fenilcarbonyl)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il]propanal (1,8 g, 5,11 mmoles). El compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) : δ ppm 9,86 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 3H), 4,40-4,34 (t, 2H), 3,08-3,02 (t, 2H).

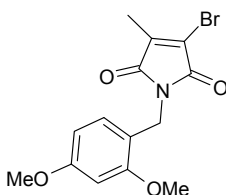
Preparación 8: 6-bromo-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P8)



Se disolvió 3-[6-bromo-3,5-dioxo-4-(fenilcarbonyl)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il]propanal (P8, 1,6 g, 4,54 mmoles) en 1,2-Dicloroetano seco (DCE) (10,200 mL), después se añadió (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (preparado como se describe en el documento WO2005/080382, 1,136 g, 5,00 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió entonces a 0°C y se dejó agitar durante 15 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,059 g, 5,00 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se observó la escisión in situ del grupo protector de N-benzoilo. La mezcla se desactivó entonces con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando un producto en bruto como un aceite amarillo. Este último se purificó por cromatografía en columna rápida (eluyente: DCM a DCM/MeOH 95:5) proporcionando 6-bromo-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (362 mg, 0,788 mmoles, 17,35% de rendimiento) como un polvo blanco.

MS (ES) (m/z): 458,95 [M]⁺.

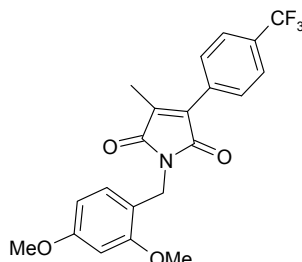
Preparación 9: 1-([2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)-3-bromo-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona (P9)



3-bromo-4-metil-2,5-furandiona (preparada como se describe en Org. and Biomolecular chemistry, pág. 1782, 2004; 4,8 g, 25,1 mmoles) y ([2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)amina (3,78 mL, 25,1 mmoles) se disolvieron en ácido acético (100 mL) y la mezcla se agitó a 100°C toda la noche. El disolvente se concentró entonces a presión reducida, se añadió ácido acético adicional (100 mL) seguido por acetato sódico (1,443 g, 17,59 mmoles) y la mezcla se puso a reflujo durante 3 horas más. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna rápida (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 7:3) proporcionando 1-([2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)-3-bromo-4-metil-1H-pirrol-2,5-diona (8,55 g, 25,1 mmoles, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

MS (ES) (*m/z*): 342 [*M*]⁺.

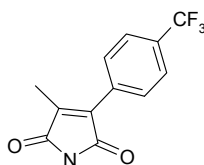
Preparación 10: 1-[[2,4-bis(metiloxy)fenil]metil]-3-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2,5-diona (P10)



Se disolvieron {[2,4-bis(metiloxy)fenil]metil}-3-bromo-4-metil-1*H*-pirrol-2,5-diona (P9, 3,3, 9,7 mmoles), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (3,68 g, 19,40 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (ii) (0,601 g, 0,91 mmoles) y fluoruro de cesio (3,98 g, 26,2 mmoles) y cloruro de *N,N*-dietil-*N*-(fenilmetil)etanaminio (0,22 g, 0,970 mmoles) en Tolueno (60 mL)/ Agua (60,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C toda la noche. El tolueno se evaporó a presión reducida y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con DCM, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto por cromatografía en columna rápida (Biotage SiO₂, eluyente: Cy/AcOEt 98:2; volumen de fracción: 45 mL), proporcionando 1-[[2,4-bis(metiloxy)fenil]metil]-3-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2,5-diona (P10, 4,55 g, 11,22 mmoles).

MS (ES) (*m/z*): 406,1 [*M*]⁺.

Preparación 11: 3-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2,5-diona (P11)

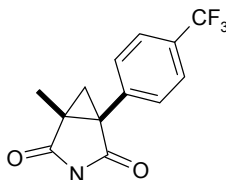


Se calentaron 1-[[2,4-bis(metiloxy)fenil]metil]-3-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2,5-diona (P10, 4,5 g, 11,2 mmoles), anisol (4,8 g, 44,4 mmoles), ácido trifluoroacético (38 mL) y ácido sulfúrico concentrado (0,58 mL) a 90°C durante 6 horas.

El TFA se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y una disolución saturada de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 97:3) proporcionando 3-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2,5-diona (P11, 2,17 g, 8,50 mmoles, 77% de rendimiento).

MS (ES) (*m/z*): 256 [*M*]⁺.

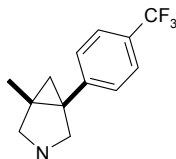
Preparación 12: (1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (P12)



Se disolvieron yoduro de trimetilsolfoxonio (3,71 g, 16,85 mmoles) e hidruro sódico (0,674 g, 16,85 mmoles) en DMSO seco (45 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se añadió entonces una disolución de 3-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2,5-diona (P11, 2,15 g, 8,43 mmoles) en DMSO seco (45 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h.

La reacción se desactivó con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó con agua fría y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 6:4) proporcionando 1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (P12, 1,48 g, 5,50 mmoles, 65,3% de rendimiento) como un sólido blanco.

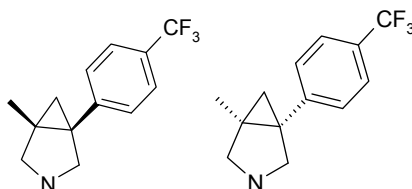
MS (ES) (*m/z*): 269 [*M*]⁺.

Preparación 13: (1R,5R/1S,5S)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P13)

Se disolvió 1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (P13, 1,48 g, 5,50 mmoles) en Tetrahidrofurano (THF) (39,3 ml), la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente complejo de borano tetrahidrofurano (44,0 ml, 44,0 mmoles). Después la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 7h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se añadieron MeOH (40 mL) y HCl 1N en Et2O (8 eq) lentamente y la mezcla se agitó a ta toda la noche. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, se añadieron MeOH (30 mL) y HCl 1N en Et2O (4 eq) adicional y la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por un SCX. Las fracciones de amoniaco se recogieron y evaporaron proporcionando 1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P13, 960 mg, 3,98 mmoles, 72,4% de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ES) (m/z): 242 [M]⁺.

Preparación 14 y Preparación 15: (1S,5S o 1R,5R)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P14, Enantiómero 1) y (1R,5R o 1S,5S)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P15, Enantiómero 2)



El (1R,5R/1S,5S)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P13, 960 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativo, obteniendo 418 mg de 1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P14, Enantiómero 1) y 424 mg de 1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P15, Enantiómero 2).

Cromatografía preparativa:

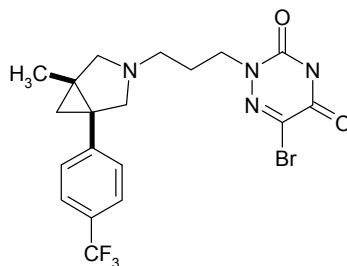
Columna: chiralpack AD-H
 Fase móvil: A: n-Hexano; B: Etanol 80/20 v/v
 Caudal: 14 mL/min
 Intervalo de longitud de onda UV: 220 nm

70 mg/inyección

P14, Enantiómero 1: tiempo ret. (min) % a/a 5,576 100% e.e. >99,5%

P15, Enantiómero 2: tiempo ret. (min) % a/a 7,542 100% e.e. >99,5%

Preparación 16: 6-bromo-(1R,5R o 1S,5S) 2-[3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (Enantiómero 2) (P16)

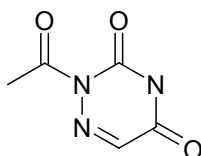


Se disolvió 3-[6-bromo-3,5-dioxo-4-(fenilcarbonil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il]propanal (P7, 201 mg, 0,572 mmoles) en 1,2-Dicloroetano seco (DCE) (1,144 mL), después se añadió 1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-

azabicyclo[3.1.0]hexano (P15, Enantiómero 2, 138 mg, 0,572 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió entonces a 0°C y se dejó agitar a esa temperatura durante 15 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (133 g, 0,629 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se observó la escisión in situ del grupo protector de nitrógeno de benzoilo. Se desactivó entonces con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando un producto en bruto como un aceite amarillo. Lo último se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO₂, eluyente: DCM a DCM/MeOH 95:5) proporcionando 6-bromo-2-(3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (Enantiómero 2, 48 mg, 0,101 mmoles, 17,73% de rendimiento) como un polvo blanco.

MS (ES) (m/z): 479,13 [M]⁺.

Preparación 17: 2-Acetil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P17)

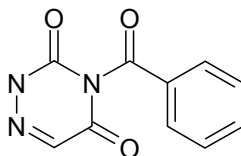


Se suspendió 1,2,4-triazina-3,5-(2H,4H)-diona, disponible comercialmente de Alfa Aesar, (800 mg, 7,07 mmoles) en anhídrido acético (4 ml, 42,4 mmoles) y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se secó al vacío. El producto en bruto se trató repetidamente con tolueno y se concentró al vacío para dar, como un sólido marrón claro, el compuesto del título (1,05 g, 96%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MS (ES) (m/z): 155,99 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,13 - 12,42 (m, 1H), 7,67 - 7,68 (m, 1H), 2,48 - 2,50 (m, 3H).

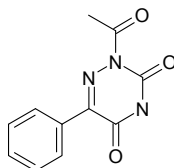
Preparación 18: 4-(Fenilcarbonil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P18)



A una disolución de 2-acetil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (1,05 g, 6,77 mmoles) en 1,4-Dioxano (11 mL) y piridina (1,64 mL, 20,31 mmoles) se trató en gotas a 5°C con cloruro de benzoilo (0,90 mL, 7,78 mmoles), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente se añadió 0,1 eq de cloruro de benzoilo y la mezcla se agitó a ta durante 4 horas más. La mezcla de reacción se filtró entonces para eliminar la sal de piridinio y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en etanol (23 ml) y después se añadió ácido clorhídrico al 37% (0,74 ml, 24,19 mmoles) y la reacción se puso a reflujo durante 15 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (de 0 a 4%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,35 g, 23,47%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,94 (br s, 1H), 8,12 - 8,16 (m, 2H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H)

Preparación 19: 2-acetil-6-fenil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P19)

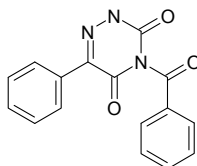


Se calentó 6-fenil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (preparada como se describe en BMCL, 2005, 43, 4363, 56 mg, 0,296 mmoles) en anhídrido acético (2 ml, 21,20 mmoles) a 110°C durante 2h, que se dejó a t.a. toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo 44 mg del compuesto del título (64,3% de rendimiento).

MS (ES) (m/z): 190 [M-CH₃CO]⁺, 254 [M+Na]⁺

¹H-RMN (d-CDCl₃) δ ppm 7,94 - 8,15 (m, 2H), 7,41 - 7,65 (m, 3H), 2,72 (s, 3H)

Preparación 20: 6-fenil-4-(benzoil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P20)

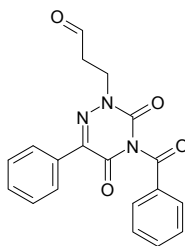


- 5 Se añadió cloruro de benzoilo (0,253 ml, 2,180 mmoles) a una disolución de 2-acetil-6-fenil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (420 mg, 1,817 mmoles) y piridina (0,441 ml, 5,45 mmoles) en 1,4-Dioxano (5 ml) a 5°C. La mezcla se agitó a t.a. toda la noche. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con DCM, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico al 37% en agua (0,250 ml, 3,04 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó en un cartucho de sílice biotage 25M, eluyendo con Cy/AcOEt 8:2 a AcOEt 100%, para dar 87 mg del compuesto del título (16% de rendimiento).

10 **MS (ES) (m/z):** 294 [M+H]⁺.

¹H-RMN (d-CDCl₃) δ ppm 7,96 - 8,07 (m, 4H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,42 - 7,53 (m, 3H).

Preparación 21: 3-[3,5-dioxo-6-fenil-4-(fenilcarbonil)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il]propanal (P21)



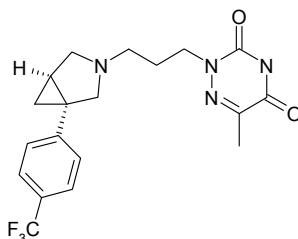
- 15 A una disolución de 6-fenil-4-(fenilcarbonil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (84 mg, 0,286 mmoles) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (2 mL) bajo atmósfera de argón, se añadió trietilamina (0,050 ml, 0,359 mmoles) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 min., después se añadió acroleína (0,020 ml, 0,299 mmoles) y la mezcla se agitó toda la noche.

- 20 La reacción se desactivó mediante NH₄Cl saturado (4 mL) y la fase acuosa se extrajo mediante Et₂O (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua helada, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener 77 mg del título (77% de rendimiento).

MS (ES) (m/z): 350 [M+H]⁺.

¹H-RMN (d-CDCl₃) δ ppm 9,89 (s, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 2H), 7,67 - 7,75 (m, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 4,46 (t, 2H), 3,05 (td, 2H).

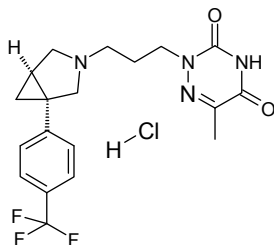
- 25 **Ejemplo 1: 6-metil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E1)**



- 30 Se disolvió 6-metil-4-(fenilcarbonil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P4, 102 mg, 0,205 mmoles) en una disolución 2,0 M de amoníaco en MeOH (2,046 ml, 4,09 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna rápida (eluyente DCM a DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1) proporcionando el compuesto del título 6-metil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E1, 67,7 mg, 0,172 mmoles).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 7,54 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,55- 2,45 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 0,93-0,82 (m, 1H).

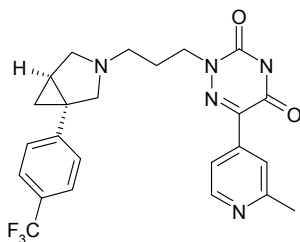
5 **Ejemplo 2: Sal de hidrocloreto de 6-metil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E2)**



10 Se disolvió 6-metil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona en Et₂O y se trató con HCl 1N en Et₂O para formar el compuesto del título sal de hidrocloreto de 6-metil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E2, 73,8 mg, 0,171 mmoles).

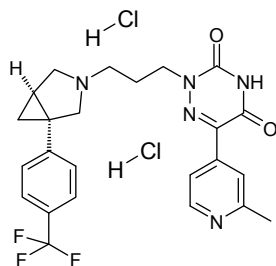
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: ppm 12,1 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 7,7 (2H, d), 7,4 (2H, d), 4,19 (2H, d), 3,8 (3H, m), 3,7 (2H, d), 3,5 (2H, d), 3,4 (2H, d), 3,2 (2H, m), 2,32 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 0,93-0,82 (m, 1H).

15 **Ejemplo 3: 6-(2-metil-4-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E3)**



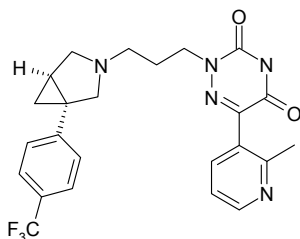
20 Se suspendió 6-bromo-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P8, 100 mg, 0,218 mmoles) en una mezcla desgasificada de 1,2-Dimetoxietano (DME) (3,629 mL)/ Agua (0,726 mL), después se añadieron 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (143 mg, 0,653 mmoles), CARBONATO SÓDICO (69,2 mg, 0,653 mmoles), 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (15,26 mg, 0,044 mmoles) y Tetrakis (50,3 mg, 0,044 mmoles). Después la mezcla se calentó a 90°C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se añadieron 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (143 mg, 0,653 mmoles), 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (15,26 mg, 0,044 mmoles), CARBONATO SÓDICO (69,2 mg, 0,653 mmoles) y Tetrakis (50,3 mg, 0,044 mmoles) de nuevo, la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas más, después de dejó agitando a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre AcOEt y agua. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Preparativo proporcionando 6-(2-metil-4-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E3, 15,7 mg, 0,033 mmoles, 15,29% de rendimiento).

30 **¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)** δ: ppm 8,65-8,58 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,8-7,75 (d, 1H), 7,57-7,51 (d, 2H), 7,25-7,19 (d, 2H), 4,24-4,14 (t, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 6H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H), 0,93-0,84 (m, 1H).

Ejemplo 4: Sal de dihidrocloruro de 6-(2-metil-4-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E4)

Se disolvió 6-(2-metil-4-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E3, 13 mg, 0,027 mmoles) en 2 mL de DCM y se trató con HCl 1,25M en MeOH (2,2 eq) para formar la sal de dihidrocloruro de 6-(2-metil-4-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E4, 14,8 mg, 0,027 mmoles) .

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: ppm 12,60 (s, 1H), 11,11-10,89 (br s, 1H), 8,74-8,68 (m, 1H), 8,28-8,10 (m, 2H), 7,70-7,66 (d, 2H), 7,49-7,45 (d, 2H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,74-3,22 (m, 5H), 2,70 (s, 3H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H).

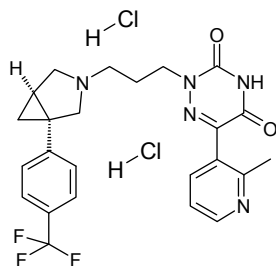
Ejemplo 5: 6-(2-metil-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E5)

Se suspendió 6-bromo-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P8, 100 mg, 0,218 mmoles) en una mezcla desgasificada de 1,2-Dimetoxietano (DME) (3629 µL)/ Agua (726 µL), después se añadieron 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (167 mg, 0,653 mmoles), CARBONATO SÓDICO (92 mg, 0,871 mmoles), 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (15,26 mg, 0,044 mmoles) y Tetrakis (50,3 mg, 0,044 mmoles). La mezcla se calentó entonces a 90°C y se agitó durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (167 mg, 0,653 mmoles), 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (15,26 mg, 0,044 mmoles), CARBONATO SÓDICO (92 mg, 0,871 mmoles) y Tetrakis (50,3 mg, 0,044 mmoles) de nuevo. La mezcla se agitó a 90°C durante 1,5 horas más hasta que se completó.

Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se repartió entre AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC Preparativa, después se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 9:1) proporcionando 6-(2-metil-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E5, 41,5 mg, 0,088 mmoles, 40,4% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 8,65-8,60 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 6H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 1H).

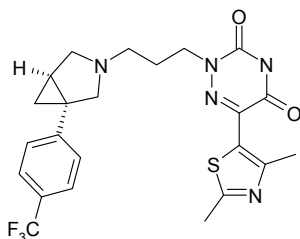
Ejemplo 6: Sal de dihidrocloruro de 6-(2-metil-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E6)



Se disolvió 6-(2-metil-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E5, 41,5 mg, 0,088 mmoles) en DCM y se trató con 2,2 eq. de HCl 1,25N en MeOH para formar la sal de dihidrocloruro de 6-(2-metil-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E6, 43,1 mg, 0,079 mmoles).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: ppm 12,50-12,39 (m, 1H), 10,70 (br s, 1H), 8,69-8,55 (m, 1H), 8,10-7,89 (m, 1H), 7,81-7,37 (m, 5H), 4,12-3,93 (m, 3H), 3,75-3,20 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H).

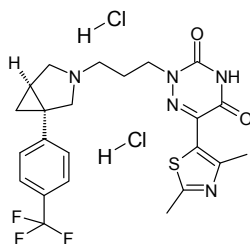
Ejemplo 7: 6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E7)



Se suspendió 6-bromo-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P8, 170 mg, 0,370 mmoles) en una mezcla desgasificada de 1,2-Dimetoxietano (DME) (6169 µl)/Agua (1234 µl), después se añadieron 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (266 mg, 1,110 mmoles), CARBONATO SÓDICO (118 mg, 1,110 mmoles), 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (25,9 mg, 0,074 mmoles) y Tetrakis (86 mg, 0,074 mmoles). Después la mezcla se calentó a 90°C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se añadieron 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (266 mg, 1,110 mmoles), 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (25,9 mg, 0,074 mmoles), CARBONATO SÓDICO (118 mg, 0,110 mmoles) y Tetrakis (86 mg, 0,074 mmoles) de nuevo. La mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas más, después se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre AcOEt y agua. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC Preparativo, después se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida (SiO₂; eluyente: DCM a DCM/MeOH 9:1) proporcionando 6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E7, 44,3 mg, 0,090 mmoles, 24,35% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 7,57-7,50 (d, 2H), 7,25-7,18 (d, 2H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 9H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H), 0,92-0,83 (m, 1H).

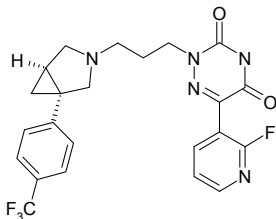
Ejemplo 8: Sal de dihidrocloruro de 6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E8)



Se disolvió 6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E7, 44,3 mg, 0,090 mmoles) en DCM y se trató con HCl 1,25M en MeOH (2,2 eq) proporcionando después de trituración con Et₂O la sal de dihidrocloruro de 6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E8, 41,4 mg, 0,073 mmoles).

5 **¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ: ppm 12,46 (s, 1H), 10,61 (br s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,14-3,12 (m, 8H), 2,65-2,96 (m, 3H), 2,57-2,54 (m, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 1H).

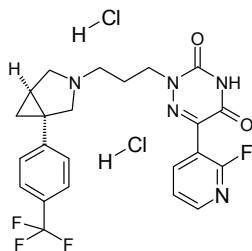
Ejemplo 9: 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E9)



10 Se suspendió 6-bromo-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (P8, 100 mg, 0,218 mmoles) en una mezcla desgasificada de 1,2-Dimetoxietano (DME) (3,629 ml)/Agua (0,726 ml). Después se añadieron ácido (2-fluoro-3-piridinil)borónico (92 mg, 0,653 mmoles), carbonato sódico (69,2 mg, 0,653 mmoles), Tetrakis (50,3 mg, 0,044 mmoles) y 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (15,26 mg, 0,044 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 1,3 mL de una mezcla de DME/Agua (5:1), después se añadieron 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (15,26 mg, 0,044 mmoles), ácido (2-fluoro-3-piridinil)borónico (92 mg, 0,653 mmoles), Tetrakis (50,3 mg, 0,044 mmoles) y carbonato sódico (69,2 mg, 0,653 mmoles) de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se dejó agitar a esa temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre AcOEt y agua y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC Preparativo proporcionando 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E9, 47 mg, 0,099 mmoles, 45,4% de rendimiento).

25 **¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)** δ: 8,36-8,28 (m, 1H), 8,16-8,05 (m, 1H), 7,57-7,49 (d, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,26-7,19 (d, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 1H).

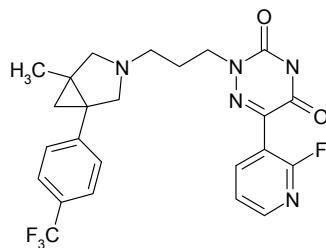
Ejemplo 10: Sal de dihidrocloruro de 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E10)



30 Se disolvió 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E9, 46 mg) en 2 mL de DCM y se trató con HCl 1,25M en MeOH (2,2 eq) para formar la sal de dihidrocloruro de 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E10, 45 mg, 0,082 mmoles).

35 **¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆)** δ: ppm 12,53-12,47 (m, 1H), 10,48-10,30 (m, 1H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 4,13-3,90 (m, 3H), 3,76-3,44 (m, 3H), 3,36-3,23 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H).

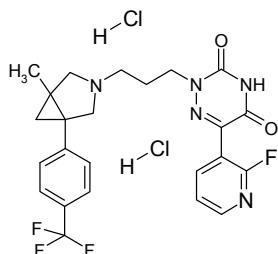
Ejemplo 11: 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1*S*,5*S* o 1*R*,5*S*)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-diona (Enantiómero 2) (E11)



Se suspendió 6-bromo-2-(3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-diona (P16, 48 mg, 0,101 mmoles) en una mezcla desgasificada de 1,2-Dimetoxietano (DME) (1,725 mL)/Agua (0,345 mL). Después se añadieron ácido (2-fluoro-3-piridinil)borónico (42,9 mg, 0,304 mmoles), carbonato sódico (32,2 mg, 0,304 mmoles), Tetrakis (23,44 mg, 0,020 mmoles) y 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (7,11 mg, 0,020 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 1,3 mL de una mezcla de DME/Agua (5:1), después se añadieron 2-bifenilil(diciclohexil)fosfano (7,11 mg, 0,020 mmoles), ácido (2-fluoro-3-piridinil)borónico (42,9 mg, 0,304 mmoles), Tetrakis (23,44 mg, 0,020 mmoles) y carbonato sódico (32,2 mg, 0,304 mmoles) de nuevo. La mezcla de reacción se calentó entonces a 90°C y se dejó agitar a esa temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre AcOEt y agua y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC Preparativo, después se purificó adicionalmente por cromatografía en columna rápida (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 9:1) proporcionando 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-diona (Enantiómero 2) (E11, 14 mg, 0,029 mmoles, 28,2% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 8,36-8,29 (m, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,61-7,54 (d, 2H), 7,42-7,34 (d, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 3H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,83-0,74 (m, 1H).

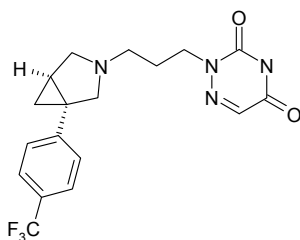
Ejemplo 12: Sal de dihidrocloruro de 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1*S*,5*S* o 1*R*,5*S*)-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-diona (Enantiómero 2) (E12)



Se disolvió 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-diona (E11, 14 mg, 0,029 mmoles) en 2 mL de DCM y se trató con HCl 1,25M en MeOH (2,2 eq) para formar la sal de dihidrocloruro de 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-diona (Enantiómero 2) (E12, 15,7 mg, 0,028 mmoles).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: ppm 12,60-12,42 (m, 1H), 10,13 (br s, 1H), 8,41-8,31 (m, 1H), 8,22-8,05 (m, 1H), 7,84-7,62 (m, 4H), 7,55-7,42 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,91-3,58 (m, 3H), 3,48-3,29 (m, 3H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 1H), 0,91 (s, 3H).

Ejemplo 13: 2-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-diona (E13)



A una disolución agitada de 4-(fenilcarbonyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (100 mg, 0,46 mmoles) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (2 ml), se añadió trietilamina (0,077 ml, 0,55 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Después se añadió 2-propenal al 90% (0,034 ml, 0,46 mmoles) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente.

- 5 La reacción se desactivó con una disolución saturada acuosa de NH_4Cl y las fases orgánicas se extrajeron con acetato de etilo (EA). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* proporcionando 3-[3,5-dioxo-4-(fenilcarbonyl)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-2(3H)-il]propanal como un producto en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

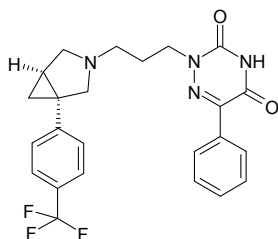
- 10 El producto en bruto obtenido se disolvió en 1,2-dicloroetano (DCE) (4 ml), se añadieron (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (94 mg, 0,41 mmoles) y ácido acético (0,079 ml, 1,38 mmoles) a 0°C . Después de 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (107 mg, 0,51 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. La reacción se desactivó con una disolución saturada acuosa de NaHCO_3 y las fases orgánicas se extrajeron con diclorometano (DCM). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El compuesto en bruto obtenido se pasó a través de un cartucho de SCX (2 g) eluyendo en primer lugar con metanol y después eluyendo con disolución de NH_3 en MeOH 1M. Las fracciones de amoníaco se recogieron y el disolvente se evaporó.

- 15 El producto en bruto obtenido se disolvió entonces en disolución de amoníaco (5 ml) 2M en MeOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en sílice (12M) eluyendo con un gradiente de metanol en DCM (de 0% a 5%) proporcionando 2-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (40 mg, 0,105 mmoles, 22,8%) como un aceite incoloro.

MS (ES) (m/z): 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,53 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,54 - 2,64 (m, 3H), 2,47 (dd, 1H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,73 - 1,79 (m, 1H), 1,45 (t, 1H), 0,84 (dd, 1H)

Ejemplo 14: 6-fenil-2-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E14)



- 25 A una disolución agitada de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (115 mg, 0,506 mmoles), 3-[3,5-dioxo-6-fenil-2-(fenilcarbonyl)-2,5-dihidro-1,2,4-triazin-4(3H)-il]propanal (77 mg, 0,220 mmoles) y ácido acético (0,04 ml, 0,699 mmoles), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (56,1 mg, 0,264 mmoles) en partes a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 4 h.

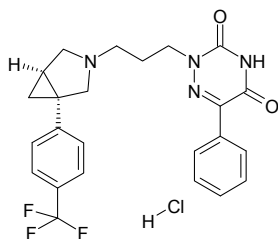
- 30 La reacción se desactivó con disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL) y la fase acuosa se extrajo mediante DCM (2 x 10 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida.

- 35 El residuo se purificó en un cartucho de 5 g de SCX eluyendo con MeOH seguido por amoníaco metanólico 2M. La fase de amoníaco se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano (4 ml), y se añadió PS-isocianato (220 mg, 0,331 mmoles), la mezcla se agitó a t.a. durante 4h para buscar la [3.1.0] amina residual.

El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó en un cartucho de 3 g de SCX, eluyendo con MeOH seguido por amoníaco metanólico 2M. El producto se purificó adicionalmente mediante fraction lynx (método básico genérico), obteniendo 9 mg del compuesto del título. (8,5% de rendimiento).

MS (ES) (m/z): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 40 **^1H -RMN (d- CDCl_3)** δ : 8,45 (br s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,21 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,48 (dd, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,49 (t, 1H), 0,85 (dd, 1H).

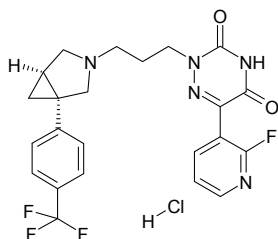
Ejemplo 15: Hidrocloruro de 6-fenil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E15)

Se diluyó 6-fenil-2-(3-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (9 mg, 0,019 mmoles) en dietiléter (1 ml) y ácido clorhídrico 1M en Et₂O (0,022 ml, 0,022 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó y el residuo se trituroó en Et₂O (2 x 1 mL), obteniendo 3,2 mg del compuesto del título como un sólido blanco (27% de rendimiento).

MS (ES) (m/z): 457 [M+H]⁺.

¹H-RMN (MeOD) δ ppm 7,95 - 8,07 (m, 2H), 7,61 - 7,72 (m, 2H), 7,38 - 7,55 (m, 5H), 4,12 - 4,27 (m, 3H), 3,84 - 3,94 (m, 1H), 3,59 - 3,78 (m, 2H), 3,39 - 3,50 (m, 2H), 2,22 - 2,41 (m, 3H), 1,39 - 1,47 (m, 1H), 1,32 - 1,39 (m, 1H).

¹H-RMN (d-CDCl₃) δ: 8,45 (br s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,21 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,48 (dd, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,49 (t, 1H), 0,85 (dd, 1H).

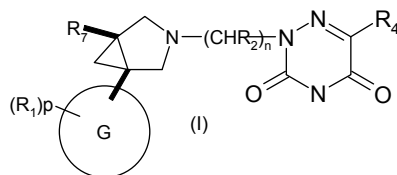
Ejemplo 16: Hidrocloruro de 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (E16)

Se diluyó 6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (19,7 mg, 0,041 mmoles, preparada siguiendo un procedimiento análogo que se describe para el Ejemplo 9) en dietiléter (1 ml) y ácido clorhídrico 1M en Et₂O (0,045 ml, 0,045 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó y el residuo se trituroó en Et₂O (2 x 1 mL), obteniendo 21,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 12,53-12,47 (m, 1H), 10,48-10,30 (m, 1H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 4,13-3,90 (m, 3H), 3,76-3,44 (m, 3H), 3,36-3,23 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H).

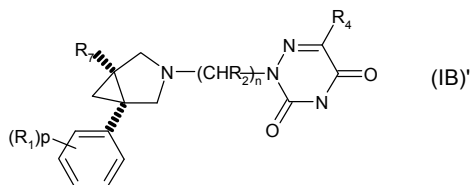
REIVINDICACIONES

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



en donde

- 5 G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 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, alcanoilo C₁₋₄ y SF₅; o corresponde a un grupo R₆; y cuando p es un número entero que varía de 2 a 5, cada R₁ puede ser igual o diferente;
- 10 R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- n es 3, 4, 5 o 6;
- R₆ es un resto seleccionado a partir del grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo R₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄;
- 15 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, alcanoilo C₁₋₄ y NR'R''; o R₄ es un grupo fenilo o un grupo heterocíclico de 5-14 miembros; y cualquiera de dicho grupo fenilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y SF₅;
- 20 R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
- R' es H, alquilo C₁₋₄ o alcanoilo C₁₋₄;
- R'' se define como R';
- R' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno de interconexión pueden formar un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 o 6 miembros.
- 25 2. Un compuesto de fórmula (IB)', según la reivindicación 1, o un sal del mismo:



en donde R₁, R₂, R₄, p, n, y R₇ son como se definen para los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula (I), según las reivindicaciones 1 o 2, que es:

- 6-metil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona;
- 30 6-(2-metil-4-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona;
- 6-(2-metil-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona;
- 35 6-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona;

6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona;

6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (Enantiómero 2);

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

6-fenil-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona;

6-(2-fluoro-3-piridinil)-2-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona;

o una sal del mismo.

10 4. Un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en terapia.

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

15 6. Un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de psicosis o de un proceso psicótico, de un trastorno relacionado con una sustancia o de eyaculación precoz.

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