

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 337**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2007 E 07727546 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2007750**

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

30 Prioridad:

03.04.2006 GB 0607892

09.01.2007 GB 0700363

21.02.2007 GB 0703404

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.12.2013

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BERTANI, BARBARA;
BONANOMI, GIORGIO;
CAPELLI, ANNA MARIA;
CHECCHIA, ANNA;
DI FABIO, ROMANO;
GENTILE, GABRIELLA;
MICHELI, FABRIZIO;
PASQUARELLO, ALESSANDRA;
TEDESCO, GIOVANNA y
TERRENI, SILVIA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 434 337 T3

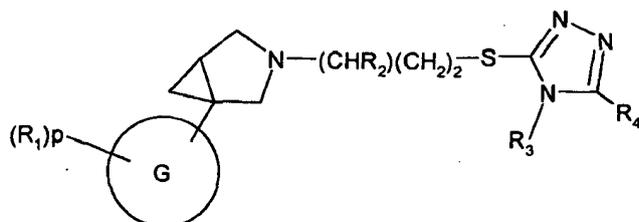
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

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

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

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



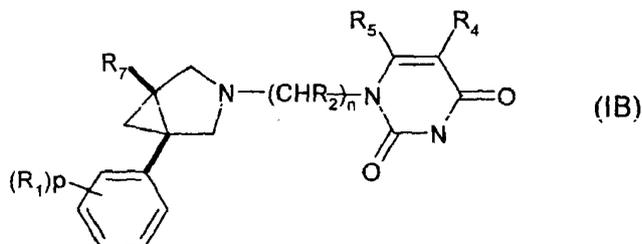
en donde

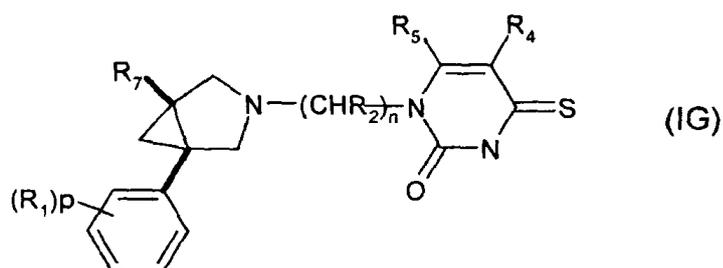
- 10 • G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;
- p es un número entero que varía de 0 a 5;
- R₁ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;
- R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 15 • R₃ es alquilo C₁₋₄;
- R₄ es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, estando cualquiera de los grupos sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄;
- 20 • R₅ es un resto seleccionado del grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄;
- 25 • y cuando R₁ es cloro y p es 1, dicho R₁ no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión con el resto de la molécula; y cuando R₁ corresponde a R₅, p es 1.

El documento DE 4338396 desvela derivados de azabiciclo[3.1.0]hexano en los que el sustituyente R₂ está en el carbono del puente y no incluye los significados de la presente invención.

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 presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IB) o (IG) o una sal del mismo,





en donde

n es 3 o 4;

p es 1;

5 R₁ es trifluorometilo;

R₂ es hidrógeno;

R₄ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5,6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y SF₅; y R₄ es fenilo para un compuesto de fórmula (IG);

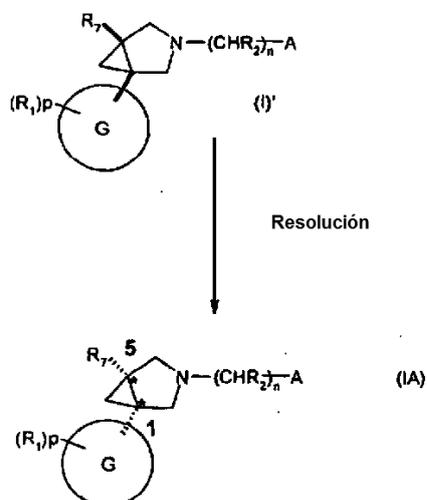
10 R₅ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno.

Debido a la presencia del ciclopropano condensado, se cree que los compuestos de fórmula (IB) o (IG) tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (ambos grupos engarzados al sistema de anillos bicíclico están en la misma cara de este sistema de anillos bicíclico), representados por el resalte en negrita de los enlaces.

15 Se apreciará que los compuestos de fórmula (IB) o (IG) poseen al menos dos centros quirales, concretamente en la posición 1 y 5 en la porción 3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la disposición *cis* fijada, los compuestos pueden existir como 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, pero sin limitarse a mezclas racémicas, que demuestren actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en este documento.

25 En compuestos de fórmula (IB) o (IG) existen al menos dos centros quirales, que están localizados en la porción ciclopropano, como se representa más adelante para compuestos de fórmula (I)' (el resalte en negrita de los enlaces significa la configuración "cis"); por medio de la resolución óptica de una mezcla que contiene los dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales del ciclopropano, pueden obtenerse los estereoisómeros individuales de compuestos de fórmula (I)' como se muestra en el esquema siguiente:



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

- 5 Se entiende en el contexto de la presente invención que los isómeros estereoquímicos de fórmula (IB) o (IG) enriquecidos en una configuración en los centros indicados 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.

La expresión "alquilo C₁₋₄", como se usa en este documento, como un grupo o como 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.

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

La expresión "grupo alcanóilo C₁₋₄", tal y como se usa en la presente memoria, puede ser un grupo alcanóilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo acetilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propil carbonilo, n-butilcarbonilo o t-butilcarbonilo y similares.

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

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

- 20 La expresión "grupo haloalcoxi C₁₋₄", tal y como se utiliza en esta memoria puede ser un grupo alcoxi C₁₋₄ tal y como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, tal como OCHF₂ o OCF₃.

- 25 La expresión "heteroarilo monocíclico de 5,6 miembros", tal y como se usa en la presente memoria, significa un anillo heterociclo monocíclico, aromático, de 5 o 6 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono. Los grupos heteroarilo 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.

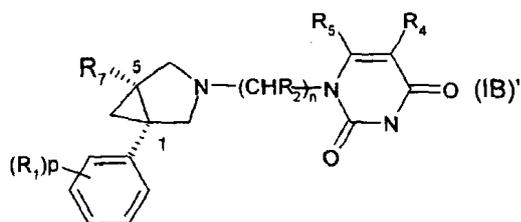
Cualquiera de estos grupos puede estar unido al resto de la molécula en cualquier posición adecuada.

- 30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención, preparada a partir de un ácido o una base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales 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. Adecuadamente, la sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, múxico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; sales de adición de base formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas, tales como N,N-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumaina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión que no es 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*.

- 45 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.

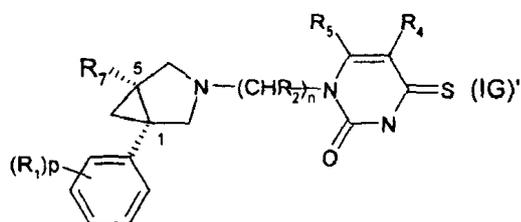
Otras realizaciones de la presente invención son compuestos de fórmula (IB)' que se corresponden con los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (IB), tal y como se han definido anteriormente, enriquecidos en configuración (1S,5R).

- 50 En una realización, se proporciona un isómero estereoquímico de fórmula (IB)' o una sal del mismo, enriquecido en la configuración que se muestra en la figura posterior en centros quirales en la posición nombrada 1 y 5, en donde, R₁, R₂, R₄, R₅, p, n y R₇ son como se han definido para la fórmula (IB):

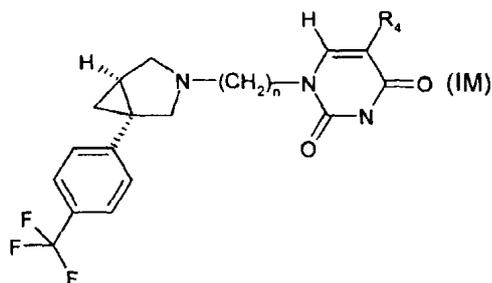


En la Fórmula (IB)', en una realización, n es 3 o 4, p es 1, R₁ es trifluorometilo, R₂ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, metilo, hidroxilo, flúor o un grupo fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, R₅ es hidrógeno y R₇ es hidrógeno.

- 5 En otra realización, se proporciona un isómero estereoquímico de fórmula (IG)' o una sal del mismo, enriquecido en la configuración mostrada en la siguiente figura en los centros quirales en la posición indicada 1 y 5, donde R₁, R₂, R₄, R₅, p, n y R₇ son como se han definido para la fórmula (IG):



- 10 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 (IB):



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

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

- Los expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o 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 solvatos correspondientes.
- 20

- Además, también se incluyen profármacos dentro del contexto de esta invención. Tal como se usa en esta memoria, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables los describen T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramón y H. Barbra, "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996), 19(2), 115-130, incorporándose cada uno de ellos en esta memoria como referencia.
- 25
- 30

- Son profármacos cualquiera de los vehículos unidos covalentemente que liberan un compuesto de estructura (IB) o (IG) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan en general por modificación de grupos funcionales de manera que la modificación se escinde, por manipulación convencional o *in vivo*, produciendo el compuesto de origen. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un
- 35

paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Por lo tanto, los ejemplos representativos de fármacos incluyen (pero sin limitación) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, adecuados incluyen aquellos que se degradan con facilidad en el cuerpo humano para dejar el ácido de origen o su sal.

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

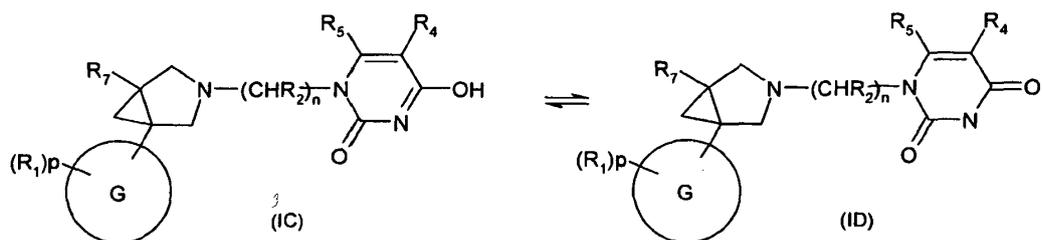
Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación de los compuestos de la invención, sería necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para evitar reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para su uso según la presente invención son muy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

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

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, ¹⁴C, 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, ¹⁴C, por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos ¹¹C y ¹⁸F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ¹²⁵I 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 semivida *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.

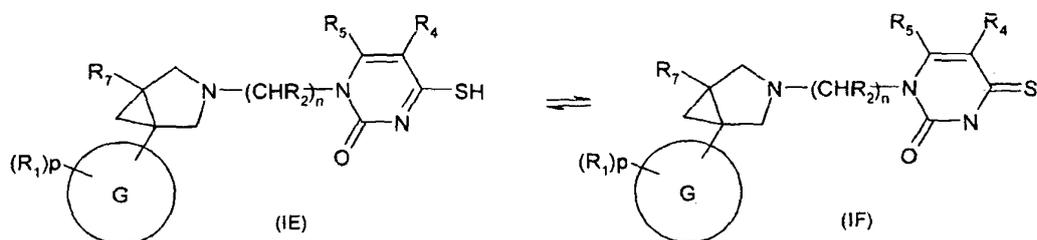
Determinados grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos estos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros, tautómeros y mezclas de los mismos. Determinados grupos de los grupos heteroaromáticos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

Se apreciará por el experto en la materia que compuestos de fórmula (IB) pueden existir en las formas tautoméricas (IC) y (ID) como se describe más adelante para los compuestos (IC):



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

Se apreciará por el experto en la materia que pueden existir compuestos de fórmula (IG) en las formas tautoméricas (IE) y (IF) como se describe más adelante para los compuestos (IE):



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

5 En una realización, los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:

- 5-fenil-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(2-tienil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(1-pirrolidinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 10 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(2-tienil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 15 pirimidindiona;
 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 20 pirimidindiona;
 5-(2-fluorofenil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 25 pirimidindiona;
 5-(4-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 30 pirimidindiona;
 5-(3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 35 pirimidindiona;
 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(2-metilfenil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 40 pirimidindiona;
 5-(2,6-difluoro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 45 pirimidindiona;
 5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 1-(3-((1*R*,5*R*)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-
 2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 50 5-(5-fluoro-6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 5-(6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;
 55 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-
 pirimidindiona;

5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

o una sal del mismo.

En una realización más, los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:

- 5 5-fenil-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(1-pirrolidinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(2-tienil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona,
- 10 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 15 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 20 5-(2-fluorofenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 25 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 30 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(2-metil-4-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 35 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 40 5-(2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 45 5-(2,6-difluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 50 5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 55 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(5-cloro-2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
- 60 5-(3-fluoro-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-fluoro-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;

- 6-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R/1R,5S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 1-(3-((1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-[2-(1-metiletil)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

o una sal del mismo.

- En una realización más, los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:

- 5-fenil-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(1-pirrolidinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(2-tienil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluorofenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2,6-difluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 1-(3-((1R,5R)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(5-fluoro-6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-

- pirimidindiona;
 5-(6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 5 pirimidindiona;
 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(5-cloro-2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 10 5-(3-fluoro-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 15 5-(6-fluoro-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 6-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-
 pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 20 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R/1R,5S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 1-(3-((1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 25 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-[2-(1-metiletil)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 30 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-[2-((trifluorometil)oxi)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 35 5-(2-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2-cloro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 40 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 45 3-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-
 pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo;
 5-(4-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2-pirazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 50 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;

o una sal del mismo.

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

- 55 5-fenil-1-(3-((1S,SR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H, 3H)-pirimidindiona;
 5-(2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(1-pirrolidinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(2-tienil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
 60 pirimidindiona;
 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-

- pirimidindiona;
5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-fluorofenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
5
pirimidindiona;
5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-metil-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
10
5-(4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(3-piridazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
15
5-(2-metil-4-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
20
5-(6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
25
5-(2,6-difluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
30
5-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
1-(3-((1R,5R)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-5-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-
2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
35
5-(5-fluoro-6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
40
5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(5-cloro-2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
45
5-(3-fluoro-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-fluoro-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
50
6-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,3,4-tetraidro-5-
pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo;
5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R/1R,5S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
55
pirimidindiona;
1-(3-((1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
60
5-[2-(1-metiletil)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
65
pirimidindiona;
5-[2-((trifluorometil)oxi)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-

pirimidindiona;

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

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

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

10 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

3-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo;

15 5-(4-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona.

20 En otra realización, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre el grupo que consiste en sales dihidrocloruro de los compuestos que se indican a continuación:

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

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

25 5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

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

30 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

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

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

35 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

40 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

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

45 5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

50 1-(3-((1R,5R)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-5-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

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

55 5-(5-cloro-2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

60 5-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

6-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo;

- 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R/1R,5S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5 1-{3-((1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 10 5-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-cloro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 15 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 3-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo;
 20 5-(4-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-pirazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona.

En otra realización, los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:

- 25 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 30 5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,SR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(5-fluoro-6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 35 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 o una sal del mismo.
 En una realización más, los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:
 40 5-(2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-fenil-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 45 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 50 5-(4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 55 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 60 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-

- pirimidindiona;
 5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(5-fluoro-6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 5 pirimidindiona;
 5-(6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 10 pirimidindiona;
 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(5-cloro-2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(3-fluoro-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 15 pirimidindiona;
 5-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 20 pirimidindiona;
 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 25 pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;
 5-(2-cloro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 30 pirimidindiona;
 5-(4-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-
 pirimidindiona;

o una sal del mismo.

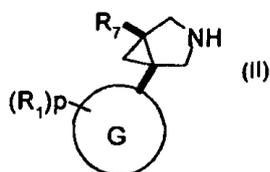
En otra realización adicional, un compuesto ejemplar de la invención es 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona o una sal del mismo.

- 35 En otra realización, un compuesto ejemplar de la invención es hidrocloreto de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona.

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

- 40 La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IB) o (IG), o una sal del mismo como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas:

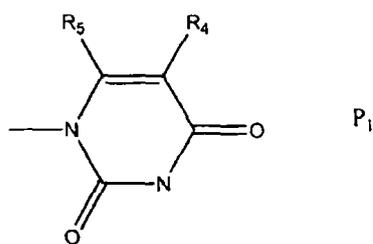
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



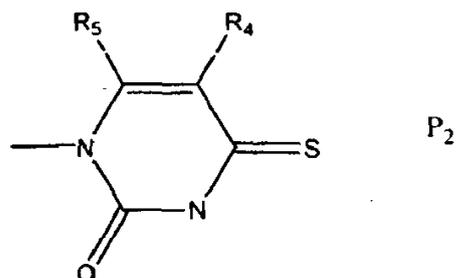
en donde G es fenilo, R₁, R₇ y p son como se han definido para la fórmula (IB) o (IG), con un compuesto de fórmula (III):

- 45 $X-(CHR_2)_n-A$ (III)

en donde R₂ y n son como se han definido para la fórmula (IB) o (IG), A es



o

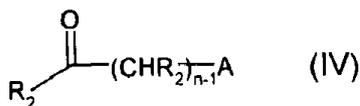


y X es un grupo saliente,

5

o

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



en donde R₂, A y n son como se han definido anteriormente;

10

y después 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 (IB) o (IG), o una sal del mismo, en otro compuesto de fórmula (I)' o una sal del mismo.

15

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. Como alternativa, X puede ser un grupo sulfonilo tal como alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo), alquilsulfonilo C₁₋₄ o halogenoalquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo, en el que el grupo arilo es fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un grupo bicíclico opcionalmente sustituido,

20

por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido, en el que en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C₁₋₂; por ejemplo para-toluenosulfonilo. Cuando X es un halógeno, la reacción puede realizarse 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.

25

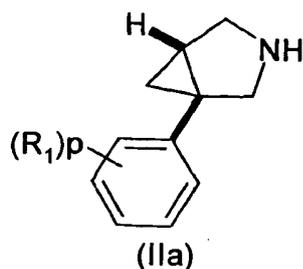
El procedimiento (b) puede realizarse usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria por medio de aminación reductora. Por ejemplo, cuando, para los compuestos de fórmula (IV) R₂ es hidrógeno, la reacción puede realizarse usando triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como 1,2 dicloroetano a 0°C.

30

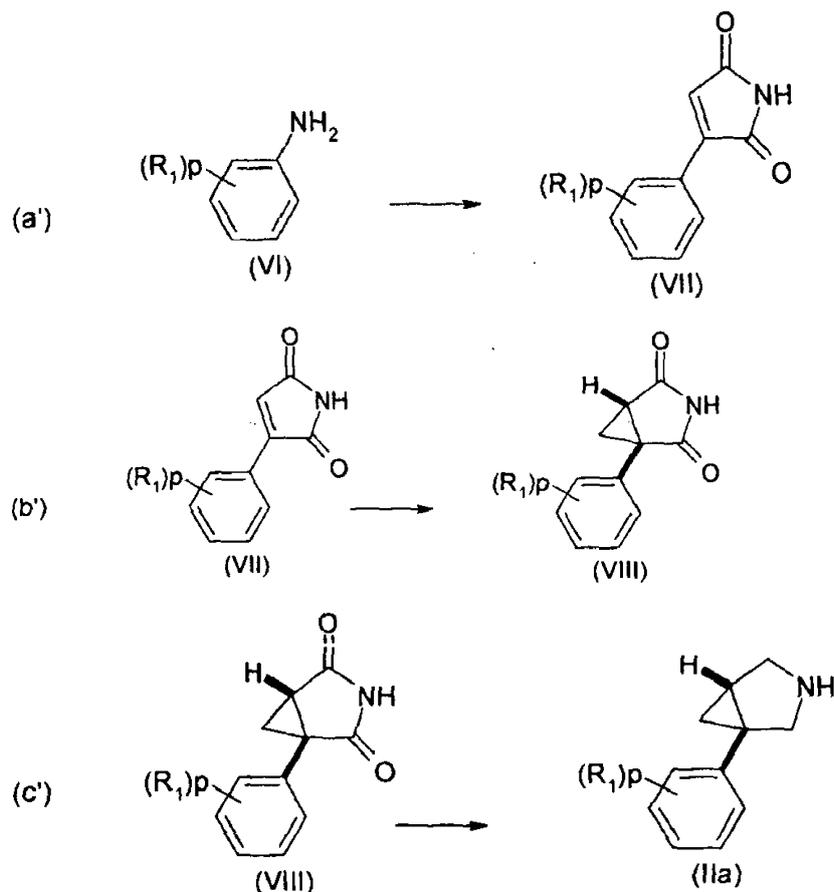
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica (p. ej. J. Med. Chem. 1981, 24, 481-490 o Publicación Internacional PCT WO2005/080382). La interconversión de grupos R₁ puede realizarse por metodología bien conocida en la técnica (p. ej. desmetilación de un grupo metoxi que produce un grupo hidroxilo usando un reactivo ácido de Lewis adecuado, tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano).

35

En un aspecto de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (IIa), es decir un compuesto de fórmula general (II) en donde R₇ es hidrógeno y G es un grupo fenilo y R₁ se define como para compuestos de fórmula (IB) o (IG).



Este procedimiento comprende las etapas siguientes:



5

en donde:

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

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

10 la etapa (c') se refiere a la reducción de la imida (VIII) para dar compuestos de fórmula (IIa).

La etapa (a') puede efectuarse usando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (p. ej. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2313, describe la formación de arilmaleimidias usando este planteamiento). Como alternativa, en muchos casos, esta etapa se realiza adecuadamente aplicando un procedimiento en el que a una mezcla de maleimida, una sal de cobre (II) apropiada tal como CuCl_2 anhidro, y un organonitrato adecuado, tal como nitrato de *tert*-butilo, en un disolvente compatible, tal como acetonitrilo, se le añade lentamente una solución de un compuesto de fórmula (VI). Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y un tratamiento final adecuado.

15

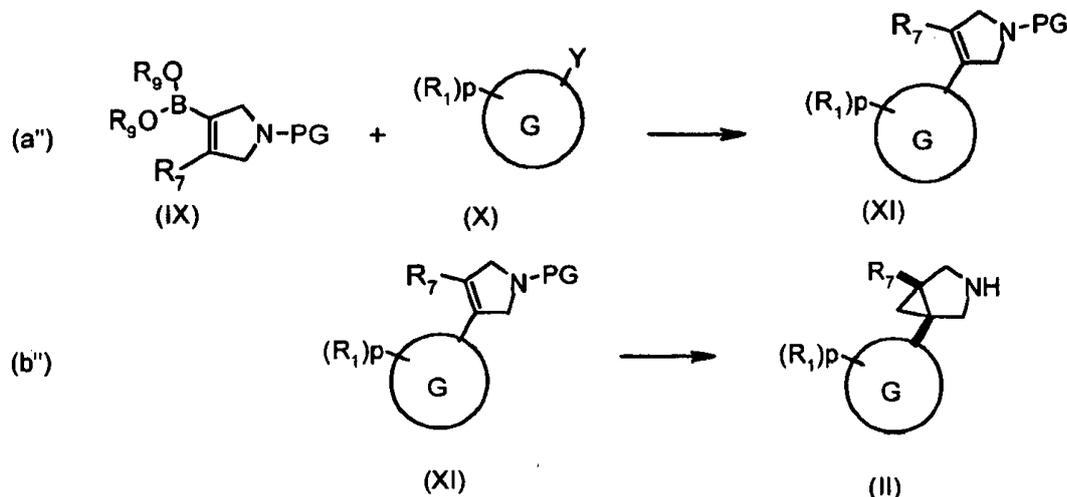
La etapa (b') consiste en la adición lenta de una disolución del compuesto de fórmula (VII) purificado, o mezclas que contienen un compuesto de fórmula (VII), disuelto en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido, a una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio en un disolvente adecuado tal como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

20

apropiado y un tratamiento final adecuado.

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

- 5 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso sintético alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (II). Este procedimiento comprende las etapas siguientes:



en donde:

- 10 R_1 , p y G son como se han definido para la fórmula (IB) o (IG), R_9O es un grupo alcoxi adecuado, PG es un grupo protector adecuado e Y es halógeno tal como bromo, o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometilsulfoniloxi; en donde:

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

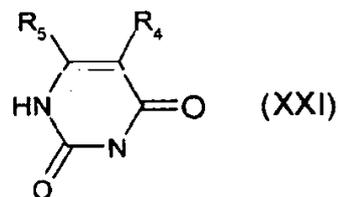
- 15 la etapa (b'') significa la ciclopropanación de (XI) seguido, si es apropiado, de desprotección para proporcionar la amina bicíclica (II).

La etapa (a'') puede efectuarse usando métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki, p. ej. usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como fuente de paladio(0) catalítico, en presencia de fluoruro de cesio en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada. $(R_9O)_2B$ puede ser de manera adecuada 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y PG bencilo, que representa un compuesto de estructura (X) tal como se informa en Synlett 2002, 5, 829-831.

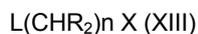
- 20

La etapa (b'') consiste en una reacción de ciclopropanación realizada, por ejemplo, usando el reactivo generado a partir de yoduro de trimetilsulfonio y una base adecuada tal como hidruro de sodio. Esto va seguido de una reacción de desprotección.

- 25 Un compuesto de fórmula (IIIa), es decir, compuestos de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, donde A es un grupo P_1 , puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXI):



en donde R_4 y R_5 son como se han definido anteriormente en este documento, con un compuesto de fórmula (XIII):

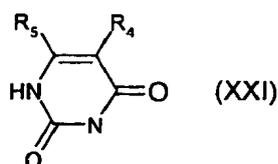


- 30 en donde R_2 se define como para la fórmula (IB), X es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (III) y L es un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de bromo.

El grupo saliente L puede ser halógeno, tal como cloro. Como alternativa, L puede ser un grupo sulfonilo tal como alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo), alquilsulfonilo C_{1-4} o halogenoalquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo, en el que el grupo arilo es fenilo sustituido opcionalmente, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente o un grupo bicíclico sustituido opcionalmente, por ejemplo, fenilo sustituido opcionalmente, en el que en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C_{1-2} ; por ejemplo, *para*-toluensulfonilo. Cuando L es un halógeno, la reacción puede realizarse 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.

5
10 Un compuesto de fórmula (IVa), es decir compuestos de fórmula (IV) como se ha definido anteriormente donde A es un grupo P_1 , puede prepararse:

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



en donde R_4 y R_5 son como se han definido para los compuestos de fórmula (IB), con un compuesto de fórmula (XXII)

15 $MCR_2(CHR_2)_{n-1}$ X (XXII)

en donde R_2 se define como para la fórmula (IB), X es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (III) y M es un grupo protector carbonílico apropiado (por ejemplo, dimetilacetal o dioxolano);

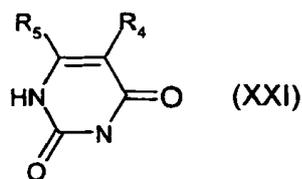
y después

g) escisión del grupo protector.

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

Un compuesto de fórmula (IVa), como se ha definido anteriormente, también puede prepararse:

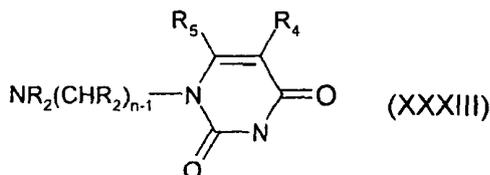
h) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXI), como se ha definido anteriormente:



25 con un compuesto de fórmula (XXIII)

$NCR_2(CHR_2)_{n-1}$ X (XXIII)

en donde R_2 se define como para la fórmula (IB), X es como se ha definido anteriormente y N es una función alcohólica protegida (por ejemplo: *tert*-butildimetilsililo) para formar un compuesto de fórmula (XXXIII)



30 y después

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

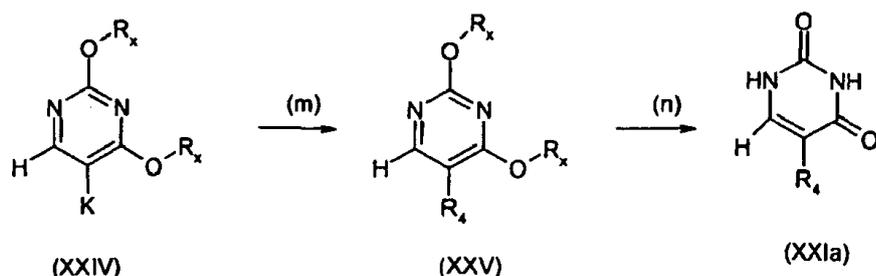
35 Por ejemplo, cuando N es un grupo protector *tert*-butildimetilsililo, la escisión puede realizarse por tratamiento con una disolución 1 N de ácido clorhídrico en dioxano a 0°C durante 1 hora. Las condiciones apropiadas para la etapa

de oxidación comprenden oxidación mediada por peryodinano de Dess-Martin en THF seco como disolvente a 0°C durante 1 hora.

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

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

Los compuestos (XXIa), es decir compuestos de fórmula (XXI) en donde R₅ es H y R₄ es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



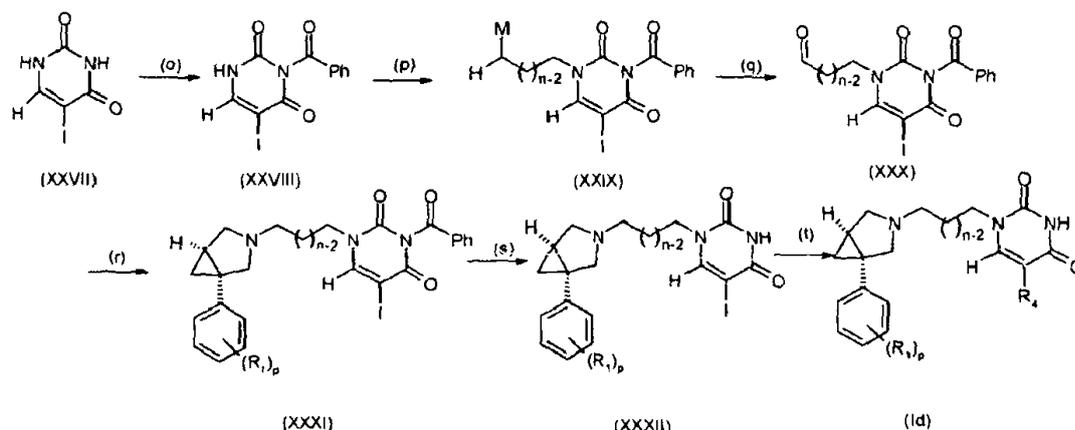
- 10 La etapa (m) se refiere al acoplamiento de compuestos de fórmula (XXIV) (disponibles en el mercado, donde R_x puede ser un grupo metilo, bencilo o t-butilo) con un ácido o éster fenil o heteroarilborónico para dar compuestos de fórmula (XXV) cuando K es halógeno, es decir bromo o yodo. Cuando K es ácido borónico, la etapa (m) se refiere al acoplamiento con derivados de halógeno de fenilo o heteroarilo, es decir derivados de bromo o yodo.

- 15 La etapa (n) se refiere a la escisión del grupo protector di R_x para dar el compuesto (XXVI). Las condiciones adecuadas para la escisión de los grupos protectores de metilo o t-butilo son condiciones ácidas; las condiciones adecuadas para la retirada del grupo bencilo comprenden el uso de Me₃Sil en diclorometano.

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

- 20 La etapa (n) puede realizarse típicamente usando una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano como disolvente a 0°C durante 1 hora.

Se proporciona un proceso alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (Id), es decir, compuestos de fórmula (IB), R₁ no es yodo, R₂ y R₇ son hidrógeno, R₅ es hidrógeno y R₄ es un fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico de 5,6 miembros, que puede comprender las siguientes etapas:



- 25 La etapa (o) se refiere a la protección de la función uracilica N-3 de los compuestos de fórmula (XXVII) con un grupo protector adecuado para dar compuestos de fórmula (XXVIII). Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo benzoilo, la reacción puede realizarse usando cloruro de benzoilo en piridina seca como disolvente a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 30 La etapa (p) se refiere a la alquilación de la función uracilica N-5 de compuestos de fórmula (XXVIII) para dar compuestos de fórmula (XXIX), en donde M es un grupo protector de carbonilo apropiado (por ejemplo, dimetilacetal o dioxolano). La reacción puede realizarse adecuadamente por ejemplo usando 3-bromo-1,1-dimetoxipropano o 3-bromo-1,1-dimetoxibutano disponible en el mercado y carbonato potásico como base en DMF seca.

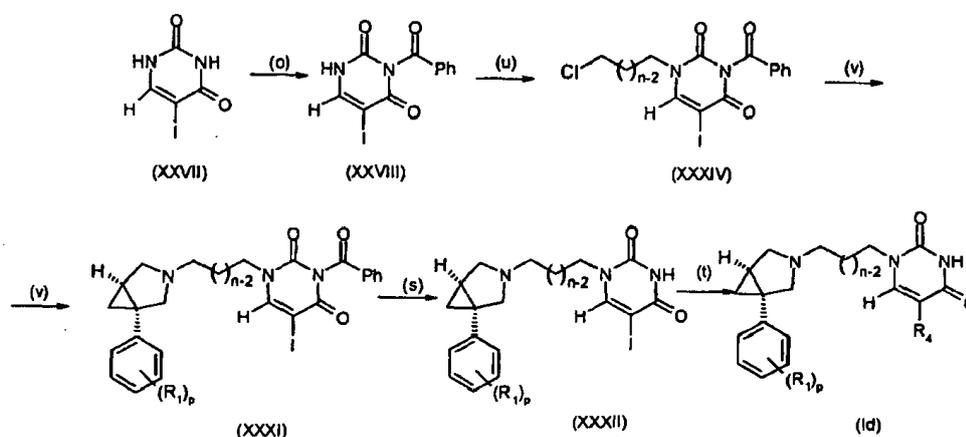
La etapa (q) se refiere a la escisión del grupo protector de carbonilo de compuestos de fórmula (XXIX) para dar compuestos de fórmula (XXX). Esta etapa puede realizarse típicamente usando una solución 1 N de ácido clorhídrico en dioxano como disolvente a 60°C.

- 5 La etapa (r) se refiere a la aminación reductora de compuestos de fórmula (XXX) para dar compuestos de fórmula (XXXI). Típicamente, esta etapa puede realizarse usando triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor en 1,2-dicloroetano seco como disolvente a 0°C durante 1 hora.

La etapa (s) se refiere a la escisión del grupo protector de compuestos de fórmula (XXXI) para dar compuestos de fórmula (XXXII). Cuando el grupo protector es un grupo benzoílo, la etapa puede realizarse por medio de una solución diluida de NH₃ (a 3% en MeOH) a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 10 La etapa (t) se refiere al acoplamiento del compuesto (XXXII) con un ácido o éster fenil o heteroarilborónico para dar los compuestos (XXXIII). Esta etapa puede realizarse usando un método convencional para el acoplamiento de Suzuki, usando por ejemplo Pd(OAc)₂ como fuente de paladio catalítico (0), en presencia de Na₂CO₃ como base y un ácido fenil o heteroarilborónico o éster fenil o heteroarilborónico adecuado en un disolvente apropiado, tal como nPrOH.

- 15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (Id), como se ha definido anteriormente, pueden prepararse mediante las siguientes etapas:



- 20 La etapa (o) se refiere a la protección de la función uracilica N-3 de los compuestos de fórmula (XXVII) con un grupo protector adecuado para dar compuestos de fórmula (XXVIII). Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo benzoílo, la reacción puede realizarse usando cloruro de benzoílo en piridina seca como disolvente a temperatura ambiente durante 3 horas.

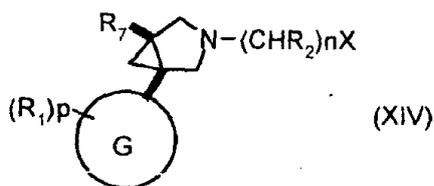
La etapa (u) se refiere a la alquilación de la función uracilica N-5 de compuestos de fórmula (XXVIII) para dar compuestos de fórmula (XXXIV). La reacción puede realizarse adecuadamente usando 3-bromo-1-cloro-propano o 3-bromo-1-cloro-butano disponible en el mercado y carbonato potásico como base en DMF seca.

- 25 La etapa (v) se refiere a la alquilación de compuestos de fórmula (XXXIV) para dar compuestos de fórmula (XXXI). Típicamente, esta etapa puede realizarse en condiciones de alquilación convencionales conocidas por el especialista en la técnica. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en EtOH y en presencia de DIPEA, a través de irradiación de microondas.

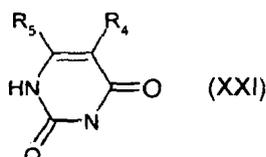
- 30 La etapa (s) se refiere a la escisión del grupo protector de compuestos de fórmula (XXXI) para dar compuestos de fórmula (XXXII). Cuando el grupo protector es un grupo benzoílo, la etapa puede realizarse por medio de una solución diluida de NH₃ (a 3% en MeOH) a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 35 La etapa (t) se refiere al acoplamiento del compuesto (XXXII) con un ácido o éster fenil o heteroarilborónico para dar los compuestos (XXXIII). Esta etapa puede realizarse usando un método convencional para el acoplamiento de Suzuki, usando por ejemplo Pd(OAc)₂ como fuente de paladio catalítico (0), en presencia de Na₂CO₃ como base y un ácido fenil o heteroarilborónico o éster fenil o heteroarilborónico adecuado en un disolvente apropiado, tal como nPrOH.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ic), es decir, pueden prepararse compuestos de fórmula (IB) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):



en donde R_1 , R_2 , R_7 , n y p son como se han definido para la fórmula (I), G es fenilo y X es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (XXI):



5 en donde R_4 y R_5 son como se han definido anteriormente en este documento.

Un compuesto de fórmula (XIV) en donde R_1 , R_7 , G y p son como se han definido para la fórmula (I), X es un grupo saliente y R_2 es hidrógeno y n es 3, puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina, con un derivado de propilo que tiene dos grupos salientes preferiblemente de reactividad diferencial en las posiciones 1 y 3, por ejemplo 1-bromo-3-cloropropano.

Pueden realizarse reacciones de interconversión entre compuestos de fórmula (IB) o (IG) y sales de los mismos, usando métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen:

- (i) convertir uno o más R_1 de alcoxi (p. ej. metoxi) en hidroxilo,
- (ii) convertir uno o más R_1 de hidroxilo en sulfonilo, tal como alquilsulfonilo o haloalquilsulfonilo, p. ej. metanosulfonilo o alquilsulfonilo o trifluorometanosulfonilo,
- (iii) convertir uno o más R_1 de halógeno o perfluoroalquilsulfonilo en ciano; y opcionalmente después de esto, formar una sal de fórmula (IB) o (IG).

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

Como alternativa, puede sintetizarse un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de general fórmula (IB) o (IG), o sales del mismo, a partir de los intermediarios ópticamente activos apropiados usando cualquiera de los procesos generales descritos en este documento.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (IB) o (IG) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, muestran afinidad para los receptores de dopamina, en particular el receptor D_3 , y se espera que sean útiles en el tratamiento de patologías que requieren modulación de tales receptores, tales como afecciones psicóticas.

También se ha descubierto que muchos de los compuestos de fórmula (IB) o (IG), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen mayor afinidad por receptores de dopamina D_3 que por receptores de dopamina de D_2 . Se cree que, en general, el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolepticos) se ejerce por medio del bloqueo de los receptores D_2 ; sin embargo, se cree también que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales ("eps") indeseables, asociados con muchos agentes neurolepticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor D_3 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 (IB) o (IG) o sales de éstos que tienen una afinidad mayor (p. ej., ≥ 10 veces o ≥ 100 veces mayor) por el receptor de dopamina D_3 que por el receptor de dopamina D_2 (dicha afinidad puede medirse usando la metodología estándar— véase la presente memoria).

Los compuestos de la invención pueden usarse de forma adecuada como moduladores selectivos de los receptores D_3 .

Por la localización de los receptores D_3 , también se puede prever que los compuestos también podrían ser útiles para el tratamiento del abuso de sustancias, en el que se ha sugerido que están implicados los receptores D_3 (p. ej., véase Levant, 1997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras afecciones que pueden tratarse por los compuestos incluyen trastornos relacionados con sustancias, trastornos discínéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo

inducido por neurolépticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo incluyendo trastornos de la memoria tales como enfermedad de Alzheimer, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, amnesia, agresión, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica, p. ej. IBS.

5 Una amplia serie de trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos parece estar relacionada con el Trastorno Obsesivo-Compulsivo, y constituyen una familia de trastornos relacionados denominados trastornos de espectro obsesivo-compulsivo (OC). Los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de un trastorno de espectro obsesivo-compulsivo, incluyendo trastornos somatoformes tales como el trastorno dismórfico corporal e hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydeham, torticolis, autismo, síndrome de Diógenes y trastornos del movimiento, incluyendo el
10 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.

15 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). Diversos subtipos de trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación, se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

La expresión "trastorno psicótico" incluye:

20 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 especificado de otra manera; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una dolencia médica generalizada que
25 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).

La expresión "trastorno relacionados con sustancias" incluye:

30 Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los Trastornos por Uso de Sustancias tales como la Dependencia de Sustancias, Ansia por el Consumo de Sustancias y Abuso de Sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno anímico inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con
35 percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia al alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la
40 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
45 no especificado relacionado con las anfetaminas (292.9); Trastornos Relacionados con la Cafeína, tales como Intoxicación por Cafeína (305.90), Trastorno de Ansiedad Inducido por Cafeína, Trastorno del Sueño Inducido por Cafeína y Trastorno No Especificado de Otra Manera Relacionado con la Cafeína (292.9); Trastornos Relacionados con el Cannabis, tales como Dependencia del Cannabis (304.30), Abuso de Cannabis (305.20), Intoxicación por Cannabis (292.89), Delirio por Intoxicación por Cannabis, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis, Trastorno de
50 Ansiedad Inducido por Cannabis y Trastorno Relacionado con el Cannabis No Especificado de Otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Cocaína, tales como Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicación por Cocaína (292.89), Abstinencia de Cocaína (292.0), Delirio por Intoxicación por Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína, Trastorno Anímico Inducido por Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por Cocaína y Trastorno
55 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
60

con Alucinógenos No Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Inhaladores tales como la Dependencia de Inhaladores (304.60), Abuso de Inhaladores (305.90), Intoxicación con Inhaladores (292.89), Delirio por Intoxicación con Inhaladores, Demencia Persistente Inducida por Inhaladores, Trastorno Psicótico Inducido por Inhaladores, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Inhaladores, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhaladores y Trastorno Relacionado con Inhaladores no Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Nicotina tales como la Dependencia de la Nicotina (305.1), Abstinencia de Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con la Nicotina no Especificado de otra Manera (292.9); trastornos relacionados con opioides, tales como la dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado de ánimo inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, tales como la Dependencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (304.10), Abuso de los Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (305.40), Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.89), Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.0), Delirio por Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Psicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Sueño Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos y Trastorno Relacionado con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos no Especificado de Otra Manera (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos) tales como esteroides anabolizantes, inhaladores de nitrato y óxido nítrico.

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

La expresión "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.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una afección para la que es beneficiosa la modulación de los receptores de dopamina (especialmente los receptores de dopamina D₃), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano) que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

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

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

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

La invención también proporciona un compuesto de la invención para su 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).

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 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.

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.

El "tratamiento" incluye la profilaxis, cuando ésta sea apropiada para la o las afecciones pertinentes.

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

10 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 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.

15 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.

Una composición en forma de comprimidos se puede preparar utilizando cualquier excipiente o excipientes farmacéuticamente adecuados, utilizados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

20 Una composición en 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; como alternativa, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos, o aceites, y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

25 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 cacahuete o aceite de sésamo. De manera alternativa, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

30 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 propulsor que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

40 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.

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

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

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

50 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

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

- 5 Línea Celular
CHO_D2
CHO_D3
Dopamina CHO D₃ (Biocat N° 1060) transducida con proteína G bacmam G0 (Biocat N° 97886)

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

- 15 Las células se homogeneizan en una mezcladora de vidrio con 2 ráfagas de 15 segundos en 200 ml de tampón (HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, 25 µg/ml de bacitracina, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, 2 µM de Pepstatina A). (Los 2 últimos reactivos se añadieron como disoluciones madre x100 y x500 recientes respectivamente en etanol). La mezcladora se sumerge en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para permitir que se disipe la espuma. Después, el material 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 que el indicado anteriormente pero sin PMSF y Pepstatina A. El material después se hace pasar a través de una aguja de 0,6 mm, se lleva al volumen requerido (normalmente 4 veces el volumen del sedimento celular original), se preparan alícuotas y se almacenan congeladas a -80°C.

- 20 En el ensayo, la concentración superior final de fármaco de ensayo es 3 µM y se realizan curvas de dilución 1:4 en serie de 11 puntos en DMSO al 100% usando un Biomek FX. Se añade el fármaco de ensayo a 1% (0,5 µl) del volumen de ensayo total (TAV) a una placa de ensayo de 384 pocillos de polipropileno Greiner blanca sólida. Se añade 50% del TAV (25 µl) de membranas preacopladas (durante 60 minutos a TA), 5 µg/pocillo, y perlas de Centelleo por Proximidad de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM (pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM), 60 µg/ml de saponina y GDP 30 µM. La tercera adición es una adición del 20% del TAV (10 µl) 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 µl) de GTP[35S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones, las placas de ensayo se centrifugan durante 1 minuto a 1.000 rpm. La mezcla de ensayo final (45,5 µl) se incuba a temperatura ambiente para equilibrar durante 3-6 horas antes de realizar la lectura en un aparato de imágenes de luminiscencia ViewLux™ (filtro 613/55), 5 min/placa.

- 35 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 CI₅₀ generada por el experimento de "formato de antagonista", usando la ecuación de Cheng y Prusoff: $fKi = CI_{50}/1 + ([A]/CE_{50})$ donde: [A] es la concentración del agonista Quinelorano en el ensayo y CE50 es el valor de CE50 de Quinelorano obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como -logfKi.

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

En el contexto de la presente invención, se usa el pKi funcional (fpKi, correspondiente al logaritmo negativo de fKi) en lugar de Ki funcional (fKi) y los compuestos de fórmula (I) y sus sales típicamente muestran un valor de fpKi para los receptores D₃ comprendido entre aproximadamente 7,0 y 9,0,

- 40 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.

En la tabla presentada a continuación, se proporciona una lista de ejemplos que muestra al menos una selectividad 100 veces mayor por los receptores D₃ con respecto a los receptores D₂.

Ejemplo	Selectividad
E8	100 veces
E9	199 veces
E16	100 veces
E28	316 veces
E27	251 veces
E30	199 veces
E43	100 veces

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

5 E5, E12, E13, E17, E18, E19, E20, E23, E24, E25, E26, E29, E31, E32, E33, E35, E36, E38, E39, E40, E41, E42, E44, E45, E47, E48, E50, E51, E53, E59, E61, E63, E64.

Ejemplos

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

10 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.

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

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.

20 Los desplazamientos químicos se indican 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), dobletes (d), doblete de dobletes (dd), tripletes (t), cuádrupletes (q) o multipletes (m).

25 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:

30 Las trazas cromatográficas DAD, los cromatogramas de masas y los espectros de masas pueden recogerse en un sistema UPLC/MS Acquity™ equipado con un espectrómetro de masas Micromass ZQ™ 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 µm, 35°C, Caudal: 600 µl/min.

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

40 Las purificaciones por LC-MS preparativa pueden realizarse en las siguientes condiciones: 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 µm). 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 de trifluoroacetato obtenidas de esta manera se neutralizan pasándolas sobre un cartucho SCX.

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

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

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 termostata a 23°C. Las concentraciones son típicamente de 10 mg/ml ($c = 1$)] o usando un polarímetro (Perkin Elmer Model 241) que funciona a 589 nm (fuente de sodio) [Las mediciones se realizan usando un termostato microcell de 1 decímetro 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).

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

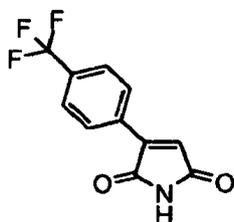
La cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice puede realizarse sobre gel de sílice de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o sobre cartuchos de sílice Biotage rellenos previamente.

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

En el texto se utilizan las siguientes abreviaturas: EtOAc = acetato de etilo, Et₂O = éter dietílico, MeOH = metanol; NaBH(AcO)₃ = triacetoxiborohidruro sódico, THF = tetrahidrofurano, Tlc se refiere a cromatografía de capa fina sobre placas de sílice, y secado se refiere a una solución secada sobre sulfato sódico anhidro, t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente, DMSO = dimetilsulfóxido; DMF = N,N'-dimetilformamida, DCM = diclorometano, TEA = trietilamina, DIPEA = diisopropiletilamina, DEAD = dietilazodicarboxilato, TFA = ácido trifluoroacético, n-PrOH = propanol normal, i-PrOH = isopropanol, i-Pr₂O o DIPE = diisopropiléter, DME = dimetoxietano, EtOH = etanol, AcOH = Ácido acético, DCE = dicloroetano, IPA = alcohol isopropílico, Pd(OAc)₂ = diacetato de paladio, Cartucho SPE = Cartucho de extracción en fase sólida; Cartucho SCX = Cartucho de Intercambio Catiónico Fuerte.

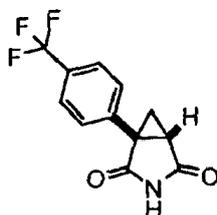
Preparación 1: 3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (Prep. 1)



Una mezcla de ácido clorhídrico (a 37% en agua, 285 ml) y agua (190 ml) se añadió a 4-(trifluorometil)anilina (150 g, 116 ml) a temperatura ambiente con agitación vigorosa y el precipitado formado se dejó en agitación durante 30 minutos más. La temperatura se redujo a 0°C y a la suspensión agitada se le añadió gota a gota nitrito sódico (70,6 g) en 180 ml de agua. Al final de la diazotación, se obtuvo una disolución amarilla transparente. Se añadió gota a gota maleimida (180 g) en acetona (1,1 l) a 0°C y después el pH de la solución se ajustó a 3-3,5 mediante la adición de acetato sódico. A la mezcla agitada vigorosamente se le añadió cloruro de cobre (II) (18,8 g). Después de unos minutos, comenzó a desprenderse un gas (formación de espuma visible). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 1 h y durante una noche a temperatura ambiente. La acetona se retiró en vacío y el resto se filtró y se secó toda la noche en vacío para proporcionar el compuesto del título (155 g) como un sólido pardo claro.

MS (ES) (m/z): 242,2 [MH]⁺.

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



40

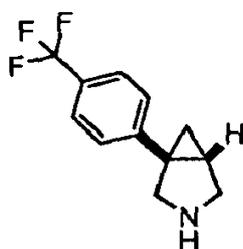
Se añadió en pequeñas porciones hidróxido de sodio molido (40 g) a una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (219 g) en DMSO (anhidro, 2 l). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió gota a gota 3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (Prep. 1, 120 g) disuelta en DMSO (anhidro, 0,5 L) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos.

5 Después, la temperatura se redujo a 0°C y se añadió lentamente NH₄Cl acuoso saturado (2 l), seguido de Et₂O (1 l). Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo repetidamente con Et₂O (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución salina concentrada (2 x 1 L) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido pardo claro que se suspendió en 1 L de diclorometano y 1 L de ciclohexano. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (116 g) como un sólido blanco.

10

MS (ES) (m/z): 256,1 [MH]⁺.

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



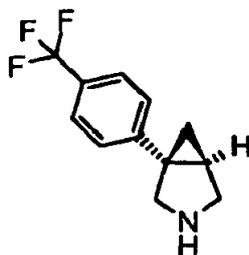
Se cargó borano (1 M en tetrahidrofurano, 1,4 l) en un reactor de 5 l en N₂ y se enfrió a 0°C. Después, se añadió gota a gota (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Prep. 2, 101 g) disuelta en THF anhidro (1 l) con agitación vigorosa, por lo que la temperatura se mantuvo de forma constante por debajo de 5°C y se controló el desprendimiento de gas. Al final de la adición, se dejó la mezcla resultante en agitación a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron cuidadosamente metanol (200 ml) seguido de una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (0,8 l)

15

20 controlando el desprendimiento de gas. Después, el THF se retiró al vacío, el residuo se enfrió a 0°C y se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico hasta que se alcanzó un valor de pH de 9-10. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 1 l). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (140 g) en forma de un aceite incoloro.

MS (ES) (m/z): 228,1 [MH]⁺.

25 **Preparación 4: (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4)**



Se añadió en porciones ácido (S)-(+)-mandélico (94 g) a una disolución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 3, 140 g) en 1,4 L de THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se formó un precipitado blanco. Después, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío. Este material se recrystalizó 4 veces en THF (10 volúmenes) para proporcionar 32,5 g de un sólido blanco. Después, este material se suspendió en hidróxido de sodio (disolución 1 M, 400 ml) y Et₂O (400 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se completó la disolución.

30

35 Después de la separación de las dos fases, se extrajo de nuevo la capa acuosa con Et₂O (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3 x 200 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente al vacío dio el compuesto del título (19 g) en forma de un sólido blanco. La configuración absoluta de los isómeros ópticos se asignó como se describe en la Publicación Internacional PCT WO2005/080382.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,51 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,0-3,1 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,8-1,0 (m, 2H), NH no observado. **MS (ES) (m/z):** 228,1 [MH^+].

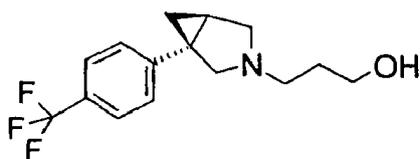
Cromatografía analítica

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

Tiempo de análisis	25 min	
Tiempo de retención (min)	% a/a	
16,5	0,4	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
21,7	99,6	compuesto del título

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D = -10^\circ$ (CDCl_3 , T = 20 $^\circ\text{C}$, c = 0,004 g/0,8 ml).

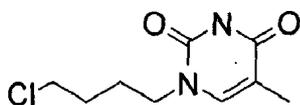
5 Preparación 5: 3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1-propanol (Prep. 5)



10 A una solución de (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 151 mg) en THF seco (3,3 ml) se le añadieron TEA (0,112 ml) y 3-bromo-1-propanol (0,073 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice (10 g) eluyendo con DCM/MeOH de 99/1 a 96/4 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (143 mg).

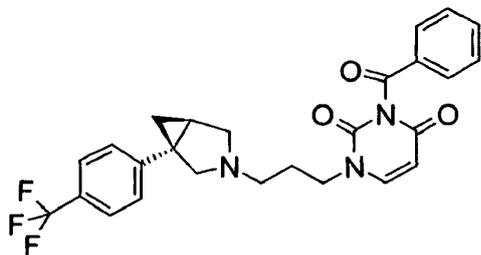
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,50 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,85 (s a, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H), 2,50 (dd, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,38 (t, 1H), 0,91 (dd, 1H). **MS (ES) (m/z):** 286 [MH^+].

15 Preparación 6: 1-(4-clorobutil)-5-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Prep. 6)



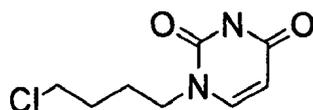
20 Una mezcla de 5-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (timina, 500 mg, disponible en el mercado de Aldrich) y K_2CO_3 (546 mg) en DMSO seco (15 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (0,46 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 7 con una solución acuosa al 2% de HCl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice (25 g) eluyendo con tolueno/acetona de 95/5 a 75/25 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (250 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,32 (s a, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,97-1,75 (m, 4H). **MS (ES) (m/z):** 217 [MH^+].

Preparación 7: 3-(fenilcarbonyl)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Prep. 7)

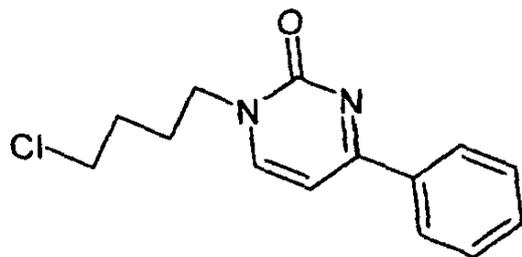
5 A una solución de 3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1-propanol (Prep. 5, 51 mg), 3-(fenilcarbonyl)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (39 mg, preparada de acuerdo con el procedimiento mencionado en J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2827 (1998)) y PPh₃ (140 mg) en dioxano seco a 110°C se le añadió gota a gota DEAD (solución a 40% en tolueno, 0,243 ml). Después de 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice (10 g) eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5
10 seguido de un cartucho SCX (eluyendo con MeOH y después NH₃ 0,3 M en metanol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (35 mg).

MS (ES) (m/z): 484 [MH⁺].

Preparación 8: 1-(4-clorobutil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Prep. 8)

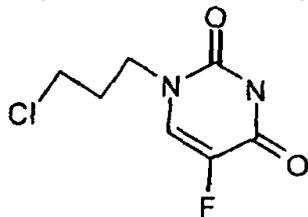
15 Una mezcla de 1-(4-clorobutil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (uracilo, 500 mg, disponible en el mercado de Aldrich) y K₂CO₃ (1,23 g) en DMF seca (20 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (0,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 7 con una solución acuosa al 2% de HCl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice (10 g) eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 99/1 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (141 mg).
20

RMN (¹H, CDCl₃): δ 9,6 (s a, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 3,79 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 1,95-1,75 (m, 4H). **MS (ES) (m/z):** 203 [MH⁺].

Preparación 9: 1-(4-clorobutil)-4-fenil-2(1*H*)-pirimidinona (Prep. 9)

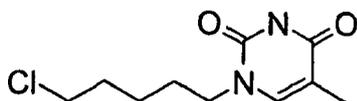
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la Publicación PCT WO2004/080981.

MS (ES) (m/z): 207 [MH⁺].

Preparación 10: 1-(3-cloropropil)-5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 10)

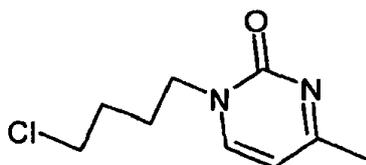
5 Una mezcla de 5-fluoro-2,4-bis[(trimetilsilil)oxi]pirimidina (1 g, disponible en el mercado de Lancaster), 1-bromo-3-cloropropano (0,44 ml) e I₂ (10 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se calentó a reflujo durante 30 h. Después, la mezcla de reacción se trató con agua y el pH se llevó a 7 usando una solución acuosa 6 N de NaOH, la mezcla se extrajo dos veces con DCM, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 95/5 de DCM/MeOH para dar 35 mg del compuesto del título.

MS (ES) (m/z): 264 [MH]⁺

10 Preparación 11: 1-(4-cloropentil)-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 11)

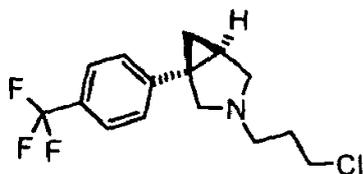
15 Una mezcla de 5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (timina, 500 mg) y K₂CO₃ (548 g) en DMF seca (15 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añadió 1-bromo-4-cloropentano (0,548 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó a pH 7 con una solución acuosa al 2% de HCl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice eluyendo con DCM/MeOH de 98/2 a 95/5 para dar el compuesto del título (100 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,03 (s a, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,93-1,40 (m, 6H). **MS (ES) (m/z):** 231 [MH]⁺.

Preparación 12: 1-(4-clorobutil)-4-metil-2(1H)-pirimidinona (Prep. 12)

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en la patente WO2004/080981.

MS (ES) (m/z): 201 [M]⁺.

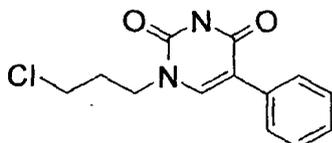
Preparación 13: (1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 13)

25 A una solución de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P4, 1,00 g) en THF seco (5 ml) se le añadieron DIPEA (2,4 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (3,7 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó dos veces con una solución saturada de NH₄Cl en agua (20 ml) y una vez con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), se

secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluyendo con 7:3 de ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,26 g).

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

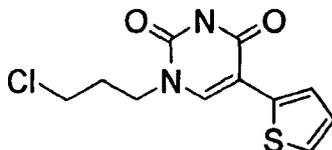
Preparación 14: 1-(3-cloropropil)-5-fenil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 14)



10 Una mezcla de 5-fenil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (527 mg, disponible en el mercado de Akos) y K₂CO₃ (386 mg) en DMF seca (10 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,28 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió una porción más de 1-bromo-3-cloropropano (0,14 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyendo con A: diclorometano, B: diclorometano/metanol = 9/1 a una relación A:B = 6:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (150 mg).

15 **MS (m/z):** 265 [MH]⁺.

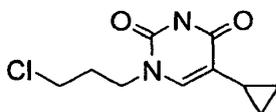
Preparación 15: 1-(3-cloropropil)-5-(2-tienil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 15)



20 El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al descrito anteriormente en la Preparación 14 con un rendimiento de 120 mg en forma de un aceite incoloro a partir de 5-(2-tienil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (400 mg, disponible en el mercado de Building Blocks for Combinatorial Chemistry and Other Synthesis)

MS (ES) (m/z): 271 [MH]⁺.

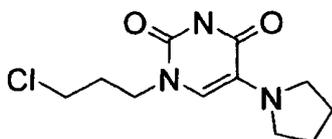
Preparación 16: 1-(3-cloropropil)-5-ciclopropil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 16)



25 El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al descrito anteriormente en la Preparación 14 con un rendimiento de 120 mg en forma de un aceite incoloro a partir de 5-ciclopropil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (426 mg, disponible en el mercado de AKos Building Blocks)

MS (ES) (m/z): 4229 [MH]⁺.

Preparación 17: 1-(3-cloropropil)-5-(1-pirrolidinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 17)

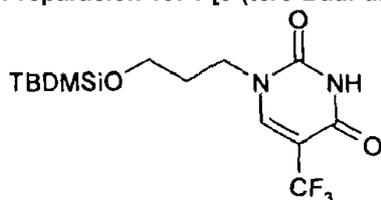


30

5 Una mezcla de 5-(1-pirrolidinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (507 mg, disponible en el mercado de Interchim Intermediates) y K_2CO_3 (386 mg) en DMF seca (10 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,28 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por una cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyendo con A: diclorometano, B: diclorometano/metanol = 9/1 a una relación A:B = 6:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (150 mg).

MS (ES) (m/z): 258 $[MH^+]$.

Preparación 19: 1-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 19)

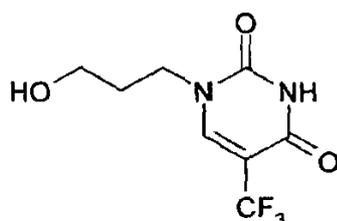


15 A una suspensión de NaH a 50% (0,42 g, 8,7 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (1,2 g, 6,66 mmol) manteniendo la temperatura a 0°C. Después, la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió (3-bromo-propoxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (2 ml, 8,7 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el material bruto se disolvió en una solución ac. a 25% de ácido cítrico y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (2-8) para dar 0,87 g de 1-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (rendimiento de 37%).

MS (ES) (m/z) 353,4 $[M+H]^+$.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 8,75 (s a, 1 H), 7,75 - 7,78 (m, 1 H), 3,96 (dd, 2 H), 3,67 (t, 2 H), 1,93 (ddd, 2 H), 0,91 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H).

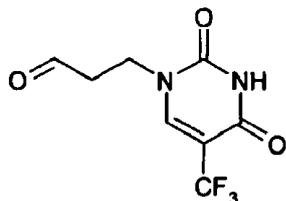
Preparación 20: 1-(3-Hidroxi-propil)-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 20)



25 Una solución de 1-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 19, 0,86 g, 2,4 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0°C y después se añadió TFA (2,8 ml, 36 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (7-3) para producir el compuesto del título (0,33 g, rendimiento de 57%).

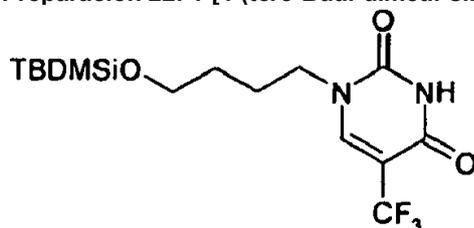
MS (ES) (m/z): 239,1 $[M+H]^+$.

1H RMN ($DMSO-d_6$) δ : 11,76 (s a, 1 H), 8,26 - 8,38 (m, 1 H), 4,56 (t, 1 H), 3,82 (dd, 2 H), 3,40 - 3,47 (m, 2 H), 1,71 - 1,81 (m, 2 H).

Preparación 21: 3-(5-Trifluorometil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep. 21)

5 Se disolvió 1-(3-hidroxi-propil)-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 20, 100 mg, 0,42 mmol) en THF seco (5 ml), después la solución se enfrió a 0°C y se añadió peryodinano de Dess-Martin (300 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió Et₂O y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (1-1) para dar 50 mg del compuesto del título (rendimiento de 68%).

MS (ES) (m/z): 237,2 [M+H]⁺.

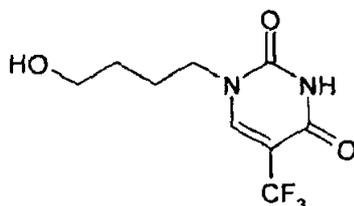
Preparación 22: 1-[4-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 22)

10 A una solución de 5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (disponible en el mercado de Matrix, 1,07 g, 5,95 mmol) en DMF seca (10 ml), se le añadió NaH a 50% (371 mg, 7,7 mmol)

15 Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadió (3-yodo-butoxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (2 ml, 7,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el material bruto se disolvió en una solución ac. a 25% de ácido cítrico y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (2-8) para dar 0,78 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento de 36%).

MS (ES) (m/z): 367,5 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,11 (s a, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 3,87 (dd, 2 H), 3,69 (dd, 2 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 1,52 - 1,62 (m, 2 H), 0,91 (s, 9 H), 0,07 (s, 6 H)

Preparación 23: 1-(4-Hidroxi-butil)-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 23)

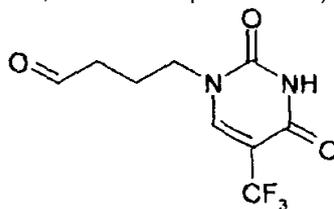
20 Una solución de 1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 22, 260 mg, 0,71 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió a 0°C y después se añadió TFA (820 μl, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (7-3) para producir el compuesto del título (132 mg, rendimiento de 74%).

MS (ES) (m/z): 253,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,77 (s a, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 4,42 (t, 1 H), 3,75 (dd, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 1,54 - 1,72 (m, 2 H), 1,33 - 1,46 (m, 2 H).

25

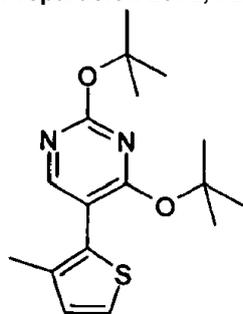
Preparación 24: 4-(5-Trifluorometil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-butiraldehído (Prep. 24)



5 Se disolvió 1-(4-hidroxi-butil)-5-trifluorometil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 23, 44 mg, 0,17 mmol) en THF seco (5 ml), la solución se enfrió a 0°C y se añadió peryodinato de Dess-Martin (127 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió Et₂O y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (1-1) para dar 22 mg del compuesto del título (rendimiento de 50%).

MS (ES) m/z 251,1 [M+H]⁺.

Preparación 25: 2,4-Di-terc-butoxi-5-(3-metil-tiofen-2-il)-pirimidina (Prep. 25)

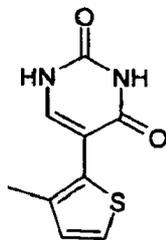


10 Se disolvió ácido 2,4-di-terc-butoxi-pirimidin-5-borónico (500 mg, 1,75 mmol) en n-PrOH (5 ml) y después se añadieron 2-bromo-3-metiltiofeno (236 µl, 2,1 mmol), Na₂CO₃ (556 mg, 5,25 mmol), PPh₃ (133 mg, 0,52 mmol) y Pd(OAc)₂ (40 mg, 0,17 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó y el material bruto se disolvió en agua y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (1-99) para dar 170 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento de 32%).

MS (ES) (m/z): 321,5 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,20 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,59 (s, 9 H), 1,56 (s, 9 H)

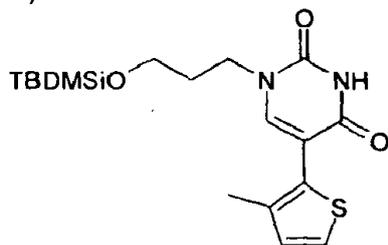
Preparación 26: 5-(3-Metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 26)



20 A una solución de 2,4-di-terc-butoxi-5-(3-metil-tiofen-2-il)-pirimidina (Prep. 25, 165 mg, 0,52 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl ac. 4 N en dioxano (1 ml) a 0°C. Después de agitar durante 8 horas, la mezcla se evaporó para dar 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento cuantitativo)

MS (ES) (m/z): 209,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,27 (s a, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 2,13 (s, 3 H)

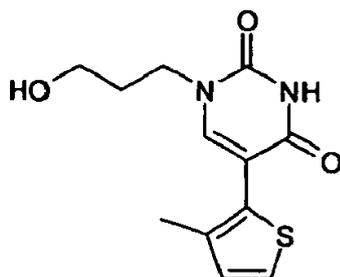
Preparación 27: 1-[3-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-propil]-5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 27)

5 A una suspensión de 5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 26, 110 mg, 0,52 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadió NaH a 60% (31 mg, 0,78 mmol). Después, la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. Después, se añadió (3-bromo-propoxi)-terc-butil-dimetil-silano (180 µl, 0,7 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el material bruto se repartió entre NaHCO₃ y Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (2-8) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (73 mg, rendimiento de 37%).

MS (ES) (m/z): 381,6 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,45 (s a, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 3,74 - 3,88 (m, 2 H), 3,65 (t, 2 H), 2,15 (d, 3 H), 1,82 (t, 2 H), 0,84 (s, 9 H), 0,01 (s, 6 H).

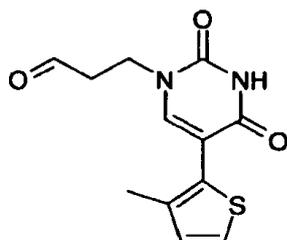
10

Preparación 28: 1-(3-Hidroxi-propil)-5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 28)

15 Una solución de 1-[3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-propil]-5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 27, 73 mg, 0,2 mmol) en dioxano (8 ml) se enfrió a 0°C y después se añadió HCl 4 N en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por trituración con éter diisopropílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36 mg, rendimiento de 72%).

MS (ES) (m/z): 267,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,48 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 4,47 (s a, 1 H), 3,80 (dd, 2 H), 3,45 (dd, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,77 (dt, 2 H)

Preparación 29: 3-[5-(3-Metil-tiofen-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 29)

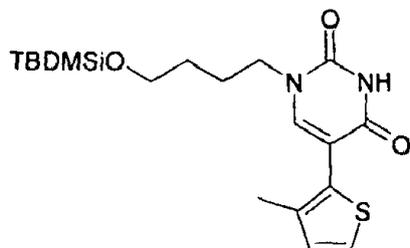
20

Se disolvió 1-(3-hidroxi-propil)-5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 28, 36 mg, 0,13 mmol) en THF seco (5 ml), la solución se enfrió a 0°C y después se añadió peryodinano de Dess-Martin (97 mg, 0,22 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó.

El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (7-3) para dar 17 mg del compuesto del título (rendimiento de 50%).

MS (ES) (m/z): 265,3 [M+H]⁺.

Preparación 30: 1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-butil]-5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 30)



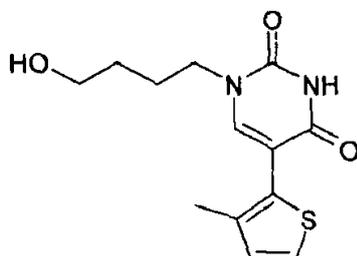
5

A una solución de 5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 26, 250 mg, 1,2 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió en porciones NaH a 60% (58 mg, 1,44 mmol). Después, la reacción se calentó a 70°C y esta temperatura se mantuvo durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota (4-yodo-butoxi)-terc-butil-dimetil-silano (452 mg, 1,44 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió agua (30 ml) y el producto se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (15-85) seguido de DCM/MeOH (70:30) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (110 mg, rendimiento de 23%).

10

MS (ES) (m/z): 395,6 [M+H]⁺.

Preparación 31: 1-(4-Hidroxi-butil)-5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 31)



15

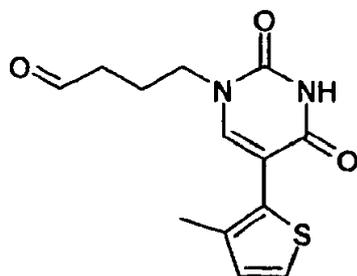
Una solución de 1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-butil]-5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (P30, 110 mg, 0,27 mmol) en dioxano (2 ml) se enfrió a 0°C y después se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH (95-5) para producir el compuesto del título (31 mg, rendimiento de 41%).

20

MS (ES) (m/z): 281,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,46 (s a, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 4,42 (t, 1 H), 3,75 (t, 2 H), 3,36 - 3,45 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,53 - 1,71 (m, 2 H), 1,37 - 1,48 (m, 2 H)

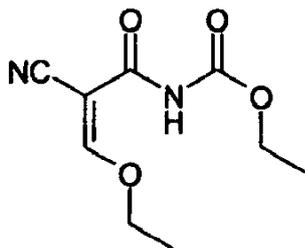
Preparación 32: 4-[5-(3-Metil-tiofen-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-butiraldehído (Prep. 32)



- 5 Se disolvió 1-(4-hidroxi-butil)-5-(3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 31, 30 mg, 0,11 mmol) en DCM seco (2 ml), la solución se enfrió a 0°C y se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (113 mg, 0,26 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (3 ml) y NaHCO₃ (3 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 30 mg del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento de 98%).

MS (ES) (m/z): 279,3 [M+H]⁺.

Preparación 33: Éster etílico del ácido (2-ciano-3-etoxi-acrilóil)-carbámico (Prep. 33)

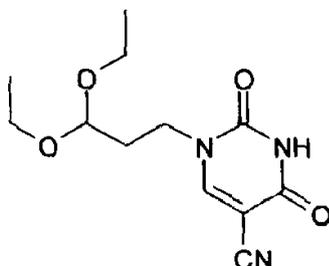


- 10 Se llevaron a ebullición N-(cianoacetil)uretano (5 g, 32 mmol), ortoformiato de etilo (4,74 g, 32 mmol) y anhídrido acético (8 ml, 85 mmol) a la temperatura de reflujo a 160°C durante 1 hora. El producto cristalino separado después de la refrigeración se lavó con éter de petróleo y se cristalizó en benceno para dar el compuesto del título en forma de un sólido rosa (4,35 g, rendimiento de 62%)

MS (ES) (m/z): 213,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,17 (s, 1 H), 7,82 (s a, 1 H), 4,41 (c, 2 H), 4,28 (c, 2 H), 1,47 (t, 3 H), 1,34 (t, 3 H).

- 15 **Preparación 34: 1-(3,3-Dietoxi-propil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (Prep. 34)**

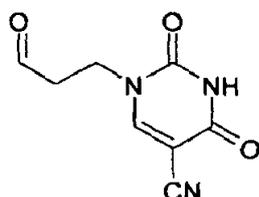


- 20 Se suspendió éster etílico del ácido (2-ciano-3-etoxi-acrilóil)-carbámico (Prep. 33, 300 mg, 1,42 mmol) en agua (20 ml); se añadió 3,3-dietoxipropilamina (460 ul, 2,84 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo-acetato de etilo (1-1) para dar 350 mg del compuesto del título (rendimiento de 91%)

MS (ES) (m/z): 268,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,93 (s a, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 3,79 (t, 2 H), 3,49 - 3,60 (m, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 1,09 (t, 6 H).

Preparación 35: 2,4-Dioxo-1-(3-oxo-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (Prep. 35)

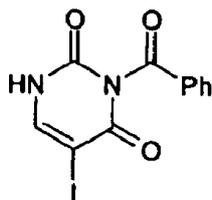


Se disolvió 1-(3,3-dietoxi-propil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (Prep. 34, 50 mg, 0,21 mmol) en dioxano (5 ml) y se añadió HCl ac. 1 N (500 µl). La mezcla se calentó a 60°C durante 15 minutos. Los disolventes se evaporaron y el residuo se sometió a liofilización para dar 53 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo).

MS (ES) (m/z): 194,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,96 (s, 1 H), 9,63 (t, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 3,97 (t, 2 H), 2,90 (t, 2 H).

5 **Preparación 36: 3-Benzoil-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 36)**

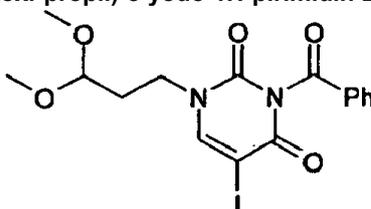


10 Una solución de 5-yodouracilo (disponible en el mercado de Aldrich, 2 g, 8,4 mmol) en piridina seca (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de benzoilo (3,5 g, 25,3 mmol) en piridina (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (70 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y después con HCl ac. a 2% (40 ml x 4 veces). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituroó con i-Pr₂O para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,6 g, rendimiento de 90%).

MS (ES) (m/z): 343,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,90 (s a, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H)

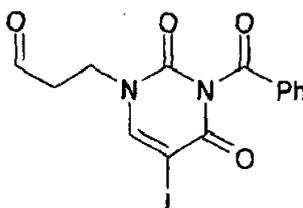
15 **Preparación 37: 3-Benzoil-1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 37)**



20 Se disolvieron 3-benzoil-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 36, 2,1 g, 6,13 mmol), K₂CO₃ (846 mg, 6,13 mmol) y 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (1 ml, 7,4 mmol) en DMF seca en una atmósfera de nitrógeno (8 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 48 h, se añadió agua y el producto se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (35-65) para dar 2,5 g del compuesto del título (rendimiento de 91%).

MS (ES) (m/z): 445,2 [M+H]⁺.

25 **Preparación 38: 3-(3-Benzoil-5-yodo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep. 38)**



Método a)

25 Se disolvió 3-benzoil-1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 37, 2,6 g, 5,63 mmol) en dioxano (10 ml) y se añadió HCl ac. 1 N (22,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añadió agua,

el producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó y el material bruto se disolvió de nuevo en dioxano (10 ml) y se trató con una solución 2 M de HCl. Después del tratamiento como se ha descrito anteriormente, el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (3-7) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,48 g, rendimiento de 66%).

MS (ES) (m/z): 399,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,65 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 4,01 (t, 2 H), 2,91 (td, 2 H)

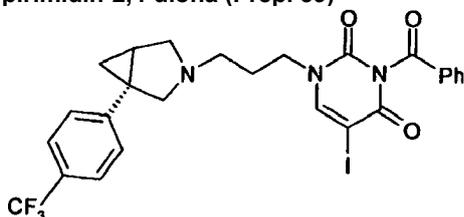
Método b)

Se disolvió 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-yodo-3-(fenilcarbonyl)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (5,77 g, 12,99 mmol) en 1,4-dioxano (33 ml), después se añadió HCl ac. 1 N (26,0 ml, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadieron 5 ml de HCl ac. 6 N (30 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C. Después de 2 horas, se añadieron 5 ml más de HCl ac. 6 N (30 mmol) y la solución se agitó durante 1,5 horas más (se formó un precipitado blanco). Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando el compuesto del título (4,85 g, 12,20 mmol, rendimiento de 94%) en forma de un sólido blanco.

MS (ES) (m/z): 398,95 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,65 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,78 - 7,82 (m, 1 H), 7,59 - 7,63 (m, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 2,92 (t, 2 H)

Preparación 39: 3-Benzoil-5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 39)

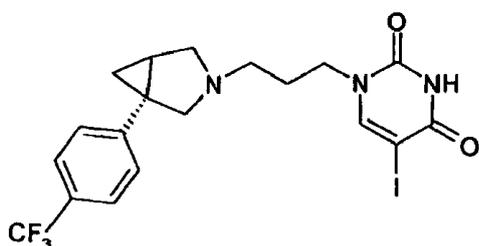


A una solución de 3-(3-benzoil-5-yodo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep. 38, 700 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 399 mg, 1,7 mmol), AcOH (158 mg, 2,5 mmol) y NaBH(AcO)₃ (410 mg, 1,9 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora más. Se añadió agua y el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución a 5% de NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (97-3-1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (880 mg, rendimiento de 83%).

MS (ES) (m/z): 610,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,42 (s, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 2 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 4 H), 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 3,83 (t, 2 H), 3,33 - 3,49 (m, 2 H), 3,06 (d, 1 H), 2,54 (t, 2 H), 2,41 (dd, 1 H), 1,93 (dt, 1 H), 1,76 - 1,87 (m, 2 H), 1,43 (dd, 1 H), 0,87 (dd, 1 H)

Preparación 40: 5-Yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40)



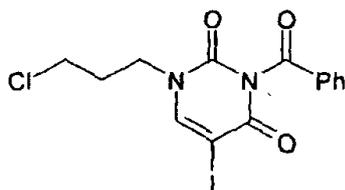
Se disolvió 3-benzoil-5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 39, 840 mg, 1,38 mmol) en NH₃ a 10% en solución de MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después el disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (515 mg, rendimiento de 74%).

5

MS (ES) (m/z): 506,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,56 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 3,73 (t, 2 H), 3,34 (d, 1 H), 3,02 (d, 1 H), 2,51 - 2,54 (m, 1 H), 2,46 (t, 2 H), 2,38 (dd, 1 H), 1,91 (ddd, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,85 (dd, 1 H)

Preparación 41: 3-Benzoil-1-(3-cloro-propil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 41)

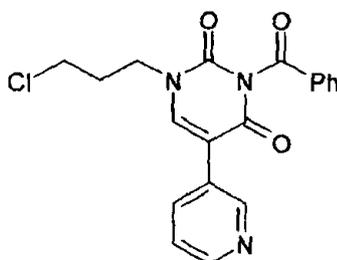


Se suspendieron 3-benzoil-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 36, 3 g, 8,77 mmol) y K₂CO₃ (1,2 g, 8,77 mmol) en DMF seca (45 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió gota a gota bromo-cloro-propano (2,7 ml, 17,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (3,6 g, rendimiento de 98%).

10

MS (ES) (m/z): 418,6 [M+H]⁺.

Preparación 42: 3-Benzoil-1-(3-cloro-propil)-5-piridin-3-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 42)

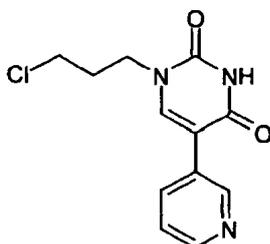


Se disolvió 3-benzoil-1-(3-cloro-propil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 41, 500 mg, 1,2 mmol) en una solución desgasificada de DME-agua (5-1, 35 ml). Se añadieron ácido piridin-3-borónico (629 mg, 1,8 mmol), Na₂CO₃ (380 mg, 3,6 mmol), 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (84 mg, 0,24 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (250 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se filtró sobre un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con 95:5 de MeOH/NH₃. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (de 98-2-0,2 a 95:5:05) para dar el compuesto del título (90 mg, rendimiento de 20%).

20

MS (ES) (m/z): 370,8 [M+H]⁺.

Preparación 43: 1-(3-Cloro-propil)-5-piridin-3-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 43)



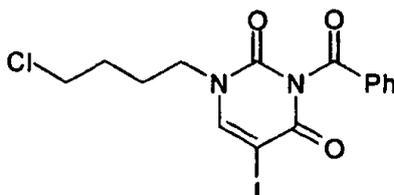
25

Se disolvió 3-benzoil-1-(3-cloro-propil)-5-piridin-3-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 42, 90 mg, 0,24 mmol) en una solución de NH_3 a 3% en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se pasó sobre un cartucho SCX para dar 42 mg del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento de 66%)

MS (ES) (m/z): 266,7 [M+H]⁺.

5

Preparación 44: 3-Benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 44)



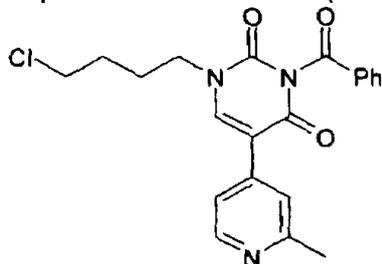
10

Se suspendieron 3-benzoil-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 36, 2,5 g, 7,3 mmol), K_2CO_3 (1 g, 7,3 mmol) y 1-bromo-4-cloro-butano (2,10 ml, 18 mmol) en DMF seca (10 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó; el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo-acetato de etilo (7-3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 g, rendimiento de 98%).

MS (ES) (m/z): 433,6 [M+H]⁺.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,89 - 7,93 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H), 3,84 (t, 2 H), 3,60 (t, 2 H), 1,81 - 1,98 (m, 4 H)

Preparación 45: 3-Benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-(2-metil-piridin-4-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 45)



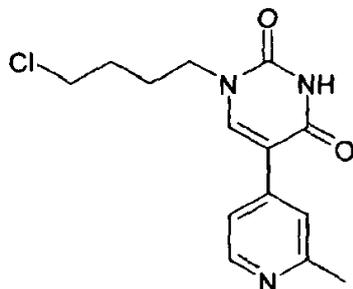
15

Se disolvió 3-benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 44, 433 mg, 1 mmol) en una solución desgasificada de DME-agua (5-1, 30 ml). Se añadieron ácido 2-metil-piridin-4-borónico (205 mg, 1,5 mmol), Na_2CO_3 (212 mg, 2 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (70 mg, 0,2 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (231 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío y el material bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó; el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH- NH_4OH (98-2-0,2) y un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con 95:5 de MeOH/ NH_3 para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento de 25%).

20

MS (ES) (m/z): 398,5 [M+H]⁺.

Preparación 46: 1-(4-Cloro-butil)-5-(2-metil-piridin-4-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 46)



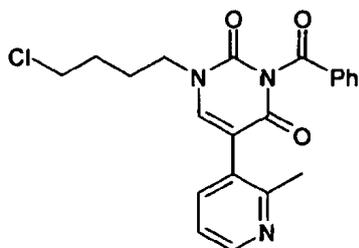
25

Se disolvió 3-benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-(2-metil-piridin-4-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 45, 100 mg, 0,25 mmol) en una solución de NH₃ a 3% en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES) (m/z): 294,7 [M+H]⁺.

5

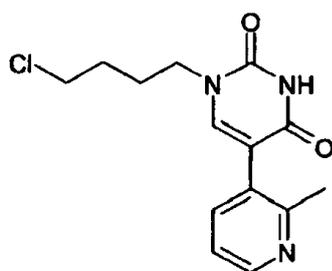
Preparación 47: 3-Benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-(2-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 47)



Se disolvió 3-benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 44, 541 mg, 1,25 mmol) en una solución desgasificada de DME-agua (5-1, 37,5 ml). Se añadieron ácido 2-metil-piridin-3-borónico (325 mg, 1,9 mmol), Na₂CO₃ (265 mg, 2,5 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (52 mg, 0,15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (288 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Se realizó una segunda extracción en paralelo en las mismas condiciones de reacción sobre 3-benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 44, 108 mg, 0,25 mmol) usando ácido 2-metil-piridin-3-borónico (65 mg, 0,375 mmol), Na₂CO₃ (53 mg, 0,5 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (17,5 mg, 0,05 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (57,75 mg, 0,05 mmol) disuelto en una solución desgasificada de DME-agua (5-1, 7,5 ml). Después, los materiales brutos se mezclaron, los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) y después se cargó sobre un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con 95:5 de MeOH/NH₃ para dar el compuesto del título (330 mg, rendimiento de 56%).

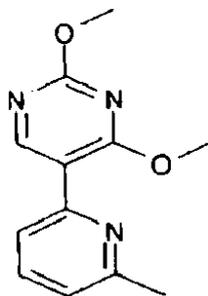
MS (ES) (m/z): 398,5 [M+H]⁺.

Preparación 48: 1-(4-Cloro-butil)-5-(2-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 48)



Se disolvió 3-benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-(2-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 47, 330 mg, 0,8 mmol) en una solución de NH₃ al 3% en MeOH (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH y se filtró sobre un cartucho SCX para dar 220 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento de 90%).

MS (ES) (m/z): 294,7 [M+H]⁺.

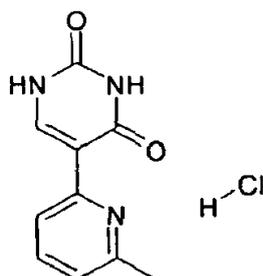
Preparación 49: 2,4-Dimetoxi-5-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina (Prep. 49)

- 5 Se disolvió ácido 2,4-di-metoxi-pirimidin-5-borónico (500 mg, 2,72 mmol) en n-PrOH desgasificado (40 ml) y después se añadieron 2-bromo-6-metilpiridina (660 mg, 3,8 mmol), Na₂CO₃ (865 mg, 8,16 mmol), PPh₃ (215 mg, 0,8 mmol) y Pd(OAc)₂ (50 mg, 0,22 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el material bruto se repartió entre agua y Et₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (2-8) para dar 300 mg del compuesto del título (rendimiento de 47%).

MS (ES) (m/z): 232,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,83 (s, 1 H), 7,62 - 7,78 (m, 2 H), 7,21 (d, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H).

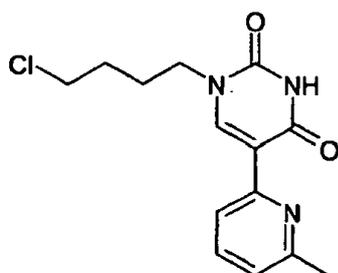
10 **Preparación 50: Hidrocloruro de 5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 50)**



- 15 A una solución de 2,4-dimetoxi-5-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina (Prep. 49, 300 mg, 1,3 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió HCl ac. 2 N (2 ml). Después de agitar durante 8 horas a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron. El material bruto se trituró con acetato de etilo para dar 195 mg del compuesto del título (rendimiento de 74%)

MS (ES) (m/z): 205,2 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 11,28 (s a, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 2,47 (s, 3 H).

Preparación 51: 1-(4-Cloro-butil)-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 51)

- 20 Se suspendieron hidrocloruro de 5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 50, 50 mg, 0,208 mmol) y K₂CO₃ (43 mg, 0,312 mmol) en DMF seca (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota una solución de bromo-cloro-butano (71,3 mg, 0,416 mmol) en DMF seca (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Se realizó una segunda reacción usando 5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (135 mg, 0,563 mmol), K₂CO₃ (116 mg, 0,8445 mmol) y bromo-cloro-butano (193 mg, 1,126

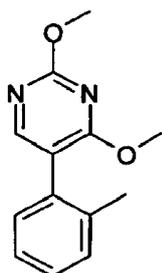
mmol). Después de agitar las reacciones a temperatura ambiente durante 48 horas, las dos mezclas se mezclaron. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó; el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH- NH_4OH (98-2-0,2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (96 mg, rendimiento de 43%).

MS (ES) (m/z): 294,7 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ : 11,50 (s a, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 3,83 - 3,93 (m, 2 H), 3,63 - 3,73 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,72 - 1,82 (m, 4 H).

5

Preparación 52: 2,4-Dimetoxi-5-o-tolil-pirimidina (Prep. 52)



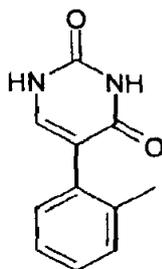
10

Se disolvió 5-yodo-2,4-dimetoxi-pirimidina (1 g, 3,75 mmol) en n-PrOH desgasificado (25 ml) y después se añadieron ácido 2-metilfenilborónico (766 mg, 3,8 mmol), Na_2CO_3 (865 mg, 8,16 mmol), PPh_3 (215 mg, 0,8 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50 mg, 5,67 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el material bruto se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (1-9) para dar 400 mg del compuesto del título (rendimiento de 46%).

MS (ES) m/z 231,2 [M+H]⁺.

15

Preparación 53: 5-o-Tolil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 53)

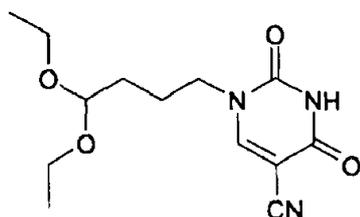


20

A una solución de 2,4-dimetoxi-5-o-tolil-pirimidina (Prep. 52, 400 mg, 1,7 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl ac. 2 N (3 ml). Después de calentar a reflujo durante 48 horas, los disolventes se evaporaron. El material bruto se trituró con acetato de etilo para dar 310 mg del producto deseado (rendimiento de 90%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES) (m/z): 203,2 [M+H]⁺.

Preparación 54: 1-(3,3-Dietoxi-butil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (Prep. 54)



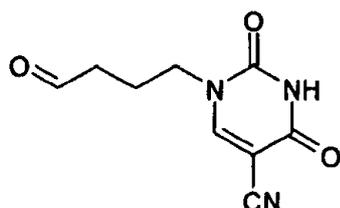
Se suspendió éster etílico del ácido (2-ciano-3-etoxi-acrilóil)-carbámico (Prep. 32, 500 mg, 2,3 mmol) en agua (20 ml), se añadió 3,3-dietoxibutilamina (816 μ l, 4,7) y la mezcla se calentó a 80°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se liofilizó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo-acetato de etilo (1-1) para dar 553 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento de 83%).

MS (ES) (m/z): 282,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 11,92 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 4,45 (t, 1 H), 3,71 (t, 2 H), 3,37 - 3,60 (m, 4 H), 1,57 - 1,70 (m, 2 H), 1,46 - 1,56 (m, 2 H), 1,10 (t, 6 H)

5

Preparación 55: 2,4-Dioxo-1-(4-oxo-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (Prep. 55)



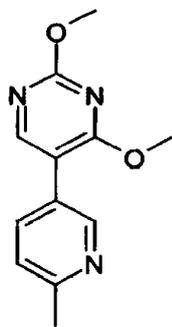
Se disolvió 1-(3,3-dietoxi-butil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (Prep. 54, 200 mg, 0,71 mmol) en dioxano (8 ml) y se añadió HCl ac. 1 N (1 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 20 minutos. Los disolventes se evaporaron y el residuo se sometió a liofilización para dar 150 mg del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

10

MS (ES) (m/z): 207,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 11,93 (s, 1 H), 9,64 (t, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 3,73 (t, 2 H), 2,53 - 2,56 (m, 2 H), 1,79 - 1,92 (m, 2 H).

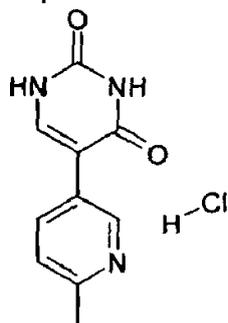
Preparación 56: 2,4-Dimetoxi-5-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidina (Prep. 56)



Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (disponible en el mercado de Aldrich, 830 mg, 4,5 mmol) en n-PrOH desgasificado (10 ml) y después se añadieron 3-bromo-6-metilpiridina (600 mg, 3,5 mmol), Na₂CO₃ (956 mg, 9 mmol), PPh₃ (90 mg, 0,35 mmol) y Pd(OAc)₂ (78 mg, 0,35 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó mediante un cartucho SCX lavando con MeOH y después recogiendo el producto con MeOH-NH₄OH (95-5) para dar 500 mg del compuesto del título (rendimiento de 62%).

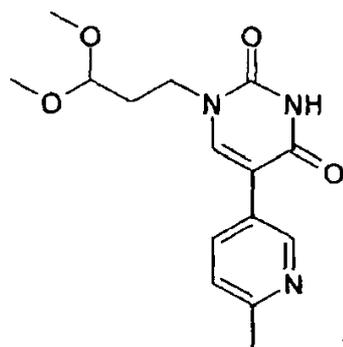
20

MS (ES) (m/z): 232,3 [M+H]⁺.

Preparación 57: Hidrocloruro de 5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 57)

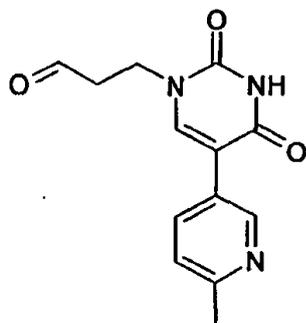
5 A una solución de 2,4-dimetoxi-5-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidina (Prep. 56, 500 mg, 2,1 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió HCl ac. 1 N (6 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla durante 6 horas, los disolventes se evaporaron para dar 400 mg del compuesto del título (rendimiento de 90%)

MS (ES) (m/z): 205,2 [M+H]⁺.

Preparación 58: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 58)

10 Se suspendieron hidrocloruro de 5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 57, 385 mg, 1,62 mmol), K₂CO₃ (224 mg, 1,62 mmol) y 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (disponible en el mercado de Aldrich, 183 mg, 1,0 mmol) en DMF seca (8 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas, se añadió en porciones más 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (180 mg, 0,98 mmol) durante un periodo de 96 h. Se añadió agua y la mezcla se lavó con éter dietílico. Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 320 mg del compuesto final que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (rendimiento de 48%).

MS (ES) (m/z): 410,4 [M+H]⁺.

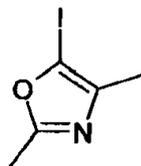
Preparación 59: 3-[5-(6-Metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 59)

20 Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 58, 240 mg, 0,78 mmol) en THF (4 ml) y se añadió una solución 1 N de HCl ac. (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 45°C y se agitó durante una hora más a esta temperatura. Después de la

neutralización con una solución a 5% de NaHCO_3 , la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de una espuma (90 mg, rendimiento de 45%).

MS (ES) (m/z): 260,3 [M+H]⁺.

Preparación 60: 5-yodo-2,4-dimetiloxazol (Prep. 60)



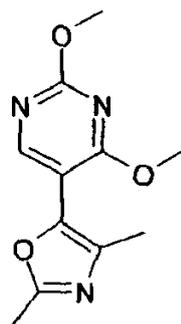
5

A una solución de 2,4-dimetil-oxazol (disponible en el mercado de Aldrich, 1 g, 0,01 mol) en DMSO seco (10 ml) enfriada a 0°C se le añadió en porciones yodo (3,8 g, 0,015 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y después se añadió una solución a 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. La mezcla se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con éter dietílico y se evaporó al vacío para obtener 850 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. (38%)

10

MS (ES) (m/z): 224,2 [M+H]⁺.

Preparación 61: 5-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 61)



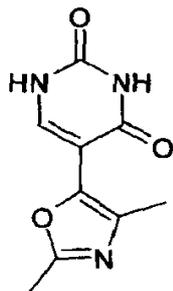
15

Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (840 mg, 4,6 mmol) en n-PrOH desgasificado (40 ml) y después se añadieron 5-yodo-2,4-dimetil-oxazol (Prep. 60, 850 mg, 3,8 mmol), Na_2CO_3 (848 mg, 8 mmol), PPh_3 (332 mg, 1,3 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (85 mg, 0,38 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se purificó mediante un cartucho SCX para dar 600 mg del compuesto del título (rendimiento de 66%).

MS (ES) (m/z): 236,2 [M+H]⁺.

20

Preparación 62: 5-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 62)



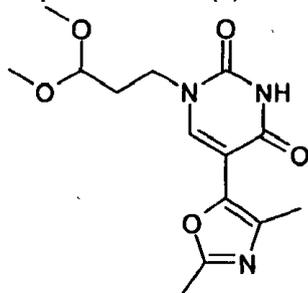
25

A una solución de 5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 61, 600 mg, 2,5 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió HCl ac. 2 N (10 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla durante 3 horas, los disolventes se evaporaron. El material bruto se trituró con acetona y se filtró para dar 480 mg de 5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1H-

pirimidin-2,4-diona en forma de un polvo pardo claro (rendimiento de 92%)

MS (ES) (m/z): 208,2 [M+H]⁺.

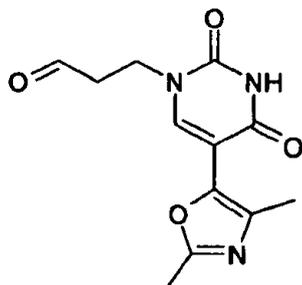
Preparación 63: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 63)



- 5 Se suspendieron 5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 62, 480 mg, 2,32 mmol) y K₂CO₃ (320 mg, 2,32 mmol) en DMF seca (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (467 mg, 2,55 mmol) en DMF seca (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió agua (80 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 377 mg del compuesto final que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (rendimiento de 53%).
- 10

MS (ES) (m/z): 310,3 [M+H]⁺.

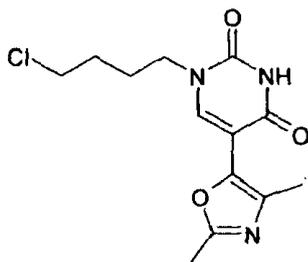
Preparación 64: 3-[5-(2,4-Dimetil-oxazol-5-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 64)



- 15 Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 63, 150 mg, 0,49 mmol) en THF (10 ml) y se añadió HCl ac. 1 N (3 ml). La mezcla se agitó a 45°C durante 1 hora. Después de la refrigeración y la neutralización con una solución saturada de NaHCO₃, el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 74 mg del compuesto del título (rendimiento de 58%).

MS (ES) (m/z): 264,3 [M+H]⁺.

20 Preparación 65: 1-(4-Cloro-butil)-5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 65)



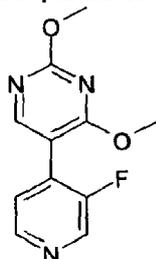
Se disolvió 5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 61, 300 mg, 1,45 mmol) en DMF seca (4 ml) y se añadió K₂CO₃ (300 mg, 2,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió

una solución de 1-bromo-4-cloro-butano (disponible en el mercado de Aldrich, 496 mg, 2,9 mmol) en DMF seca (1 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó; el material bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (200 mg, rendimiento de 47%).

5

MS (ES) (m/z): 298,2 [M+H]⁺.

Preparación 66: 5-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 66)



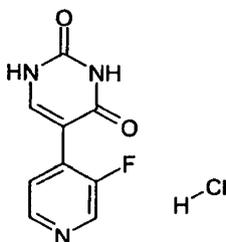
Se disolvió 5-yodo-2,4-dimetoxi-pirimidina (disponible en el mercado de Matrix, 905 mg, 3,4 mmol) en n-PrOH desgasificado (24 ml) y después se añadieron ácido 3-fluoropiridin-4-borónico (715 mg, 5,1 mmol), Na_2CO_3 (721 mg, 6,8 mmol), PPh_3 (84 mg, 0,34 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con 98-2 de DCM-MeOH y mediante un cartucho SCX lavando con MeOH y después recogiendo el producto con MeOH- NH_4OH (95-5) para dar 750 mg del compuesto del título (rendimiento de 93%).

10

15

MS (ES) (m/z): 236,2 [M+H]⁺.

Preparación 67: Hidrocloruro de 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 67)

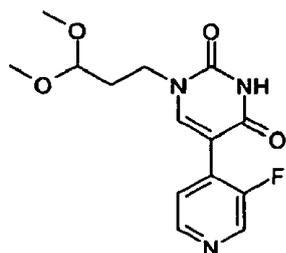


A una solución de 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 66, 725 mg, 3,1 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl ac. 2 N (20 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla durante 1 hora, los disolventes se evaporaron y el material bruto se trituró con hexano, después con iPrOH y finalmente con DCM para dar 550 mg del compuesto del título (rendimiento de 85%).

20

MS (ES) (m/z): 208,2 [M+H]⁺.

Preparación 68: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 68)



25

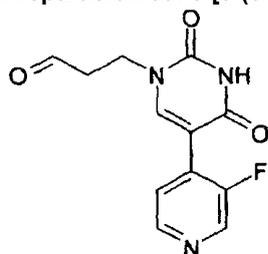
Se disolvió hidrocloruro de 5-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 67, 243 mg, 1,1 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió K_2CO_3 (153 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se

añadió 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (225 mg, 1,11 mmol) y después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas, la reacción se dejó a 4°C durante 17 días. Después, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con 98-2-0,2 de DCM-MeOH-NH₄OH para producir 75 mg del compuesto del título (rendimiento de 22%).

MS (ES) (m/z): 310 [M+H]⁺.

5

Preparación 69: 3-[5-(3-Fluoro-piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 69)

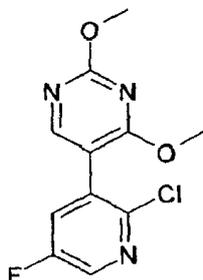


Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 68, 75 mg, 0,24 mmol) en MeOH (2 ml) y se añadió HCl ac. 1 N (500 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El MeOH se evaporó al vacío y se añadió dioxano. Después de calentar la mezcla a 60°C durante 6 horas, los disolventes se evaporaron para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (63 mg, rendimiento cuantitativo).

10

MS (ES) (m/z): 264 [M+H]⁺.

Preparación 70: 5-(2-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 70)



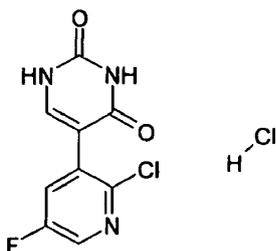
15

Se disolvió 5-yodo-2,4-dimetoxi-pirimidina (868 mg, 3,3 mmol) en n-PrOH desgasificado (30 ml) y después se añadieron ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-3-borónico (858 mg, 4,9 mmol), Na₂CO₃ (700 mg, 6,6 mmol), PPh₃ (88 mg, 0,33 mmol) y Pd(OAc)₂ (90 mg). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo 2-8, produciendo 240 mg del compuesto del título (rendimiento de 27%).

20

MS (ES) (m/z): 270 [M+H]⁺.

Preparación 71: Hidrocloruro de 5-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 71)



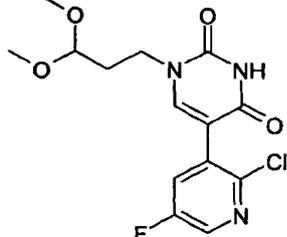
A una solución de 5-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 70, 240 mg, 0,89 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl ac. a 10% (15 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla durante 8 horas, los disolventes se

25

evaporaron y el material bruto se trituró con acetato de etilo para dar 249 mg del compuesto del título (rendimiento de 97%)

MS (ES) (m/z): 242 [M+H]⁺.

Preparación 72: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 72)



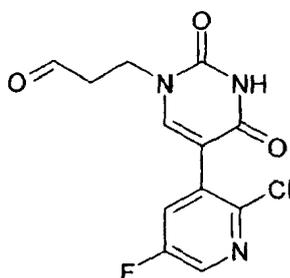
5

Se suspendieron hidrocloreto de 5-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 71, 249 mg, 0,9 mmol), K₂CO₃ (124 mg, 0,9 mmol) y 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (205 mg, 1,1 mmol) en DMF (3 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió agua. La capa acuosa se lavó con éter dietílico y después el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 150 mg del compuesto final que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (rendimiento de 48%).

10

MS (ES) (m/z): 344 [M+H]⁺.

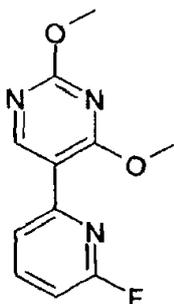
Preparación 73: 3-[5-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 73)



15 Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 72, 100 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) y se añadió HCl ac. 2 N (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El THF se evaporó al vacío y el residuo acuoso se liofilizó para dar 90 mg de un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento de 93%).

MS (ES) (m/z): 298 [M+H]⁺.

Preparación 74: 5-(6-Fluoro-piridin-2-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 74)

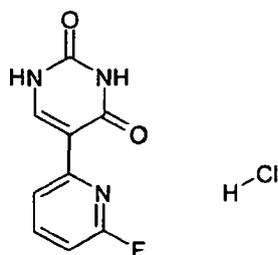


20 Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (966 mg, 5,3 mmol) en n-PrOH desgasificado (60 ml) y después se añadieron 2-bromo-6-fluoropiridina (850 mg, 4,8 mmol), Na₂CO₃ (1,676 g, 15,8 mmol), PPh₃ (400 mg, 1,52 mmol) y Pd(OAc)₂ (116 mg). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó al

vacío y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se trituró con iPrOH para dar 650 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento de 52%).

MS (ES) (m/z): 236,2 [M+H]⁺.

5 **Preparación 75: Hidrocloruro de 5-(6-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 75)**

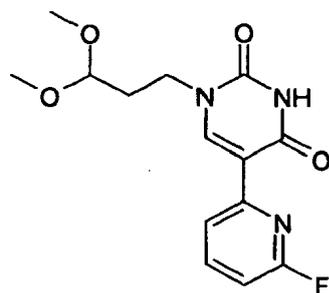


Se disolvió 5-(6-fluoro-piridin-2-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 74, 230 mg, 0,98 mmol) en una solución de HCl 4 N en dioxano (4 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, el disolvente se retiró al vacío para dar 200 mg del compuesto del título (rendimiento de 84%).

MS (ES) (m/z): 208,2 [M+H]⁺.

10

Preparación 76: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-(6-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 76)

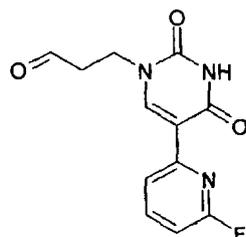


15

Una mezcla de hidrocloruro de 5-(6-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 75, 200 mg, 0,82 mmol) y K_2CO_3 (169 mg, 1,23 mmol) en DMF (4 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (165 mg, 0,90 mmol) y la agitación se continuó durante 48 horas. Se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se trituró con iPr₂O para dar 179 mg del compuesto final en forma de un sólido blanco (rendimiento de 70%).

MS (ES) (m/z): 310,3 [M+H]⁺.

Preparación 77: 3-[5-(6-Fluoro-piridin-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 77)

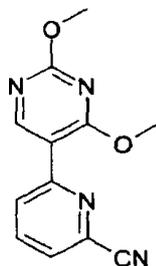


20

Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-(6-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 76, 179 mg, 0,58 mmol) en THF (4 ml) y se añadió HCl ac. 2 N (0,5 ml). La solución se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF se evaporó al vacío y el residuo acuoso se liofilizó para dar 170 mg de un polvo amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

MS (ES) (m/z): 264,2 [M+H]⁺.

Preparación 78: 6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 78)

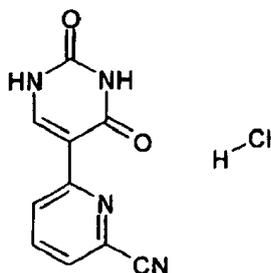


5 Se disolvió 5-yodo-2,4-dimetoxi-pirimidina (500 mg, 1,88 mmol) en n-PrOH desgasificado (40 ml) y después se añadieron pinacol éster del ácido 6-ciano-piridin-2-borónico (650 mg, 2,82 mmol), Na₂CO₃ (598 mg, 5,64 mmol), PPh₃ (164 mg, 0,62 mmol) y Pd(OAc)₂ (42 mg, 0,19 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se trituró con iPrOH para dar 200 mg del compuesto del título (rendimiento de 44%).

MS (ES) (m/z): 243 [M+H]⁺.

10

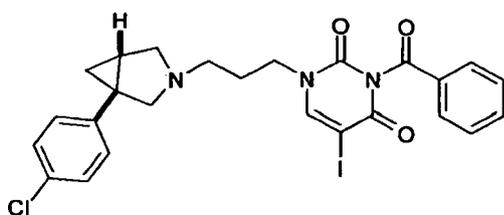
Preparación 79: Hidrocloruro de 6-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 79)



15 A una solución de 6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 78, 200 mg, 0,82 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió HCl al 10% (15 ml). Después de agitar durante 2 horas a la temperatura de reflujo, los disolventes se evaporaron. El material bruto se trituró con acetato de etilo para dar 200 mg del compuesto del título (rendimiento de 97%).

MS (ES) (m/z): 215 [M+H]⁺.

Preparación 80: (1R,5S/1S,5R) 1-{3-[1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-5-yodo-3-(fenilcarbonyl)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 80)



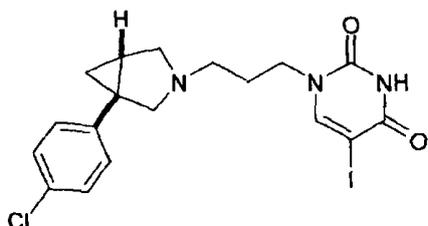
20 Se añadieron 1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (racemato, procedimiento de referencia para su preparación mencionado en el documento WO2005/080382, 136 mg, 0,703 mmol), ácido acético (0,060 ml, 1,055 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (164 mg, 0,774 mmol) a 0°C a una solución de 3-[5-yodo-2,4-dioxo-3-(fenilcarbonyl)-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (P38, 280 mg, 0,703 mmol) en 1,2-Dicloroetano (DCE) (8,7 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 4 hora más. Se añadió agua y la mezcla de reacción se concentró, retirando el disolvente al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se

25

secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía (SPE Si 10 g) con 8/2 de tolueno/acetona. El compuesto del título se recuperó en forma de un aceite amarillo claro (190 mg).

MS (ES) (m/z): 576,2 [M+H]⁺.

5 **Preparación 81: (1R,5S/1S,5R) 1-{3-[1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-5-yodo-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 81)**

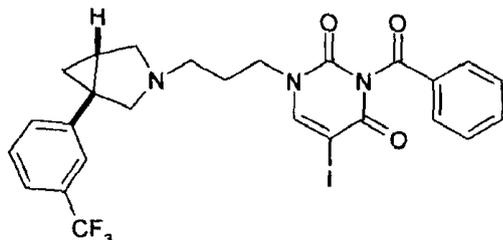


10 Se disolvió (1R,5S/1S,5R) 1-{3-[1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-5-yodo-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 80, 190 mg, 0,330 mmol) en amoníaco a 3% en MeOH (4 ml, 5,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después el disolvente se evaporó a vacío y el material bruto se purificó mediante un cartucho de Si SPE (20 g) eluyendo con tolueno/acetona 80/20 para dar un aceite que después se cargó a través de un cartucho SCX (5 g) para recuperar el compuesto del título (130 mg, 0,276 mmol, rendimiento de 4,97%) en forma de un aceite amarillo claro.

MS (ES) (m/z): 472,2 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 11,54 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,21 - 7,48 (m, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 3,67 - 3,77 (m, 2 H) 3,22 - 3,33 (m, 2 H) 2,95 - 3,04 (m, 1 H) 2,27 - 2,46 (m, 3 H) 1,65 - 1,85 (m, 3 H) 1,27 - 1,38 (m, 1 H) 0,68 - 0,78 (m, 1 H)

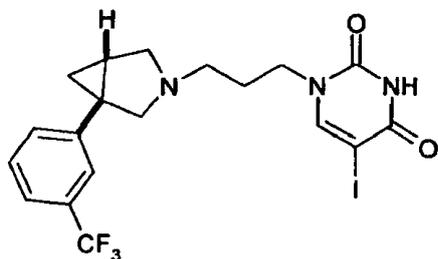
15 **Preparación 82: (1R,5S/1S,5R) 5-yodo-3-(fenilcarbonil)-1-(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 82)**



20 A una solución de 3-[5-yodo-2,4-dioxo-3-(fenilcarbonil)-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (P38, 350 mg, 0,88 mmol) y 1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (racemato, procedimiento de referencia para su preparación mencionado en WO2005/080382, 200 mg, 0,88 mmol) en DCE seco (10 ml), se le añadió AcOH y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (224 mg, 1,055 mmol) y la reacción se dejó a 0°C durante 4 h. La reacción se controló por LC/MS. La mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. El disolvente se evaporó y el material bruto se purificó mediante una columna de sílice SPE (20 g) eluyendo con 20:80 de acetona/tolueno. Después de la evaporación, se obtuvieron 250 mg del compuesto del título.

MS (ES) (m/z): 610,01 [M+H]⁺.

25

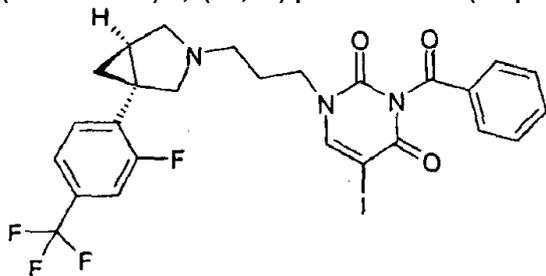
Preparación 83: (1R,5S/1S,5R) 5-yodo-1-(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 83)

5 Se disolvió (1R,5S/1S,5R) 5-yodo-3-(fenilcarbonyl)-1-(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 82, 250 mg, 0,410 mmol) en amoniaco a 3% en MeOH (4 ml, 5,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después el disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se purificó por SPE Si (20 g) con tolueno/acetona 80/20 para dar un sólido que después se cargó a través de un cartucho SCX (5 g) para recuperar el compuesto del título (168 mg, 0,332 mmol, rendimiento de 81%) en forma de un sólido blanco.

MS (ES) (m/z): 506,2 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 11,61 (s a, 1 H) 8,07 - 8,24 (m, 1 H) 7,50 - 7,55 (m, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 3,66 - 3,81 (m, 2 H) 3,23 - 3,40 (m, 2 H) 2,93 - 3,05 (m, 1 H) 2,26 - 2,49 (m, 3 H) 1,83 - 1,97 (m, 1 H) 1,69 - 1,83 (m, 2 H) 1,35 - 1,46 (m, 1 H) 0,75 - 0,88 (m, 1 H)

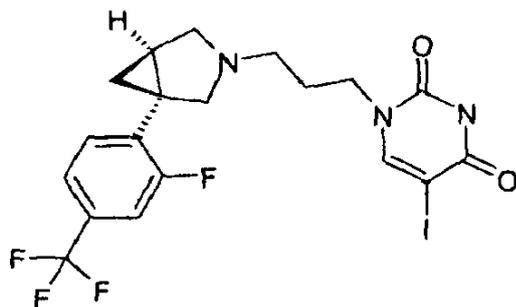
10

Preparación 84: 1-(3-{(1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-5-yodo-3-(fenilcarbonyl)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 84)

15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en la Preparación 82, partiendo de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (procedimiento de referencia para su preparación mencionado en el documento WO2005080382, 200 mg, 0,88 mmol).

MS (ES) (m/z): 628 [M+H]⁺.

1H-RMN (CDCl₃) δ ppm 7,90 - 7,96 (m, 2 H) 7,88 - 7,91 (m, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,15 - 7,40 (m, 3 H) 3,90 (t, 2 H) 3,30 (dd, 1 H) 3,15 (d, 1 H) 2,63 (dd, 1 H) 2,50 - 2,61 (m, 3 H) 1,82 - 1,95 (m, 3 H) 1,38 - 1,44 (m, 1 H) 0,87 - 0,95 (m, 1 H)

Preparación 85: 1-(3-{(1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-5-yodo-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 85)

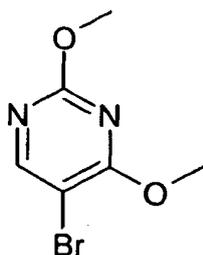
20

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en la Preparación 83, partiendo de 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-yodo-3-(fenilcarbonyl)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Prep. 84).

MS (ES) (m/z): 524 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,37 (s a, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 3,85 (t, 2 H) 3,28 (dd, 1 H) 3,12 (d, 1 H) 2,61 (dd, 1 H) 2,48 - 2,56 (m, 3 H) 1,81 - 1,91 (m, 3 H) 1,36 - 1,42 (m, 1 H) 0,90 (dd, 1 H)

5 **Preparación 86: 5-bromo-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep. 86)**



A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (5 g, 21,94 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (100 ml) enfriada a 0°C se le añadió en porciones metóxido sódico (2,96 g, 54,9 mmol).

10 Se añadió metanol seco (8 ml), se dejó que la suspensión alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

Después, se añadió cuidadosamente una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida hasta que se alcanzó un pequeño volumen. La mezcla residual se recogió con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad, se recogieron con pentano y se evaporaron de nuevo a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (4 g).

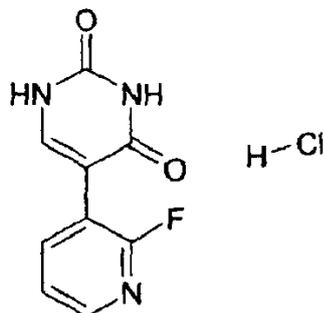
MS (ES) (m/z): 219; 221 [M+H]⁺.

Preparación 87: 5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep. 87)



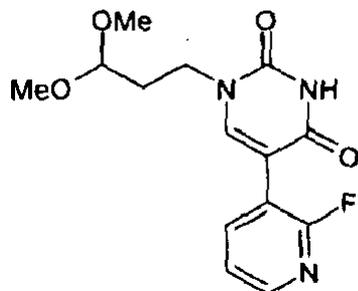
20 A una mezcla de 5-bromo-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep. 86, 3 g, 13,70 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (1,930 g, 13,70 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,791 g, 0,685 mmol) se le añadió 1,4-dioxano seco (45 ml) seguido de una solución 1 M de carbonato potásico (27,4 ml, 27,4 mmol). La mezcla se desgasificó con argón y después se calentó a 100°C durante 1 h (T interna ~90°C). Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 1 equiv. más de ácido borónico (1,930 g, 13,70 mmol) seguido de 5% en moles de PdTetraquis (0,791 g, 0,685 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se recogió con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con 8/2 de Cy/EA para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 g).

MS (ES) (m/z): 236,0 [M+H]⁺.

Preparación 88: Hidrocloruro de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 88)

5 Una solución de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep. 87, 2,8 g, 11,90 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (42 ml, 168 mmol) se calentó a 90°C durante 1 h. Se produjo un precipitado de la solución. Los volátiles se evaporaron a presión reducida para dar compuesto del título, un sólido amarillo pálido (2,75 g).

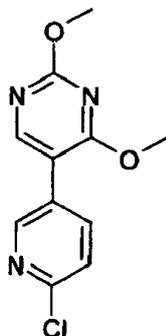
MS (ES) (m/z): 208 [M+H]⁺.

Preparación 89: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 89)

10 Una mezcla de hidrocloruro de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 88, 1 g, 4,10 mmol) y carbonato potásico (0,851 g, 6,16 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (DMF) (20 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de argón.

15 Se añadió 3Br-1,1-dimetoxi-propano (0,826 g, 4,52 mmol) y la agitación se continuó durante 20 h. Se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El material bruto se trituró con IPA (5 vol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (630 mg).

MS (ES) (m/z): 310 [M+H]⁺.

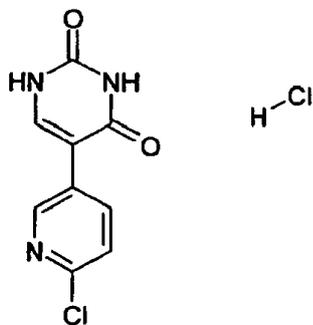
Preparación 90: 5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 90)

20 Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (1,14 g, 6,26 mmol) en n-PrOH desgasificado (20 ml) y después se añadieron 2-cloro-5-yodopiridina (1 g, 4,2 mmol), Na₂CO₃ (884 mg, 15,8 mmol), PPh₃ (109 mg, 0,42 mmol) y Pd(OAc)₂ (46 mg). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el

compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

MS (ES) (m/z): 252,2 [M+H]⁺.

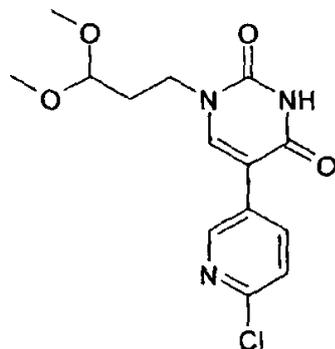
Preparación 91: Hidrocloruro de 5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 91)



- 5 Se disolvió 5-(6-cloro-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 90, 4,17 mmol) en MeOH (30 ml) y después se añadió HCl ac. 2 N (10 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas, el disolvente se retiró al vacío para dar 1,05 g del compuesto del título (rendimiento cuantitativo).

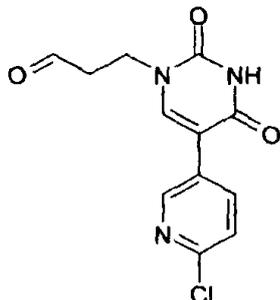
MS (ES) (m/z): 224,1 [M+H]⁺.

Preparación 92: 5-(6-Cloro-piridin-3-il)-1-(3,3-dimetoxi-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 92)



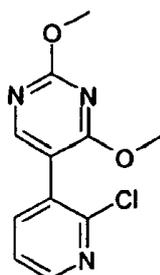
- 10 Una mezcla de hidrocloruro de 5-(6-cloro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 91, 1,05 g, 4,10 mmol) y K₂CO₃ (565 mg, 4,10 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió en tres porciones 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (635 ul 4,65 mmol) durante 6 días. Después, el disolvente se retiró al vacío a 40°C y el residuo se lavó una vez con éter de petróleo y dos veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98:2:0,2) para dar 534 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento de 40%).
- 15

MS (ES) (m/z): 224,1 [M+H]⁺.

Preparación 93: 3-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidrol-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 93)

5 Se disolvió 5-(6-cloro-piridin-3-il)-1-(3,3-dimetoxi-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 92, 267 mg, 0,82 mmol) en THF (10 ml) y después se añadió HCl ac. 1 N (0,82 ml). La solución se agitó a 40°C durante 1,5 horas. Se añadió TEA (116 µl, 0,83 mmol) y el disolvente se retiró al vacío a temperatura ambiente. El residuo se liofilizó para dar un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

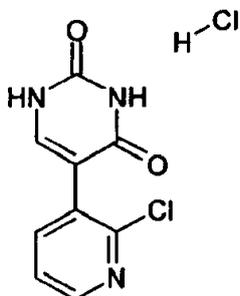
MS (ES) (m/z): 280,2 [M+H]⁺.

Preparación 94: 5-(2-Cloro-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 94)

10 Se disolvió 2,4-dimetoxi-5-yodo-pirimidina (1 g, 3,76 mmol) en n-PrOH desgasificado (20 ml) y después se añadieron ácido 2-cloropiridin-3-borónico (882 mg, 5,61 mmol), Na₂CO₃ (800 mg, 7,6 mmol), PPh₃ (98 mg, 0,37 mmol) y Pd(OAc)₂ (40 mg, 0,19 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (rendimiento cuantitativo).

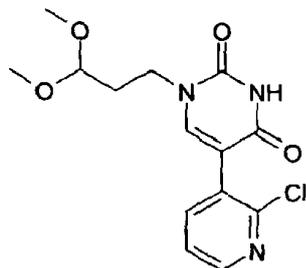
MS (ES) (m/z): 252,2 [M+H]⁺.

15

Preparación 95: Hidrocloruro de 5-(2-cloro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 95)

20 Se disolvió 5-(2-cloro-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 94, 3,76 mmol) en MeOH (10 ml) y después se añadió HCl ac. 2 N (8 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas, el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (rendimiento cuantitativo)

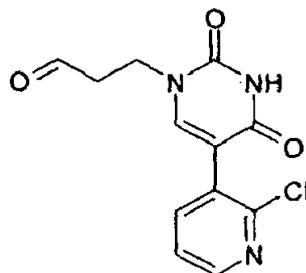
MS (ES) (m/z): 224,1 [M+H]⁺.

Preparación 96: 5-(2-Cloro-piridin-3-il)-1-(3,3-dimetoxi-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 96)

5 A una suspensión de sal hidrocloreto de 5-(2-cloro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 95, 803 mg, 3,10 mmol) y K_2CO_3 (428 mg, 3,10 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió en tres porciones 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano al 90% (516 μ l, 3,41 mmol) durante 5 días. La mezcla se agitó simultáneamente a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró al vacío a 40°C. El residuo se lavó con éter de petróleo y después con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98:2:0,2) para dar 400 mg del compuesto final en forma de un sólido blanco (rendimiento de 40%)

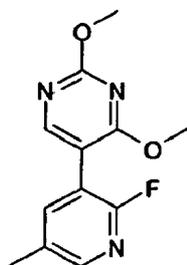
MS (ES) (m/z): 326,3 [M+H]⁺.

10

Preparación 97: 3-[5-(2-Cloro-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 97)

15 Se disolvió 5-(2-cloro-piridin-3-il)-1-(3,3-dimetoxi-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 96, 150 mg, 0,46 mmol) en THF (5,6 ml) y se añadió HCl ac. 1 N (0,46 ml). Después, la solución se agitó a 40°C durante 1,5 horas. Se añadió TEA (0,067 ml, 0,48 mmol) y el disolvente se retiró cuidadosamente al vacío a temperatura ambiente. El residuo se liofilizó para dar un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

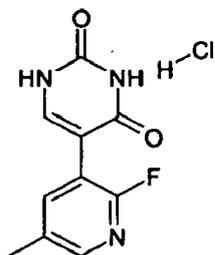
MS (ES) (m/z): 280,2 [M+H]⁺.

Preparación 98: 5-(2-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 98)

20 Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (842 mg, 4,60 mmol) en n-PrOH desgasificado (55 ml) y después se añadieron 2-fluoro-3-bromo-5-metilpiridina (800 mg, 4,21 mmol), Na_2CO_3 (1,46 g, 13,77 mmol), PPh_3 (348 mg, 1,33 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (101 mg, 0,45 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O para dar 350 mg del compuesto del título en forma de un polvo gris (rendimiento de 31%).

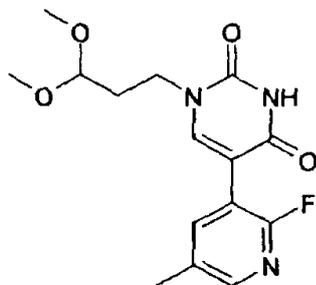
25

MS (ES) (m/z): 250,2 [M+H]⁺.

Preparación 99: Hidrocloruro de 5-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 99)

5 Se disolvió 5-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 98, 350 mg, 1,4 mmol) en una solución de HCl 4 N en solución de dioxano (5 ml). Después de calentar a reflujo la solución durante 30 minutos, el disolvente se retiró al vacío para dar 300 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento de 83%).

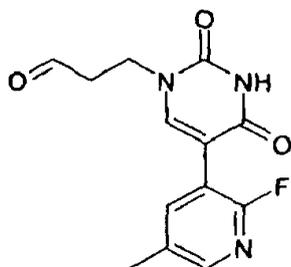
MS (ES) (m/z): 222,1 [M+H]⁺.

Preparación 100: 5-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-1-(3,3-dimetoxi-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 100)

10 Una mezcla de hidrocloruro de 5-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 99, 300 mg, 1,16 mmol) y K₂CO₃ (241 mg, 1,7 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (234 mg, 1,3 mmol) y la agitación se continuó durante tres días. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (95:5:0,5) para dar 200 mg del compuesto final en forma de un aceite (rendimiento de 53%).

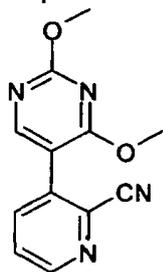
MS (ES) (m/z): 324,2 [M+H]⁺.

15

Preparación 101: 3-[5-(2-Fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 101)

20 Se disolvió 5-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-1-(3,3-dimetoxi-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 100, 200 mg, 0,62 mmol) en THF (5 ml) y se añadió HCl_{ac.} 2 N (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con TEA (278 μl, 2 mmol). Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar 150 mg de un aceite incoloro (rendimiento de 88%).

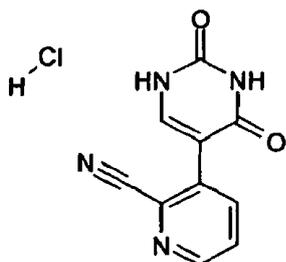
MS (ES) (m/z): 278,2 [M+H]⁺.

Preparación 102: 3-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 102)

5 Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (1 g, 5,46 mmol) en n-PrOH desgasificado (30 ml) y después se añadieron 2-ciano-3-bromopiridina (950 mg, 5,19 mmol), Na₂CO₃ (1,65 g, 15,56 mmol), PPh₃ (393 mg, 1,5 mmol) y Pd(OAc)₂ (114 mg, 0,51 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró con iPrOH para dar 1 g del compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento de 76%).

MS (ES) (m/z): 243,2 [M+H]⁺.

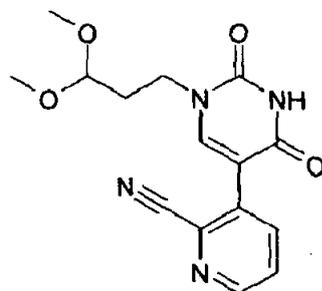
10 **Preparación 103: Hidrocloruro de 3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 103)**



15 Se disolvió 3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 102, 1 g, 4,13 mmol) en una solución de HCl 4 N en dioxano (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. El disolvente se retiró al vacío para dar 1 g del compuesto del título (rendimiento de 97%).

MS (ES) (m/z): 215,1 [M+H]⁺.

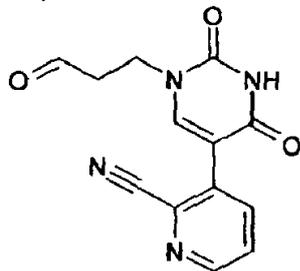
Preparación 104: 3-[1-(3,3-Dimetoxi-propil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 104)



20 Una mezcla de hidrocloruro de 3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 103, 500 mg, 2 mmol) y K₂CO₃ (413 mg, 3 mmol) en DMF (7 ml) se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (402 mg, 2,2 mmol) y la agitación se continuó durante 48 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 210 mg de un aceite amarillo (rendimiento de 33%).

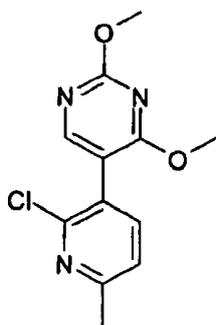
MS (ES) (m/z): 317,1 [M+H]⁺.

25

Preparación 105: 3-[2,4-Dioxo-1-(3-oxo-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 105)

5 Se disolvió 3-[1-(3,3-dimetoxi-propil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 104, 210 mg, 0,66 mmol) en THF (5 ml) y se añadió HCl ac. 2 N (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con TEA. Se añadió agua (1 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 130 mg de un aceite amarillo (rendimiento de 73%)

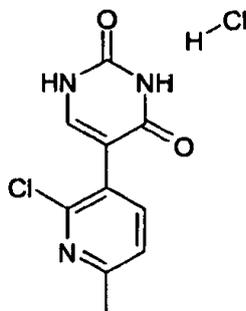
MS (ES) (m/z): 271,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 106: 5-(2-Cloro-6-metil-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 106)

10 Se disolvió 2,4-dimetoxi-5-yodopirimidina (957 mg, 3,59 mmol) en n-PrOH desgasificado (18 ml) y después se añadieron ácido 2-cloro-6-metilpiridin-3-borónico (923 mg, 5,39 mmol), Na_2CO_3 (761 mg, 7,2 mmol), PPh_3 (94 mg, 0,35 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (rendimiento cuantitativo).

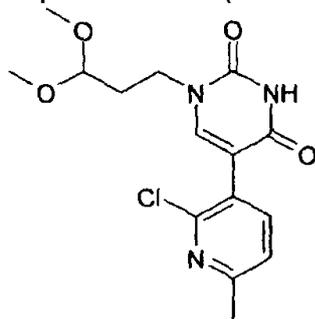
15

MS (ES) (m/z): 266,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 107: Hidrocloruro de 5-(2-cloro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 107)

20 Se disolvió 5-(6-cloro-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 106, 3,59 mmol) en MeOH (10 ml); y se añadió HCl ac. 2 N (8 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas, el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

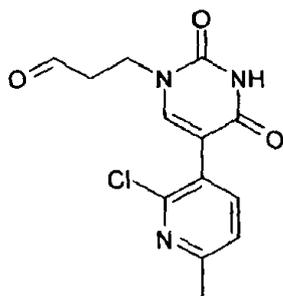
MS (ES) (m/z): 238,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 108: 5-(2-Cloro-6-metil-piridin-3-il)-1-(3,3-dimetoxi-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 108)

5 Una mezcla de hidrocloreto de 5-(2-cloro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 107, 345 mg, 1,27 mmol), K_2CO_3 (174 mg, 1,27 mmol) y 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (86 μ l, 0,63 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (86 μ l, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días más. Se añadió agua, la capa acuosa se lavó con éter dietílico y después el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo- NH_4OH (100-0,25) para dar 90 mg del compuesto del título (rendimiento de 21%).

MS (ES) (m/z): 340,3 $[M+H]^+$.

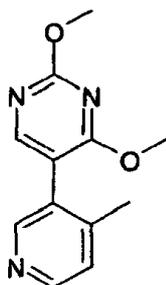
10

Preparación 109: 3-[5-(2-Cloro-6-metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 109)

Se disolvió 5-(2-Cloro-6-metil-piridin-3-il)-1-(3,3-dimetoxi-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona

15 (Prep. 108, 90 mg, 0,26 mmol) en THF (4 ml) y se añadió HCl_{ac} 1 N (265 μ l). Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se calentó a 40°C durante 2,5 horas. Se añadió TEA (45 μ l) y el disolvente se retiró cuidadosamente al vacío a temperatura ambiente. El residuo se liofilizó para dar un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

MS (ES) (m/z): 294,2 $[M+H]^+$.

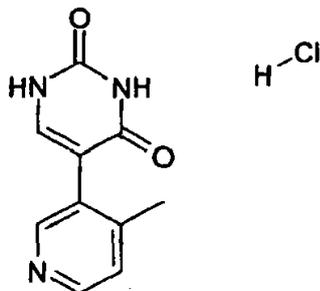
20 Preparación 110: 5-(4-Metil-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 110)

Se disolvió ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico (1,3 g, 7,23 mmol) en n-PrOH desgasificado (20 ml) y después se añadieron 4-metil-3-bromo-piridina (830 g, 4,82 mmol), Na_2CO_3 (1,02 g, 9,64 mmol), PPh_3 (126 mg, 0,48 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (40 mg). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó al

vacío y el material bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (rendimiento cuantitativo).

MS (ES) (m/z): 232,2 [M+H]⁺.

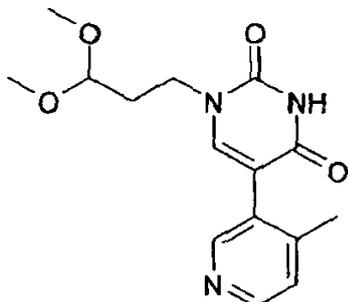
Preparación 111: Hidrocloruro de 5-(4-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 111)



Se disolvió 5-(4-metil-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 110, 4,82 mmol) en MeOH (10 ml) y después se añadió HCl ac. 2 N (8 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas, los disolventes se retiraron al vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

MS (ES) (m/z): 204,1 [M+H]⁺.

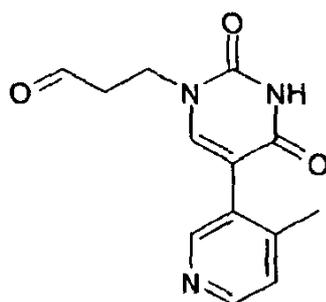
10 **Preparación 112: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-(4-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 112)**



15 A una mezcla de hidrocloruro de 5-(4-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 111, 605 mg, 2,53 mmol) y K_2CO_3 (349 mg, 2,53 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió en dos porciones 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (399 μl , 2,78 mmol) durante 2 días y la mezcla se agitó simultáneamente a temperatura ambiente. Después, se añadió agua, se lavó con Et_2O y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH- NH_4OH (98-2-02) para dar 100 mg del compuesto del título (rendimiento de 27%).

MS (ES) (m/z): 306,3 [M+H]⁺.

Preparación 113: 3-[5-(4-Metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 113)



Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-(4-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 112, 100 mg, 0,32 mmol) en THF (5 ml) y se añadió HCl ac. 1 N (327 μ l). Después, la solución se agitó a 40°C durante 1,5 horas. Se añadió TEA (45 μ l) y el disolvente se retiró cuidadosamente al vacío a temperatura ambiente. El residuo se liofilizó para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

MS (ES) (m/z): 260,2 [M+H]⁺.

5

Preparación 114: 5-(2-Fluoro-6-metil-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 114)

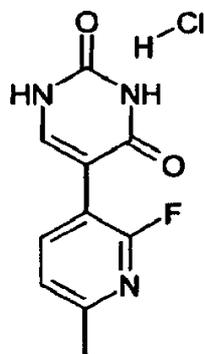


Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (1,16 g, 6,32 mmol) en n-PrOH desgasificado (22 ml) y después se añadieron 2-fluoro-6-metil-3-yodopiridina (870 mg, 3,67 mmol), Na₂CO₃ (778 mg, 7,34 mmol), PPh₃ (96 mg, 0,37 mmol) y Pd(OAc)₂ (se añadieron 41 mg en tres porciones). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se trituró con iPrOH para dar 691 mg del compuesto del título (rendimiento de 75%).

10

MS (ES) (m/z): 250,1 [M+H]⁺.

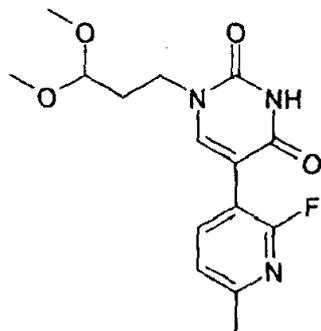
15 Preparación 115: Hidrocloruro de 5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 115)



Se disolvió 5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-2,4-dimetoxi-pirimidina (Prep. 114, 691 mg, 2,76 mmol) en HCl 4 M en solución de dioxano (7 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla de reacción durante 45 minutos, el disolvente se retiró al vacío para dar 667 mg del compuesto del título (rendimiento de 93%)

MS (ES) (m/z): 222,1 [M+H]⁺.

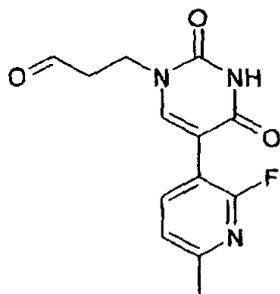
20

Preparación 116: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 116)

5 Una mezcla de hidrocloreto de 5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 115, 667 mg, 2,59 mmol) y K_2CO_3 (358 mg, 2,59 mmol) en DMF (25 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió en tres porciones 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano al 90% (432 μ l, 2,85 mmol) durante 3 días. Después, el disolvente se retiró al vacío a 40°C y el residuo se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) para dar 291 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento de 35%).

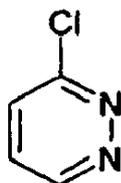
MS (ES) (m/z): 324,3 [M+H]⁺.

10 **Preparación 117: 3-[5-(2-Fluoro-6-metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 117)**



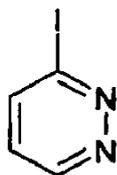
15 Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 116, 150 mg, 0,46 mmol) en THF (4 ml) y después se añadió HCl ac. 1 N (0,46 ml). La solución se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió TEA (65 μ l, 0,47 mmol) y el disolvente se retiró al vacío a temperatura ambiente. El residuo se liofilizó para dar un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

MS (ES) (m/z): 278,2 [M+H]⁺.

Preparación 118: 3-Cloro-piridazina (Prep. 118)

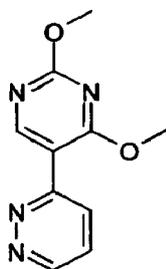
20 Una mezcla de piridazin-3-ol (1,9 g, 19,8 mmol) en $POCl_3$ (19 ml) se calentó a 60°C durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió en hielo/agua y se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido. El producto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 2,1 g del compuesto del título en forma de un sólido pardo (rendimiento de 92%).

MS (ES) (m/z): 115,1 [M+H]⁺.

Preparación 119: 3-Yodo-piridazina (Prep. 119)

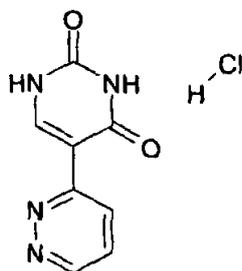
- 5 Una mezcla de 3-cloro-piridazina (Prep. 118, 2,1 g, 18,4 mmol) y NaI (4 g, 26,8 mmol) en HI ac. a 57% (16 ml) se calentó a 50°C durante 24 horas. Después de la refrigeración, la solución se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 2,1 g del compuesto del título en forma de un polvo pardo claro (rendimiento de 55%).

MS (ES) (m/z): 207,2 [M+H]⁺.

Preparación 120: 3-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-piridazina (Prep. 120)

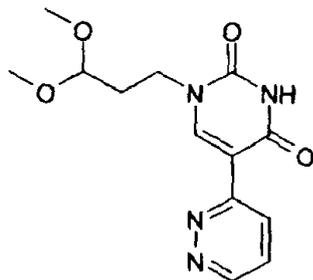
- 10 Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (2,05 g, 11,21 mmol) en n-PrOH desgasificado (80 ml) y después se añadieron 3-yodo-piridazina (Prep. 119, 2,1 g, 10,19 mmol), Na₂CO₃ (3,24 g, 30,57 mmol), PPh₃ (890 mg, 3,40 mmol) y Pd(OAc)₂ (180 mg, 0,8 mmol). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se trituró con iPrOH para producir 750 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento de 34%).
- 15

MS (ES) (m/z): 219,2 [M+H]⁺.

Preparación 121: Hidrocloruro de 5-piridazin-3-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 121)

- 20 Se disolvió 3-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-piridazina (Prep. 120, 0,75 g, 3,44 mmol) en MeOH (40 ml) y después se añadió HCl ac. a 10% (18 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla de reacción durante 30 minutos, el disolvente se retiró al vacío y el material bruto se trituró con MeOH para dar 0,6 g del compuesto del título (rendimiento de 77%)

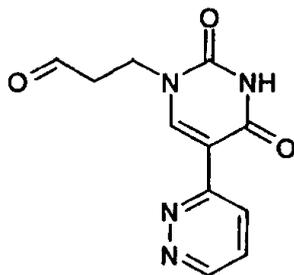
MS (ES) (m/z): 219,2 [M+H]⁺.

Preparación 122: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-piridazin-3-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 122)

5 Una mezcla de hidrocloreto de 5-piridazin-3-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 121, 656 mg, 2,89 mmol), 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (609 mg, 3,33 mmol) y K_2CO_3 (400 mg, 2,89 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (100 mg, 0,55 mmol) y la reacción se dejó durante 11 días a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (100 mg, 0,55 mmol) y la agitación se continuó durante 6 días más. La mezcla se liofilizó y el residuo se lavó con éter dietílico y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo. Después de la evaporación de la capa orgánica, se obtuvieron 200 mg del compuesto del título en forma de un polvo pardo claro (rendimiento de 24%).

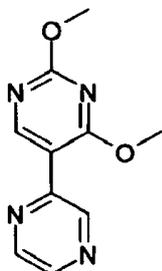
MS (ES) (m/z): 293,2 [M+H]⁺.

10

Preparación 123: 3-(2,4-Dioxo-5-piridazin-3-il-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep. 123)

15 Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-piridazin-3-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 122, 200 mg, 0,68 mmol) en THF (5 ml) y después se añadió HCl ac. 2 N (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío a temperatura ambiente y el residuo se liofilizó para dar 185 mg del compuesto del título en forma de la sal hidrocloreto (rendimiento de 95%).

MS (ES) (m/z): 247,2 [M+H]⁺.

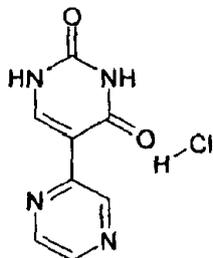
Preparación 124: 2,4-Dimetoxi-5-pirazin-2-il-pirimidina (Prep. 124)

20 Se disolvió ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-borónico (1,33 g, 7,27 mmol) en n-PrOH desgasificado (20 ml) y después se añadieron 2-yodo-pirazina (1,0 g, 4,85 mmol), Na_2CO_3 (1,02 g, 9,70 mmol), PPh_3 (127 mg, 0,48 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (54 mg). La suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH- NH_4OH (99-1-0,1) para dar 481 mg del compuesto del título (rendimiento de 45%).

25

MS (ES) (m/z): 219,1 [M+H]⁺.

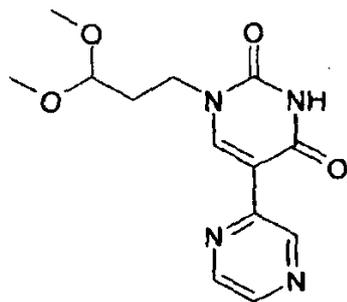
Preparación 125: Hidrocloruro de 5-pirazin-2-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 125)



- 5 Se disolvió 2,4-dimetoxi-5-pirazin-2-il-pirimidina (Prep. 124, 481 mg, 2,19 mmol) en HCl 4 M en solución de dioxano (7 ml). Después de calentar a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (rendimiento cuantitativo)

MS (ES) (m/z): 191,1 [M+H]⁺.

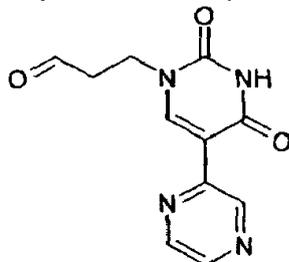
Preparación 126: 1-(3,3-Dimetoxi-propil)-5-pirazin-2-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 126)



- 10 Una mezcla de hidrocloruro de 5-pirazin-2-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 125, 2,19 mmol) y K₂CO₃ (302 mg, 2,19 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió en dos porciones 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano al 90% (365 µl, 2,41 mmol) durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) para dar 221 mg del compuesto del título (rendimiento de 35%).
- 15

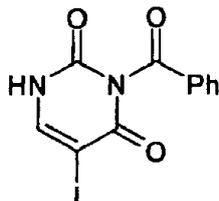
MS (ES) (m/z): 293,2 [M+H]⁺.

Preparación 127: 3-(2,4-Dioxo-5-pirazin-2-il-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep. 127)



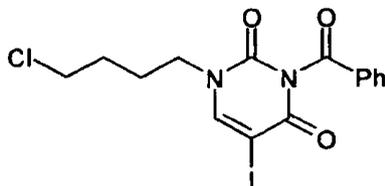
- 20 Se disolvió 1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-pirazin-2-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 126, 111 mg, 0,38 mmol) en THF (4 ml) y después se añadió HCl ac. 1 N (0,38 ml). La solución se agitó a 40°C durante 4 horas. Se añadió TEA (55 µl, 0,39 mmol) y el disolvente se retiró al vacío a temperatura ambiente. El residuo se liofilizó para dar un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento cuantitativo).

MS (ES) (m/z): 247,2 [M+H]⁺.

Preparación 128: 3-Benzoil-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 128)

5 Una solución de 5-yodouracilo (2 g, 8,4 mmol) en piridina seca (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de benzoilo (3,5 g, 25,3 mmol) en piridina (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl y después con HCl al 2% (40 ml x 4). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con i-Pr₂O para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,6 g, rendimiento de 90%).

MS (ES) (m/z): 342,2 [M+H]⁺.

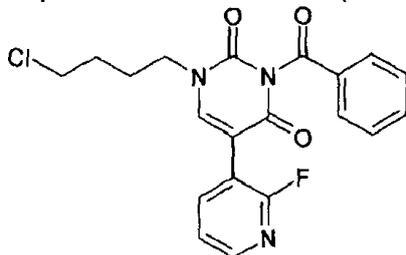
Preparación 129: 3-Benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 129)

10 Se suspendieron 3-benzoil-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 128, 2,5 g, 7,3 mmol), K₂CO₃ (1 g, 7,3 mmol) y 1-bromo-4-cloro-butano (1,26 ml, 10,95 mmol) en DMF seca (10 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante una noche, se añadió más cantidad de 1-bromo-4-cloro-butano (840 µl, 7,3 mmol). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó; el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo-acetato de etilo (7-3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 g, rendimiento de 98%).

15

MS (ES) (m/z): 433,6 [M+H]⁺.

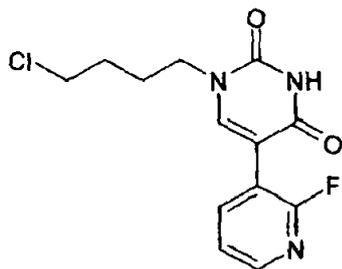
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,89 - 7,93 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H), 3,84 (t, 2 H), 3,60 (t, 2 H), 1,81 - 1,98 (m, 4 H)

Preparación 130: 3-Benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-(2-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 130)

20 Se disolvió 3-benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 129, 614 mg, 1,42 mmol) en una solución desgasificada de DME-agua (5-1, 35 ml). Se añadieron ácido 2-fluoro-piridin-3-borónico (250 mg, 1,77 mmol), Na₂CO₃ (301 mg, 2,84 mmol), 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (99 mg, 0,28 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (328 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío y el material bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; el material bruto (0,9 g, aceite amarillo) se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (1-1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (310 mg, rendimiento de 54%).

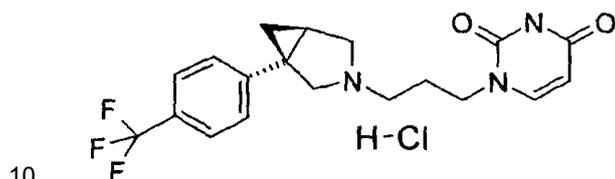
25

MS (ES) (m/z): 402,1 [M+H]⁺.

Preparación 131: 1-(4-Cloro-butil)-5-(2-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 131)

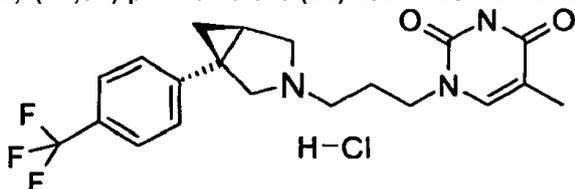
5 Se disolvió 3-benzoil-1-(4-cloro-butil)-5-(2-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (310 mg, 0,77 mmol) en una solución de NH₃ al 3% en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después el disolvente se evaporó al vacío para dar 260 mg de un material bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

MS (ES) (m/z): 298,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1: Hidrocloruro de 1-{3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E1) EJEMPLO DE REFERENCIA

10 A una solución de 3-(fenilcarbonil)-1-(3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 7, 35 mg) en MeOH (3 ml) se le añadió hidróxido de amonio (a 28% en agua, 0,75 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice (1 g) eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2 para dar 17 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en DCM (1 ml) se le añadieron 0,045 ml de HCl (solución 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

¹H RMN (DMSO-d₆) (base libre del compuesto del título): δ 11,05 (s a, 1 H), 7,55 (m, 3 H), 7,25 (m, 2 H), 5,49 (m, 1 H), 3,64 (m, 2 H), 3,27 (m, 1 H), 2,97 (m, 2 H), 2,36-2,55 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 1,69 (m, 2 H), 1,37 (m, 1 H), 0,78 (m, 1 H). **MS (ES) (m/z):** 380 [MH]⁺.

Ejemplo 2: hidrocloruro de 5-metil-1-(3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il]propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E2) EJEMPLO DE REFERENCIA

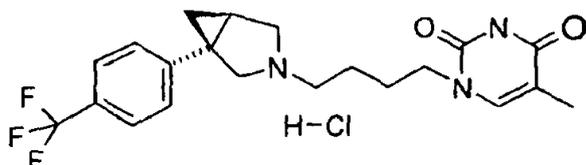
25 Una mezcla de 5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (timina, 29 mg) y K₂CO₃ (32 mg) en DMSO seco (0,45 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución de (1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 13, 70 mg) en 0,8 ml de DMSO y la mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas. Después, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice (2 g) eluyendo con diclorometano/metanol de 100/0 a 98/2, seguido de una HPLC preparativa (columna: Gemini C18, 100 x 21 mm, 5 μm, capa móvil A: solución 10 mM de NH₄HCO₃, pH 10, B: acetonitrilo, gradiente: 35% de (B) durante 1 min, de 35% de (B) a 60% de (B) en 9 min, de 60% de (B) a 100% de (B) en 2 min, 100% de (B) durante 4 min, caudal: 17 ml/min, intervalo de longitud de onda de UV: 210-350 nm, ionización: ES⁺, intervalo de masas: 100-900 amu (ES⁺)). El producto obtenido de esta manera se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 19 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en DCM (1 ml) se le añadieron 0,048 ml de HCl (solución 1 M

30

en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

¹H RMN (CDCl₃) (base libre del compuesto del título): δ 9,0 (s a, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,07 (s, 1H), 3,78 (m, 2 H), 3,34 (d, 1 H), 3,11 (d, 1 H), 2,67-2,45 (m, 4 H), 1,95 (s, 3H), 1,95-1,81 (m, 3 H), 1,48 (m, 1 H), 0,92 (m, 1 H). MS (ES) (m/z): 394 [MH⁺].

5 **Ejemplo 3: hidrocloreto de 5-metil-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E3) EJEMPLO DE REFERENCIA**

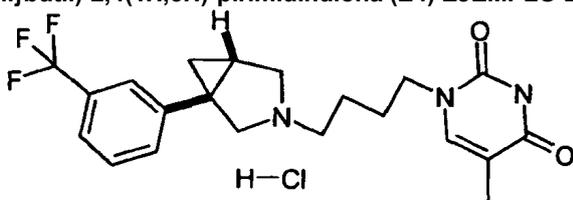


Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 70 mg), 1-(4-clorobutil)-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 6, 65 mg), K₂CO₃ (47 mg) y NaI en DMF (1,5 ml) se calentó a 80°C durante 24 horas. Después, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice (2 g) eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 98/2, seguido de un cartucho amino SPE (1 g) eluyendo con ciclohexano/EtOAc de 50/50 a 0/100 y una HPLC preparativa (columna: ABZ plus 20 x 100 mm, 5 μM, capa móvil A: H₂O + ácido fórmico al 0,1%, capa móvil B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: de 1 a 20% de (B) en 10 min, caudal: 20 ml/min, intervalo de longitud de onda de UV: 210-350 nm, ionización: ES+, intervalo de masas: 100-900 amu (ES+)). El producto obtenido de esta manera se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 5 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (1 ml) se le añadieron 0,012 ml de HCl (solución 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 7 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

¹H RMN (CDCl₃) (base libre del compuesto del título): δ 8,32 (s a, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,30 (d, 2 H), 7,04 (s, 1H), 4,01 (s, 1 H), 3,80-3,66 (m, 3 H), 3,15-2,98 (m, 4 H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,76 (m, 4H), 1,68 (m, 1 H), 1,12 (m, 1 H). MS (ES) (m/z): 408 [MH⁺].

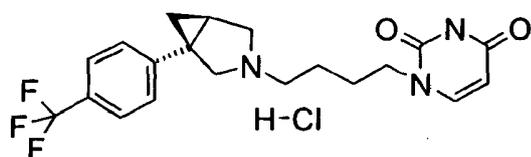
20

Ejemplo 4: hidrocloreto de 5-metil-1-(4-((1S,5R/1R,5S)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E4) EJEMPLO DE REFERENCIA



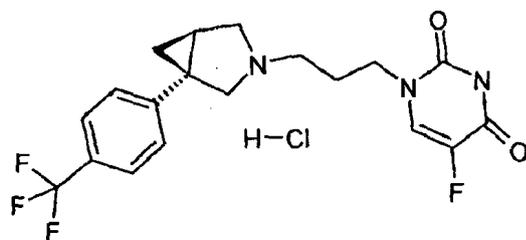
El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 1, calentando a 90°C durante 5 h, con un rendimiento de 23 mg en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (y = 18%) a partir de (1S,5R/1R,5S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (procedimiento de referencia para su preparación mencionado en el documento WO2005/080382, 40 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 - 1,18 (m, 1 H) 1,49 - 1,70 (m, 5 H) 1,69 - 1,73 (m, 3 H) 2,22 - 2,23 (m, 1 H) 3,09 - 3,21 (m, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,51 - 3,69 (m, 2 H) 3,60 (t, 2 H) 3,99 (dd, 1 H) 7,47 - 7,65 (m, 4 H) 7,53 - 7,56 (m, 1 H) 10,25 (s a, 1 H) 11,14 - 11,24 (m, 1 H). MS (ES) (m/z): 391 [MH⁺].

Ejemplo 5: hidrocloruro de 1-(4-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E5) EJEMPLO DE REFERENCIA

Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 80 mg), 1-(4-clorobutil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 8, 72 mg) y TEA (0,098 ml) en DMF (3 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. Después, se añadió agua y la solución se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a pH 7 con una solución acuosa al 2% de HCl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante un cartucho SPE de sílice (5 g) eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 95/5, seguido de un cartucho amino SPE (20 g) eluyendo con ciclohexano/EtOAc de 50/50 a 0/100 y dos HPLC preparativas. Condiciones para la primera purificación por HPLC: columna: ABZ plus 20 x 100 mm, 5 µM, capa móvil A: H₂O + ácido fórmico al 0,1%, capa móvil B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: de 1 a 20% de (B) en 10 min, caudal: 20 ml/min, intervalo de longitud de onda de UV: 210-350 nm, ionización: ES+, intervalo de masas: 100-900 amu (ES+). Condiciones de la segunda purificación por HPLC: columna: Gemini C18, 100 x 21 mm, 5 µm, capa móvil A: solución 10 mM de NH₄HCO₃, pH 10, B: acetonitrilo, gradiente: 40% de (B) durante 1 min, de 40% de (B) a 75% de (B) en 9 min, de 75% de (B) a 100% de (B) en 1 min, 100% de (B) durante 4 min, caudal: 17 ml/min, intervalo de longitud de onda de UV: 210-350 nm, ionización: ES+, intervalo de masas: 100-900 amu (ES+). El producto obtenido de esta manera se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 20 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en DCM (1 ml) se le añadieron 0,050 ml de HCl (solución 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

¹H RMN (CDCl₃) (base libre del compuesto del título): δ 9,22 (s a, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,25-7,15 (m, 3 H), 5,71 (d, 1H), 3,78 (t, 2 H), 3,38 (d, 1H), 3,12 (d, 1 H), 2,62-2,44 (m, 4 H), 1,82-1,69 (m, 3H), 1,60-1,44 (m, 3H), 0,85 (m, 1 H). MS (ES) (m/z): 394 [MH⁺].

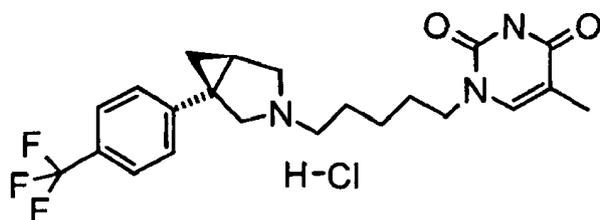
Ejemplo 6: hidrocloruro de 5-fluoro-1-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E6) EJEMPLO DE REFERENCIA

El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 6 a partir de (1S,5R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 10, 18 mg) y 1-(3-cloropropil)-5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (20 mg) con un rendimiento de 12 mg en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (y = 35%)

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 - 1,22 (m, 1 H) 1,58 - 1,70 (m, 1 H) 1,94 - 2,10 (m, 2 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 3,09 - 3,28 (m, 2 H) 3,41 - 3,54 (m, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 3,65-3,78 (m, 3 H) 3,91 - 4,11 (m, 1 H) 7,46 (d, 2 H) 7,70 (d, 2 H) 8,10 (d, 1 H) 10,33 (s a, 1 H) 11,67 - 11,92 (m, 1 H). MS (ES) (m/z): 398 [MH⁺].

30

Ejemplo 7: hidrocloruro de 5-metil-1-(5-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)pentil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E7) EJEMPLO DE REFERENCIA

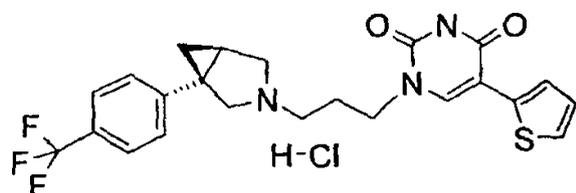


5 Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (41 mg), 1-(4-cloropentil)-5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 11, 50 mg) y TEA (50 μ l) en DMF (0,5 ml) se calentó a 100°C durante una noche. Después se añadió cloruro de amonio y la solución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por un cartucho SCX seguido de una HPLC preparativa [columna: ABZ plus 20 x 100 mm, 5 μ M, capa móvil A: H₂O + ácido fórmico al 0,1%, capa móvil B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: de 1 a 20% de (B) en 10 min, caudal: 20 ml/min, intervalo de longitud de onda de UV: 210-350 nm, ionización: ES+, intervalo de masas: 100-900 amu (ES+)], para dar 29 mg del compuesto del título que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH de 99/1/0,1 a 98/2/0,1 a 97/3/0,1 para dar la base libre del compuesto del título (25 mg).

15 A una solución de este material en DCM (1 ml) se le añadió HCl (solución 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 24 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

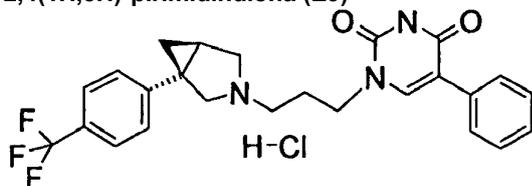
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 11,23 (m, 1 H), 10,35 (s a, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1 H), 3,60 (m, 3 H), 3,47 (m, 1 H), 3,15 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,71 (m, 4 H), 1,58 (m, 1 H), 1,26 (m, 2 H) 1,18 (m, 1 H). **MS (ES) (m/z):** 421 [MH⁺].

Ejemplo 8: Hidrocloruro de 5-(2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E8)



20 Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 40 mg), 1-(3-cloropropil)-5-(2-tienil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 15, 57 mg), una cantidad catalítica de NaI y TEA (0,050 ml) en DMF (0,5 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. Después, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por un cartucho SCX y después por HPLC preparativa [(columna: XTerra Prep. MS C18 30 x 150 mm, 10 μ M; capa móvil A: H₂O + ácido fórmico al 0,1%, capa móvil B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: de 1 a 25% de (B) en 10 min, de 25 a 90% en 4,50 min, de 90 a 100% en 0,50 min; caudal: 40 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 210-400 nm, ionización: ES+ y ES-; intervalo de masas: 150-900 amu (ES+)], para dar 52 mg del compuesto del título en forma de la base libre. Se añadió HCl (1 M en éter dietílico) a una solución de la base libre en diclorometano. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (40 mg).

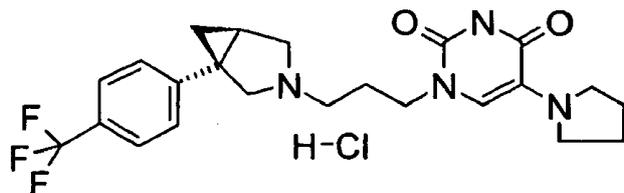
¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,64 (s a, 1H), 10,26 (s a, 1H), 8,41-8,20 (m, 2H), 7,77-7,24 (m, 5H), 7,04 (t, 1H), 4,23-2,86 (m, 9H), 2,42-1,40 (m, 2H), 1,37-0,99 (m, 2H). **MS (ES) (m/z):** 462 [MH⁺].

Ejemplo 9: Hidrocloruro de 5-fenil-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E9)

5 Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 40 mg) 1-(3-cloropropil)-5-fenil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 14, 55 mg), TEA (0,050 ml) y una cantidad catalítica de NaI en DMF (0,5 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. Después, a la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por un cartucho SCX para dar 77 mg del compuesto del título en forma de la base libre. Se añadió HCl (1 M en éter dietílico) a una solución de la base libre en diclorometano. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (78 mg).

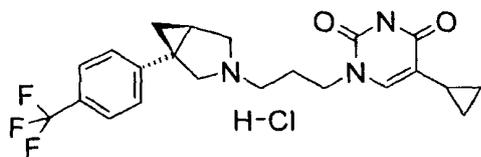
¹H-RMN (CDCl₃) δ 11,52 (s, 1H), 10,47 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,29 (t, 1H) 4,03 (dd, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,71 (dd, 1H), 3,60 (t, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,23 (m, 2 H), 2,28 (m, 1 H), 2,11 (m, 2H), 1,68 (t, 1 H), 1,18 (t, 1 H).

MS (ES) (m/z): 456 [MH⁺].

Ejemplo 10: Hidrocloruro de 5-(1-pirrolidinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E10)

15 Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 11 mg, preparada siguiendo un procedimiento similar al mencionado en el documento WO 2005080382), 5-(1-pirrolidinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 17, 15 mg) y TEA (0,014 ml) en DMF (0,5 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. Después, se añadió agua y la solución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material bruto obtenido se cargó sobre un cartucho SCX eluyendo con amoníaco (1 M en metanol). El producto resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna: XTerra Prep. MS C 18 30 x 150 mm, 10 μm; capa móvil A: H₂O + ácido fórmico al 0,1%, capa móvil B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: de 1 a 25% de (B) en 10 min, de 25 a 90% en 4,50 min, de 90 a 100% en 0,50 min; caudal: 40 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 210-400 nm, ionización: ES+ y ES-; intervalo de masas: 150-900 amu (ES+)). A una solución del producto recuperado de la HPLC preparativa (5 mg) en diclorometano (1 ml) se le añadió HCl (1 M en Et₂O, 1 equiv.), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 3 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

¹H RMN (CDCl₃) (formiato del compuesto del título): δ 8,20 (s a, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 3,81 (m, 3 H), 3,60 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 4 H), 2,14 (m, 1 H), 1,91-1,97 (m, 5H), 1,75 (m, 1H), 1,09 (m, 1 H). MS (ES) (m/z): 394 [MH⁺].

Ejemplo 11: hidrocloruro de 5-ciclopropil-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E11) EJEMPLO DE REFERENCIA

30 Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 35 mg, preparada siguiendo un procedimiento similar al mencionado en el documento WO 2005080382), 1-(3-cloropropil)-5-ciclopropil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 16, 46 mg) y TEA (0,042 ml) en DMF (0,5 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. Después,

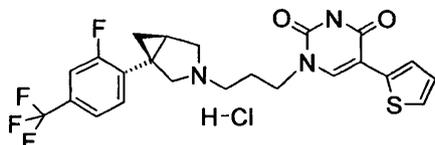
se añadió agua y la solución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: XTerra Prep. MS C18 30 x 150 mm, 10 μM ; capa móvil A: H_2O + ácido fórmico al 0,1%, capa móvil B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: de 1 a 25% de (B) en 10 min, de 25 a 90% en 4,50 min, de 90 a 100% en 0,50 min; caudal: 40 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 210-400 nm, ionización: ES+ y ES-; intervalo de masas: 150-900 amu (ES+)). El producto obtenido de esta manera se cargó sobre un cartucho SCX eluyendo con metanol para dar 54 mg del formiato del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (1 ml) se le añadió HCl (1 M en Et_2O , 1 equiv.), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituroó con Et_2O para dar 41 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

$^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,28 - 11,29 (m, 1 H) 10,34 (s a, 1 H) 7,69 (d, 2 H) 7,47 (d, 2 H) 7,31 - 7,34 (m, 1 H) 4,03 (dd, 1 H) 3,65 - 3,73 (m, 3 H) 3,56 - 3,63 (m, 1 H) 3,47 - 3,47 (m, 1 H) 3,13 - 3,22 (m, 2 H) 2,23 - 2,31 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 1,62 - 1,68 (m, 1 H) 1,52 - 1,60 (m, 1 H) 1,15 - 1,21 (m, 1 H) 0,65 - 0,74 (m, 2 H) 0,50 - 0,56 (m, 2 H).

MS (ES) (m/z): 420 [MH^+].

10

Ejemplo 12: Hidrocloruro de 1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(2-tienil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E12)

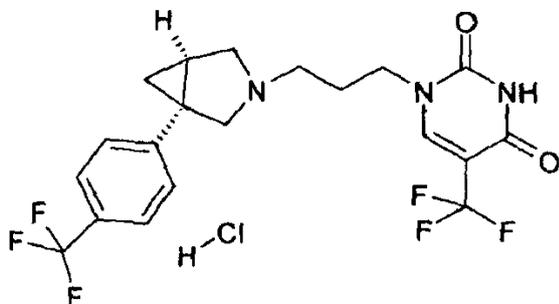


Una mezcla de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (29 mg, preparada siguiendo un procedimiento similar al mencionado en el documento WO 2005080382), 1-(3-cloropropil)-5-(2-tienil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 15, 35 mg) y TEA (0,034 ml) en DMF (1,5 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. Después, se añadió agua y la solución se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material bruto obtenido se cargó sobre un cartucho SCX eluyendo con amoníaco (1 M en metanol). El producto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (98:2 de DCM/MeOH) para obtener 13 mg del compuesto del título en forma de la base libre. A una solución de este producto (13 mg) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió HCl (1 M en Et_2O , 1 equiv.), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituroó con Et_2O para dar 13 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) (ácido fórmico del compuesto del título): δ 8,20 (s a, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 3,81 (m, 3 H), 3,60 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 4 H), 2,14 (m, 1 H), 1,91-1,97 (m, 5H), 1,75 (m, 1H), 1,09 (m, 1 H). MS (ES) (m/z): 394 [MH^+].

25

Ejemplo 13: hidrocloruro de 5-(trifluorometil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E13) EJEMPLO DE REFERENCIA



A una solución de 3-(5-trifluorometil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep. 21, 0,05 g, 0,21 mmol) en DCE (1 ml) se le añadieron (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 0,08 g, 0,35 mmol) en DCE (1 ml), AcOH (20 μl , 0,36 mmol) y $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (0,09 g, 0,42) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH- NH_4OH (97-3-1) para dar el compuesto del título (0,04 mg, rendimiento de 51%) en forma de una base libre. Se trató 5-(trifluorometil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (200 μl) para dar el compuesto del título

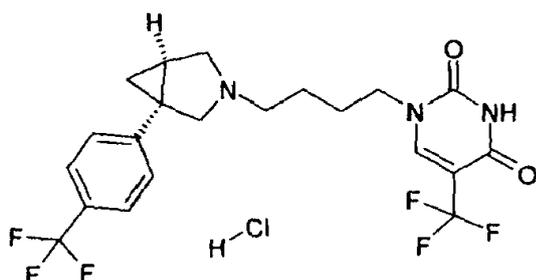
30

en forma de un sólido blanco. La sal se purificó adicionalmente por cristalización con IPA/DIPE para dar después de la filtración 26 mg del compuesto del título.

MS (ES) (m/z): 448,1 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,85 (s, 1 H), 10,31 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 2 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H), 4,05 (d, 1 H), 3,84 (dd, 2 H), 3,46 - 3,76 (m, 3 H), 3,13 - 3,33 (m, 2 H), 2,29 (ddd, 1 H), 1,97 - 2,18 (m, 2 H), 1,55 - 1,69 (m, 1 H), 1,14 - 1,27 (m, 1 H).

5 **Ejemplo 14: hidrocloreto de 5-(trifluorometil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E14) EJEMPLO DE REFERENCIA**



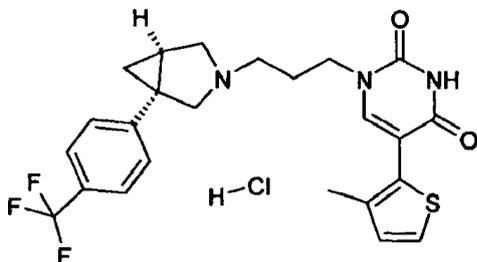
10 A una solución de 4-(5-trifluorometil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-butiraldehído (Prep. 24, 22 mg, 0,09 mmol) en dicloroetano (1 ml) se le añadieron (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 204 mg, 0,09 mmol), AcOH (7,9 mg, 0,13 mmol) y NaBH(AcO)₃ (22 mg, 0,18) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (95-5-1) para dar el compuesto del título (31 mg, rendimiento de 76%) en forma de una base libre.

15 Se trató 5-(trifluorometil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (200 μl) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

MS (ES) (m/z): 462,2 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,80 (s, 1 H), 10,43 (s a, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 3,67 - 3,81 (m, 3 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,10 - 3,31 (m, 2 H), 2,29 (dt, 1 H), 1,59 - 1,77 (m, 5 H), 1,13 - 1,30 (m, 1 H)

20 **Ejemplo 15: Hidrocloreto de 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E15)**



25 A una solución de 3-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 29, 16 mg, 0,04 mmol) en DCE (3 ml) se le añadieron (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 20 mg, 0,05 mmol) en DCE (1 ml), AcOH (6 μl, 0,05 mmol) y NaBH(AcO)₃ (30 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió éter dietílico y la mezcla se lavó con una solución 1 N de HCl y después con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (97-3-1) para dar el compuesto del título (8 mg, rendimiento de 42%) en forma de una base libre.

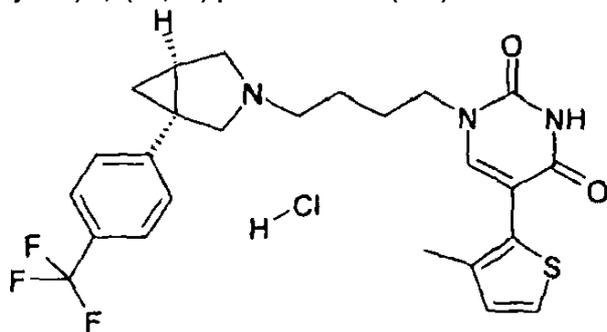
Se trató 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (200 μl) para dar el compuesto del título en forma de un

sólido de color blanco.

MS (ES) (m/z): 476,05 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,48 - 7,68 (m, 4 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 3,79 (t, 2 H), 3,34 (d, 1 H), 3,06 (d, 1 H), 2,54 - 2,63 (m, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,80 - 1,90 (m, 3 H), 1,36 - 1,45 (m, 1 H), 0,84 (dd, 1 H)

Ejemplo 16: Hidrocloruro de 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E16)



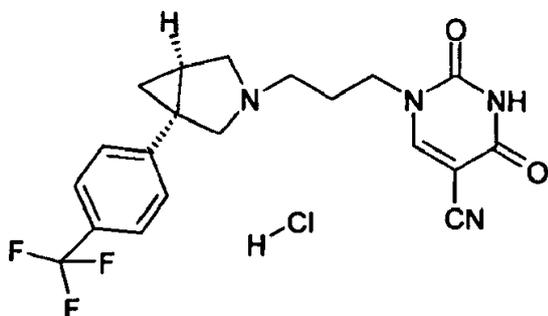
A una solución de 4-[5-(3-metil-tiofen-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-butiraldehído (Prep. 32, 30 mg, 0,11 mmol) se le añadieron (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 21 mg, 0,09 mmol), AcOH (6 µl, 0,1 mmol) en dicloroetano (1,5 ml) y NaBH(AcO)₃ (24 mg, 0,11 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se añadió NaOH 2 N (1 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (95-5-0,5) para dar el compuesto del título (26 mg, rendimiento de 48%) en forma de una base libre.

Se trató 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (200 µl) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (ES) (m/z): 490,02 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,52 (s, 1 H), 10,56 (s a, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,64 - 7,75 (m, 2 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 3,57 - 3,84 (m, 4 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,09 - 3,28 (m, 2 H), 2,25 - 2,32 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,54 - 1,82 (m, 5 H), 1,14 - 1,28 (m, 1 H)

Ejemplo 17: hidrocloruro de 2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarbonitrilo (E17) EJEMPLO DE REFERENCIA



A una solución de 2,4-dioxo-1-(3-oxo-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (Prep. 35, 90 mg, 0,47 mmol) en dicloroetano (8 ml) se le añadieron (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 106 mg, 0,47 mmol), AcOH (42 mg, 0,7 mmol) y NaBH(AcO)₃ (198 mg, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la mezcla obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (97-3-1) para dar la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, rendimiento de 38%).

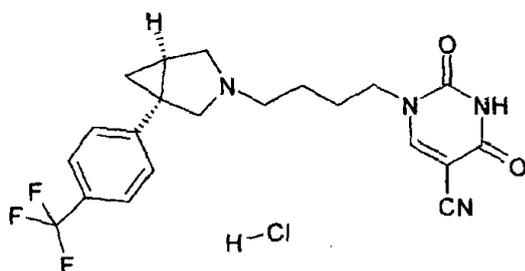
El compuesto obtenido se purificó adicionalmente sobre una columna ultrarrápida de sílice isolute con 9:1:1% de

DCM/MeOH/NH₃ y después se trató 2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarbonitrilo con una solución de HCl 4 N en dioxano (200 µl) para dar la sal hidrocioruro correspondiente. Después, la sal se suspendió de nuevo en EtOAc y se lavó con una solución a 5% de NaHCO₃. Después de la evaporación del disolvente, la base libre se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.(31 mg)

MS (ES) (m/z): 405,24 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 12,01 (s, 1 H), 10,66 (s a, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 2 H), 7,45 - 7,55 (m, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 3,83 (t, 2 H), 3,56 - 3,75 (m, 2 H), 3,40 - 3,53 (m, 1 H), 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 1,96 - 2,18 (m, 2 H), 1,75 (dd, 1 H), 1,19 (dd, 1 H)

Ejemplo 18: hidrocioruro de 2,4-dioxo-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarbonitrilo (E18) EJEMPLO DE REFERENCIA



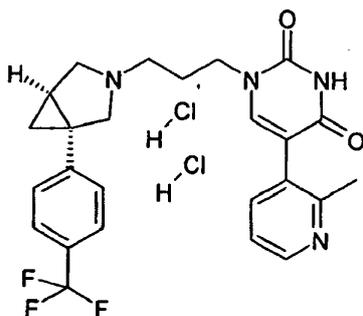
- 10 A una solución de 2,4-dioxo-1-(4-oxo-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (Prep. 55, 70 mg, 0,34 mmol) en dicloroetano (5 ml) se le añadió (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 76 mg, 0,34 mmol). La suspensión se enfrió a 0°C, después se añadieron AcOH (30 mg, 0,68 mmol) y NaBH(AcO)₃ (79 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Se añadió agua y el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (97-3-1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg, rendimiento de 53%) en forma de la base libre.

- 15 Se trató 2,4-dioxo-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarbonitrilo con una solución de HCl 4 N en dioxano (200 µl) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. (76 mg).

MS (ES) (m/z): 419,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,97 (s, 1 H), 10,99 (s a, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 7,43 - 7,53 (m, 2 H), 4,02 (dd, 1 H), 3,56 - 3,78 (m, 4 H), 3,43 - 3,53 (m, 1 H), 3,06 - 3,25 (m, 2 H), 2,27 (dt, 1 H), 1,88 (dd, 1 H), 1,58 - 1,81 (m, 4 H), 1,17 (dd, 1 H)

Ejemplo 19: Dihidrocioruro de 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E19)



- 25 Se disolvió 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 100 mg, 0,2 mmol) en una solución desgasificada de DME-agua (6-1, 3,5 ml). Se añadieron ácido 2-metilpiridin-3-borónico (69 mg, 0,4 mmol), Na₂CO₃ (67 mg, 0,6 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (14 mg, 0,04

5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas a 90°C. Se añadieron 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo recién preparado (14 mg, 0,04 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0,04 mmol) y la reacción se agitó a 90°C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-1) para dar la base libre del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (30 mg, rendimiento de 30%).

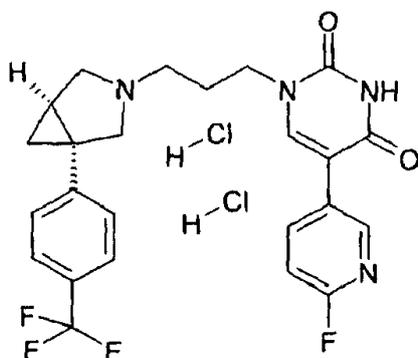
Se trató 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (30 mg) con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar la sal dihidrocloruro correspondiente que se purificó por trituración con IPA/Et₂O. Después de la filtración, se recuperaron 17 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

MS (ES) (m/z): 471,22 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,78 (s, 1 H), 10,98 (s a, 1 H), 8,79 (dd, 1 H), 8,43 (dd, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 7,39 - 7,54 (m, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,87 (t, 2 H), 3,46 - 3,75 (m, 3 H), 3,17 - 3,34 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H), 2,06 - 2,23 (m, 2 H), 1,81 (dd, 1 H), 1,18 (dd, 1 H)

10

Ejemplo 20: Dihidrocloruro de 5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E20)



15 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 30 mg, 0,06 mmol) en una solución desgasificada 5-1 de DME-agua (5-1; 3 ml). Se añadieron ácido 6-fluoropiridin-3-borónico (17 mg, 0,12 mmol), Na₂CO₃ (14 mg, 0,13 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (4 mg, 0,01 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 90°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (94-6-1) para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento de 35%) en forma de una base libre.

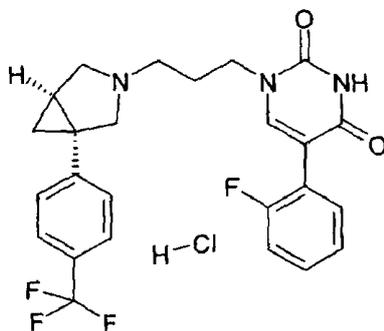
20

Se trató 5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar la sal dihidrocloruro correspondiente en forma de un sólido amarillo que se purificó adicionalmente por trituración con IPA/Et₂O. Después de la filtración, se obtuvieron 33 mg del compuesto del título.

MS (ES) (m/z): 475,12 [M+H]⁺.

1H-RMN (MeOD) δ: 8,42 (d, 1 H), 8,20 (td, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,60 - 7,73 (m, 2 H), 7,41 - 7,59 (m, 2 H), 7,13 (dd, 1 H), 4,07 - 4,27 (m, 1 H), 4,00 (t, 2 H), 3,82 - 3,95 (m, 1 H), 3,55 - 3,81 (m, 2 H), 3,35 - 3,47 (m, 2 H), 2,19 - 2,40 (m, 3 H), 1,29 - 1,56 (m, 2 H)

25

Ejemplo 21: Hidrocloruro de 5-(2-fluorofenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E21)

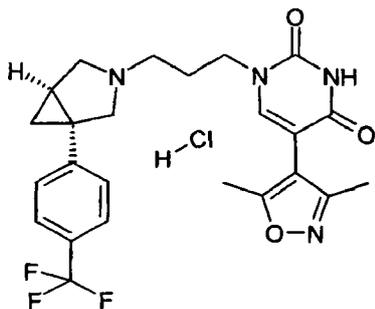
5 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 80 mg, 0,16 mmol) en una solución de DME desgasificado-agua (5-1, 10 ml). Se añadieron ácido 2-fluorofenil-borónico (33 mg, 0,23 mmol), Na₂CO₃ (34 mg, 0,32 mmol), 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (14 mg, 0,04 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 90°C. Los disolventes se evaporaron al vacío y el material bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) seguido de un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con 95:5 de MeOH/NH₃ para dar el compuesto del título (58 mg, rendimiento de 76%) en forma de la base libre.

10 Se trató 5-(2-fluorofenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (500 µl) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

MS (ES) (m/z): 474,18 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,06 (s, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,35 - 7,48 (m, 2 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 1 H), 3,87 (t, 2 H), 3,56 - 3,79 (m, 3 H), 3,26 - 3,34 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 1,56 - 1,62 (m, 1 H), 1,21 - 1,35 (m, 1 H)

15

Ejemplo 22: Hidrocloruro de 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E22)

20 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 150 mg, 0,3 mmol) en una solución desgasificada de DME-agua (5-1, 6 ml). Se añadieron ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-borónico (85 mg, 0,6 mmol), Na₂CO₃ (70 mg, 0,66 mmol), 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (21 mg, 0,06 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después, la mezcla se irradió en un horno de microondas a 120°C durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron al vacío y el material bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) para dar la base libre del compuesto del título (16 mg, rendimiento de 11%). El compuesto se purificó adicionalmente sobre SCX, lavando con MeOH y eluyendo con 95:5 de MeOH/NH₃.

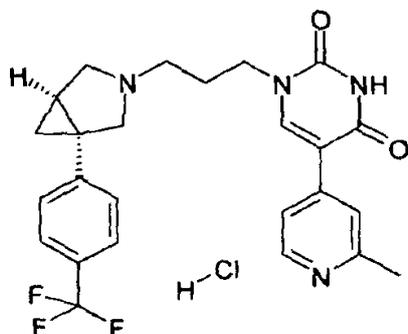
25 Se trató 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (500 µl) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

MS (ES) (m/z): 475,19 [M+H]⁺.

30

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,11 (s a, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 4,01 (s a, 1 H), 3,86 (t, 2 H), 3,57 - 3,81 (m, 3 H), 3,30 (dd, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,23 - 2,31 (m, 1 H), 2,09 - 2,21 (m, 5 H), 1,60 - 1,67 (m, 1 H), 1,19 - 1,35 (m, 1 H)

Ejemplo 23: Hidrocloruro de 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E23)



- 5 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40,123 mg, 0,24 mmol) en una solución desgasificada de DME-agua (5-1, 5 ml). Se añadieron ácido 2-metilpiridin-4-borónico (66 mg, 0,49 mmol), Na₂CO₃ (51 mg, 0,49 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (20 mg, 0,05 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 90°C. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento de 27%) en forma de la base libre.
- 10

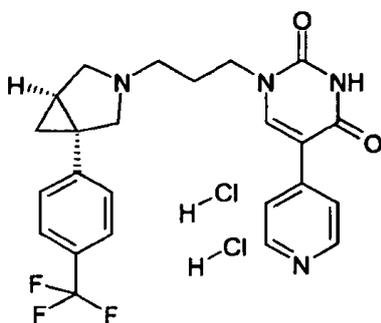
Se trató 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (1 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.(32 mg)

MS (ES) (m/z): 471,15 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,90 (s, 1 H), 10,95 (s a, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,30 (dd, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,45 - 7,53 (m, 2 H), 4,05 (d, 1 H), 3,96 (t, 2 H), 3,45 - 3,76 (m, 3 H), 3,19 - 3,34 (m, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,12 - 2,32 (m, 3 H), 1,82 (dd, 1 H), 1,18 (dd, 1 H)

15

Ejemplo 24: Dihidrocloruro de 5-(4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E24)



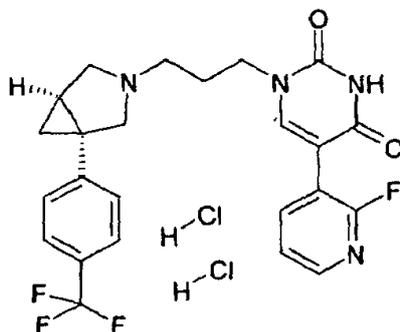
- 20 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 46 mg, 0,09 mmol) en una solución desgasificada de DME-agua (5-1, 1 ml). Se añadieron ácido piridin-4-borónico (22 mg, 0,18 mmol), Na₂CO₃ (20 mg, 0,18 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (7 mg, 0,02 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se puso en un horno de microondas y se calentó a 150°C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el material bruto se disolvió en MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con 95:5 de MeOH/NH₃. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (99-1-0,1) para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento de 32%) en forma de la base libre.
- 25

Se trató 5-(4-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. (13 mg, 32%)

MS (ES) (m/z): 457,21 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,92 (s, 1 H), 11,01 (s a, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,86 (d, 2 H), 8,48 (d, 2 H), 7,66 - 7,73 (m, 2 H), 7,46 - 7,54 (m, 2 H), 3,89 - 4,12 (m, 3 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 3,57 - 3,65 (m, 1 H), 3,43 - 3,57 (m, 1 H), 3,17 - 3,33 (m, 2 H), 2,11 - 2,32 (m, 3 H), 1,84 (dd, 1 H), 1,14 - 1,27 (m, 1 H)

5 **Ejemplo 25: Dihidrocloruro de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E25)**



Etapa a)

10 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona (Prep.40, 80 mg, 0,16 mmol) en MeOH desgasificado (2 ml). Se añadieron ácido 2-fluoro-piridin-3-borónico (45 mg, 0,32 mmol), KF (18 mg, 0,32 mmol) y Pd(OAc)₂ (8 mg, al 10% en peso) y la mezcla se irradió en un horno de microondas a 120°C durante 20 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se preparó una segunda
15 extracción de este compuesto partiendo de 5-yodo-1-{3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona (50 mg, 0,1 mmol) y usando el mismo procedimiento sintético. Los materiales brutos obtenidos a partir de las dos extracciones se mezclaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH (98-2) para dar el compuesto del título (22 mg, rendimiento de 27%) en forma de la base libre.

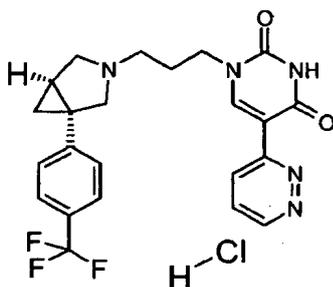
Etapa b)

20 Se disolvió 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (22 mg) en dioxano y después se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (21 mg)

MS (ES) (m/z): 475,12 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,20 (s a, 1 H), 8,19 (ddd, 1 H), 8,02 (ddd, 1 H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 7,37 (ddd, 1 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 3,88 (t, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 2 H), 3,27 - 3,34 (m, 2 H), 2,25 - 2,35 (m, 1 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 1,54 - 1,61 (m, 1 H), 1,27-1,36 (m, 1 H)

25 **Ejemplo 26: Dihidrocloruro de 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E26)**



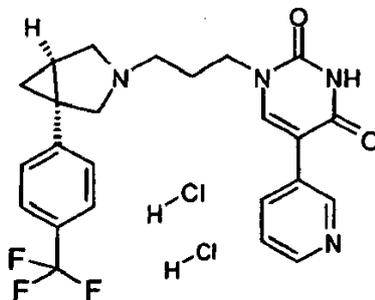
25

Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 200 mg, 0,4 mmol) en DMF seca desgasificada (10 ml). Se añadieron 3-(tributylestannil)piridazina (147 mg, 0,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 90°C. Se añadió una solución acuosa al 5% de NaHCO₃, la mezcla de reacción se lavó con Et₂O y finalmente el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el material bruto se purificó por HPLC preparativa/MS para dar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (95-5-1) para dar el compuesto del título en forma de la base libre (12 mg, rendimiento de 8%). Se disolvió 5-(3-piridazinil)-1-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano y después se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (500 µl) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. (15 mg, 7%)

MS (ES) (m/z): 458,16 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,87 (s, 1 H), 11,29 (s a, 1 H), 9,72 (dd, 1 H), 9,32 (dd, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,38 (dd, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 2 H), 7,45 - 7,56 (m, 2 H), 3,95 (t, 2 H), 3,43 - 3,76 (m, 4 H), 3,19 - 3,35 (m, 2 H), 2,15 - 2,32 (m, 3 H), 1,96 (dd, 1 H), 1,16 (dd, 1 H).

Ejemplo 27: Dihidrocloruro de 5-(3-piridinil)-1-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E27)

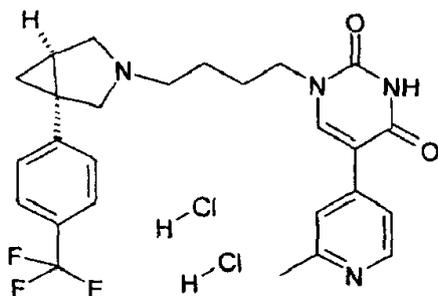


Una solución de 1-(3-cloro-propil)-5-piridin-3-il-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 43, 92 mg, 0,34 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 68 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (134 µl, 1 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) se puso en un horno de microondas y se irradió a 130°C durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por LC-MS preparativa. Después del tratamiento con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.), se obtuvo el compuesto del título (5 mg, rendimiento de 4%)

ESMS *m/z* 457.21 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,83 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,81 (d, 1 H), 8,74 (dt, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 2 H), 7,40 - 7,53 (m, 2 H), 4,06 (d, 1 H), 3,90 (t, 2 H), 3,45 - 3,76 (m, 3 H), 3,17 - 3,32 (m, 2 H), 2,22 - 2,34 (m, 1 H), 2,07 - 2,22 (m, 2 H), 1,65-1,82 (m, 1 H), 1,15-1,26 (m, 1 H)

Ejemplo 28: Dihidrocloruro de 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E28)



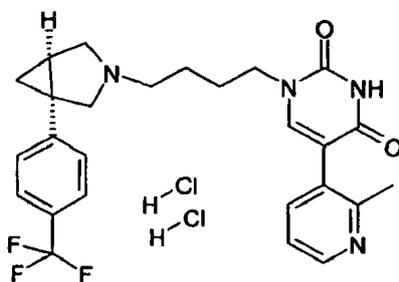
Una solución de 1-(4-cloro-butyl)-5-(2-metil-piridin-4-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 46, 74 mg, 0,25 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 57 mg, 0,25 mmol) y TEA (101 µl, 1 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. Después, la reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en HCl ac. 2 N y se lavó con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se basificó con NaHCO₃ sólido y se

5 extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó; y el residuo se disolvió en DCM y se trató con resina de PS-isocianato (250 mg) con agitación durante 2 h. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el material bruto se purificó por LC-MS preparativa y después se cargó sobre un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con 95:5 de MeOH/ NH_3 para dar 30 mg del compuesto del título en forma de la base libre (rendimiento de 33%). Se disolvió 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano y después se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (33 mg, 23,5%).

MS (ES) (m/z): 485,22 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO- d_6 , TFA) δ : 11,87 (s, 1 H), 10,80 (s a, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,31 (dd, 1 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 7,46 - 7,59 (m, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 3,87 (t, 2 H), 3,43 - 3,74 (m, 4 H), 3,14 - 3,30 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H), 2,28 (dt, 1 H), 1,66 - 1,86 (m, 4 H), 1,13-1,28 (m, 1 H).

10 **Ejemplo 29: Dihidrocloruro de 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E29)**

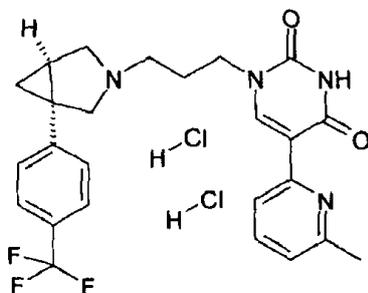


15 Una solución de 1-(4-cloro-butil)-5-(2-metil-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 48, 100 mg, 0,34 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 77 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (132 μl , 1 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) se calentó a 125°C durante 3 horas en un horno de microondas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se trató con resina de PS-isocianato (250 mg) con agitación durante 3 h. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH- NH_4OH (98-2-0,2) para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento de 36%) en forma de la base libre.

20 Se trató 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco. (68 mg, rendimiento de 36%)

1H-RMN (CDCl₃) δ : 8,72 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,77 - 7,92 (m, 1 H), 7,70 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 3,99 (t, 1 H), 3,73 - 3,89 (m, 2 H), 3,58 - 3,73 (m, 2 H), 3,28 - 3,55 (m, 2 H), 3,14 - 3,24 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,18 - 2,36 (m, 1 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H), 1,58 - 1,90 (m, 4 H), 1,10 - 1,22 (m, 1 H) [α]_D²⁵ -47,2 (c= 0,4, MeOH)

25 **Ejemplo 30: Dihidrocloruro de 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E30)**



30 Una solución de hidrocloreuro de 5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 50, 171 mg, 0,72 mmol), (1S,5R)-3-(3-cloro-propil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 13, 240 mg, 0,79 mmol) y DIPEA (278 μl , 2,2 mmol) en DMSO (3 ml) se calentó a 125°C durante 3 horas en un horno de microondas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El material bruto se purificó por LC/MS preparativa seguido de un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con 95:5 de MeOH/ NH_3 . La base libre obtenida se trató con HCl 4 N en dioxano

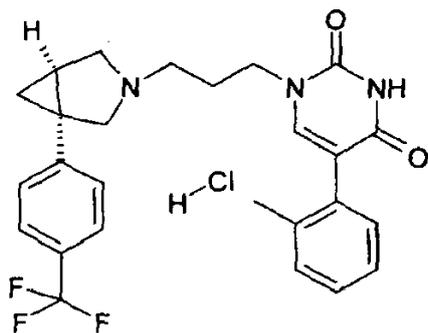
(2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco. (40 mg)

MS (ES) (m/z): 471,22 [M+H]⁺.

¹H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,46 (s a, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 4,01 - 4,12 (m, 1 H), 3,97 (t, 2 H), 3,49 - 3,86 (m, 3 H), 3,25 - 3,38 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,17 - 2,30 (m, 3 H), 1,73 - 1,86 (m, 1 H), 1,16 - 1,27 (m, 1 H).

[α]_D²⁰-47,5 (c= 0,4, MeOH)

Ejemplo 31: Hidrocloruro de 5-(2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E31)



5

Se disolvió 5-fenil-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 53, 52 mg, 0,25 mmol) en MeCN-DMSO (3:1, 3 ml). Se añadieron etil-diisopropil-amina (132 μl, 0,8 mmol) y (1S,5R)-3-(3-cloro-propil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 13, 69 mg, 0,3 mmol). La mezcla se puso en un horno de microondas y después se irradió a 150°C durante 6 horas (3 ciclos x 1 h). Se hizo una segunda realización sobre 5-fenilH-pirimidin-2,4-diona (Prep. 53, 123 mg, 0,43 mmol), etil-diisopropil-amina (0,2 μl, 1,2 mmol) y (1S,5R)-3-(3-cloro-propil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 13, 130 mg, 0,43 mmol) en las mismas condiciones. Las dos mezclas se mezclaron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. El material bruto se purificó por LC-MS preparativa para dar 79 mg del compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. El compuesto se cargó sobre un cartucho SCX lavando con MeOH y después eluyendo con 95:5 de MeOH/NH₃. La base libre obtenida se trató con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (32 mg).

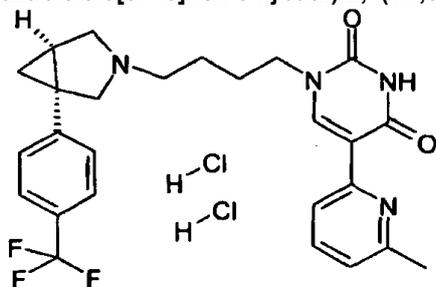
10

15

MS (ES) (m/z): 470,51 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆: TFA) δ: 11,44 (s, 1 H), 10,67 (s a, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 7,14 - 7,29 (m, 4 H), 4,07 (dd, 1 H), 3,82 (t, 2 H), 3,73 (dd, 1 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H), 3,43 - 3,56 (m, 1 H), 3,15 - 3,35 (m, 2 H), 2,25 - 2,33 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 2,05 - 2,17 (m, 2 H), 1,74 (dd, 1 H), 1,14-1,25 (m, 1 H)

Ejemplo 32: Dihidrocloruro de 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E32)



20

25

Una solución de 1-(4-cloro-butil)-5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 51, 95 mg, 0,32 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 74 mg, 0,32 mmol) y TEA (98 μl, 1 mmol) en EtOH absoluto (4 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. Después, se añadió DIPEA seca (83,6 mg, 0,64 mmol) y la mezcla se puso en un horno de microondas y se irradió a 125°C durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se trató con resina de PS-isocianato (250 mg) con agitación durante 2 h. Después de la filtración y

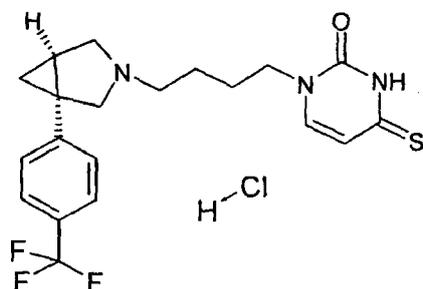
la evaporación del disolvente, el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) para dar el compuesto del título en forma de la base libre.

5 Se trató 5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco. (55 mg, rendimiento de 31%).

MS (ES) (m/z): 485,15 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 12,04 (s, 1 H), 10,57 (s a, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,30 (dd, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 3 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 4,05 (d, 1 H), 3,81 - 3,96 (m, 2 H), 3,47 - 3,78 (m, 3 H), 3,13 - 3,33 (m, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,29 (ddd, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 5 H), 1,11 - 1,25 (m, 1 H)

Ejemplo 33: Hidrocloruro de 4-tioxo-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-pirimidinona (E33) EJEMPLO DE REFERENCIA



10 Una solución de 1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E5, 110 mg, 0,3 mmol) y reactivo de Lawesson (184 mg, 0,5 mmol) en DME (2 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó a vacío. El material bruto se disolvió de nuevo en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (80 mg, rendimiento de 63%).

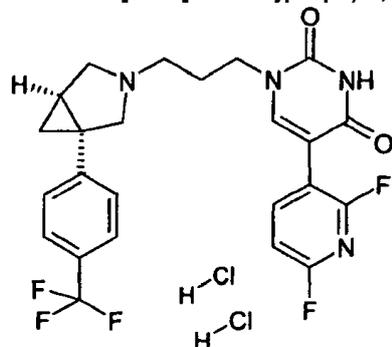
15

Se disolvió 4-tioxo-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-3,4-dihidro-2(1*H*)-pirimidinona en dioxano y después se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (500 μl) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

MS (ES) (m/z): 410,15 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 12,63 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H), 7,61 (d, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 6,27 (dd, 1 H), 4,03 (dd, 1 H), 3,72 (t, 2 H), 3,57 - 3,69 (m, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,20 (s a, 2 H), 2,28 (ddd, 1 H), 1,56 - 1,81 (m, 5 H), 1,09 - 1,28 (m, 1 H).

20 **Ejemplo 34: Dihidrocloruro de 5-(2,6-difluoro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E34)**



25 Se disolvió 5-yodo-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)-propil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 100 mg, 0,2 mmol) en THF seco y desgasificado (2 ml). Se añadieron ácido 2,6-difluoro-piridin-3-borónico (80 mg, 0,5 mmol), KF (17 mg, 0,3 mmol) y Pd(OAc)₂ (5 mg, al 5% en peso) y la mezcla se irradió en un horno de microondas a 90°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se disolvió de nuevo en

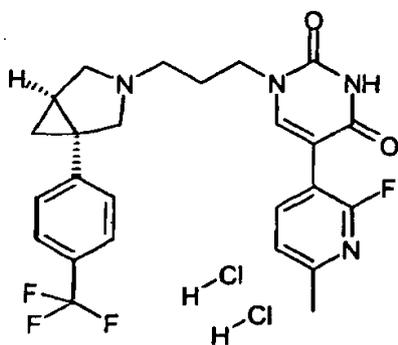
acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH- NH_4OH (99-1-0,1) para dar el compuesto del título (12 mg, rendimiento de 12%) en forma de la base libre.

- 5 Se disolvió 5-(2,6-difluoro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona en dioxano y después se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. (12,7 mg)

MS (ES) (m/z): 493,17 [M+H]⁺.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, TFA) δ: 11,68 (s, 1 H), 10,49 (s a, 1 H), 8,20 (dt, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 4,06 (dd, 1 H), 3,84 (t, 2 H), 3,73 (dd, 1 H), 3,62 (dd, 1 H), 3,46 - 3,56 (m, 1 H), 3,18 - 3,34 (m, 2 H), 2,26 - 2,32 (m, 1 H), 2,05 - 2,19 (m, 2 H), 1,67 (dd, 1 H), 1,20 (dd, 1 H).

Ejemplo 35: Dihidrocloreto de 5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E35)



- 10 Método a):

Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1*H*-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 150 mg, 0,3 mmol) en MeOH desgasificado (4 ml). Se añadieron ácido 2-fluoro-6-metil-piridin-3-borónico (140 mg, 0,9 mmol), KF (140 mg, 2,4 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 10% en peso) y la mezcla se calentó a reflujo vigoroso durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH- NH_4OH (98-2-0,2) para dar el compuesto del título (23 mg, rendimiento de 16%) en forma de la base libre.

- 15 Se disolvió 5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona en dioxano y después se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

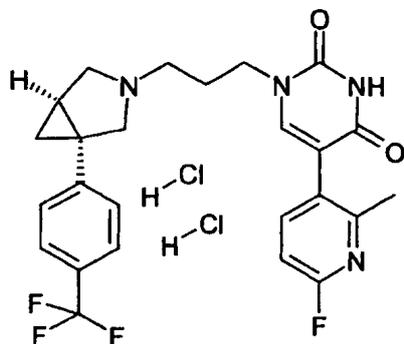
MS (ES) (m/z): 489,19 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 11,61 (s, 1 H), 10,16 (s a, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 3,98 - 4,15 (m, 1 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,18 - 3,35 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,21 - 2,38 (m, 1 H), 1,95-2,21 (m, 2 H), 1,47-1,68 (m, 1 H), 1,15 - 1,28 (m, 1 H).

Método b):

Se disolvió 5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E65, 90 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de dioxano y después se añadió HCl 4 M en solución de dioxano (92 μ l, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después el disolvente se retiró al vacío para dar 99 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento de 96%).

- 25 **MS (ES) (m/z):** 489,19 [M+H]⁺.
- ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ:** 11,61 (s, 1H), 10,16 (s a, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 3,98 - 4,15 (m, 1 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,18 - 3,35 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,21 - 2,38 (m, 1 H), 1,95-2,21 (m, 2 H), 1,47-1,68 (m, 1 H), 1,15-1,28 (m, 1 H).

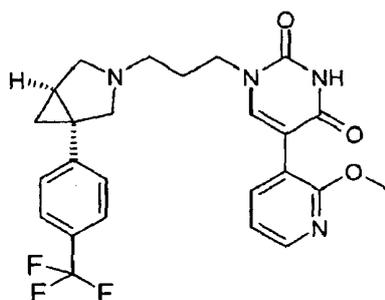
Ejemplo 36: Dihidrocloruro de 5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E36)

- 5 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 150 mg, 0,3 mmol) en MeOH desgasificado (4 ml). Se añadieron ácido B-fluoro-2-metil-piridin-3-borónico (140 mg, 0,9 mmol), KF (140 mg, 2,4 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 10% en peso) y la mezcla se calentó a reflujo vigoroso durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) para dar el compuesto del título (7 mg) en forma de una base libre.
- 10 Se disolvió 5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (7 mg) en dioxano y después se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (8 mg, rendimiento de 5%)

MS (ES) (m/z): 489,19 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,57 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,03 (dd, 1 H), 3,96 - 4,17 (m, 1 H), 3,82 (t, 2 H), 3,46 - 3,78 (m, 4 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,22 - 2,30 (m, 1 H), 2,10 (dt, 2 H), 1,49 - 1,74 (m, 1 H), 1,11 - 1,32 (m, 1 H).

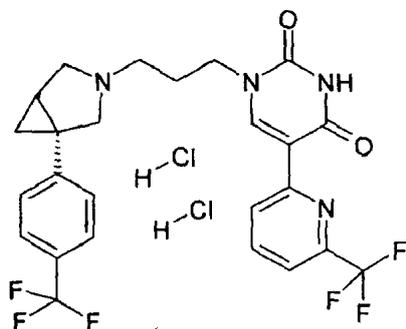
- 15 **Ejemplo 37: 5-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E37)**



- 20 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 150 mg, 0,3 mmol) en MeOH desgasificado (4 ml). Se añadieron ácido 2-metoxi-piridin-3-borónico (136 mg, 0,9 mmol), KF (155 mg, 2,7 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 10% en peso) y la mezcla se calentó a reflujo vigoroso durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX lavando con 95:5 de MeOH y MeOH/NH₃. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de la base libre (70 mg, rendimiento de 48%).

MS (ES) (m/z): 487,14 [M+H]⁺.

¹H-RMN (MeOD) δ: 8,13 (dd, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,01 (dd, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,91 (t, 2 H), 3,42 (d, 1 H), 3,16 (d, 1 H), 2,59 - 2,69 (m, 3 H), 2,55 (dd, 1 H), 1,77 - 2,06 (m, 3 H), 1,38 - 1,51 (m, 1 H), 0,87 (dd, 1 H)

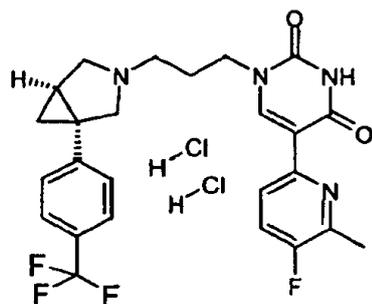
Ejemplo 38: Dihidrocloruro de 1-(3-((1*R*,5*R*)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E38)

5 Se disolvió 5-yodo-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 150 mg, 0,3 mmol) en MeOH desgasificado (4 ml). Se añadieron pinacol éster del ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-borónico (243 mg, 0,9 mmol), KF (155 mg, 2,7 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, al 10% en peso) y la mezcla se calentó a reflujo vigoroso durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-NH₄OH (0,25%) para dar el compuesto del título (23 mg, rendimiento de 13%) en forma de la base libre.

10 Se disolvió 1-(3-((1*R*,5*R*)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona en dioxano y después se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (23 mg, 15%).

MS (ES) (m/z): 525,08 [M+H]⁺.

¹H-RMN (MeOD) δ: 8,57 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,61 - 7,74 (m, 3 H), 7,50 (m, 2 H), 4,11 - 4,26 (m, 1 H), 4,07 (dd, 2 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 3,57 - 3,77 (m, 3 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 2,15 - 2,41 (m, 3 H), 1,27 - 1,46 (m, 3 H)

15 Ejemplo 39: Dihidrocloruro de 5-(5-fluoro-6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E39)Etapa a

20 Se disolvió 5-yodo-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 150 mg, 0,3 mmol) en MeOH desgasificado (4 ml). Se añadieron pinacol éster del ácido 5-fluoro-6-metil-piridin-2-borónico (220 mg, 0,9 mmol), KF (155 mg, 2,6 mmol) y Pd(OAc)₂ (20 mg, 10% en peso) y la mezcla se calentó a 85°C durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; y el residuo se cargó sobre un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con 99,5:0,5 de MeOH/NH₃. Después, el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-NH₄OH (a 0,25%) para dar el compuesto del título (8 mg, 5%) en forma de la base libre.

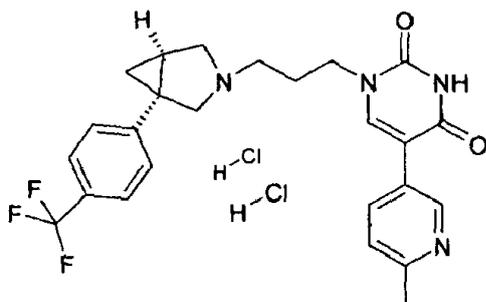
Etapa b

30 Se disolvió 5-(5-fluoro-6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (8 mg) en dioxano y después se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (8 mg, rendimiento de 5%)

MS (ES) (m/z): 489,12 [M+H]⁺

1H-RMN (MeOD) δ: 8,76 (s, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 8,01 (t, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,51 (m, 2 H), 4,19 (d, 1 H), 4,09 (t, 2 H), 3,91 (d, 1 H), 3,63 - 3,78 (m, 2 H), 3,38 - 3,52 (m, 2 H), 2,69 (d, 3 H), 2,25 - 2,41 (m, 3 H), 1,58 (dd, 1 H), 1,25 - 1,40 (m, 1 H)

Ejemplo 40: Dihidrocloruro de 5-(6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E40)



- 5 A una solución de 3-[5-(6-Metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 59, 90 mg, 0,35 mmol) se le añadieron en porciones (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 71 mg, 0,31 mmol) y AcOH (21 mg, 0,35 mmol) en dicloroetano (2 ml) y NaBH(AcO)₃ (77 mg, 0,36 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos más, después se añadió una solución 1 N de NaOH y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en DCM y se trató con resina de PS-
- 10 isocianato (400 mg) con agitación durante 4 h. Después de la filtración, el disolvente se evaporó al vacío y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (95-5-0,5) para dar el compuesto del título (65 mg, rendimiento de 40%) en forma de la base libre.

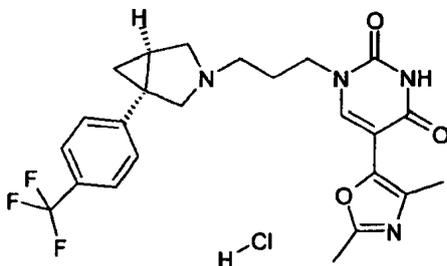
Se disolvió 5-(6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano y se trató con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (65 mg, rendimiento de 34,4%)

15

MS (ES) (m/z): 471,08 [M+H]⁺

1H-RMN (MeOD) δ: 9,10 (d, 1 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,67 (m, 2 H), 7,51 (m, 2 H), 4,19 (d, 1 H), 4,04 (t, 2 H), 3,91 (d, 1 H), 3,61 - 3,80 (m, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 2,26 - 2,37 (m, 3 H), 1,45 - 1,62 (m, 1 H), 1,25 - 1,44 (m, 1 H).

Ejemplo 41: Hidrocloruro de 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E41)

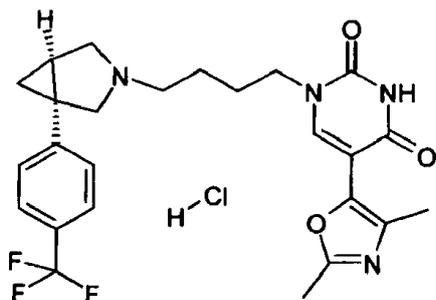


- 20 A una solución de 3-[5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 64, 74 mg, 0,28 mmol) en dicloroetano (2 ml) se le añadieron en porciones (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 57,4 mg, 0,25 mmol), AcOH (18,5 mg, 0,28 mmol) y NaBH(AcO)₃ (65 mg, 0,31 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos más. Se añadió una solución 1 N de NaOH y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se trató con resina de PS isocianato, se filtró y se evaporó al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (95:5:05 de DCM/MeOH/NH₄OH) para dar el compuesto del título en forma de la base libre. La base libre se disolvió en dioxano y se trató con HCl 4 N en dioxano (1 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco. (38 mg, 24%)
- 25

MS (ES) (m/z): 475,12 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,61 (s, 1 H), 10,44 (s a, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,84 (t, 2 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,62 (dd, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,16 - 3,33 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 1,66 (dd, 1 H), 1,15 - 1,31 (m, 1 H)

Ejemplo 42: Hidrocloruro de 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E42)



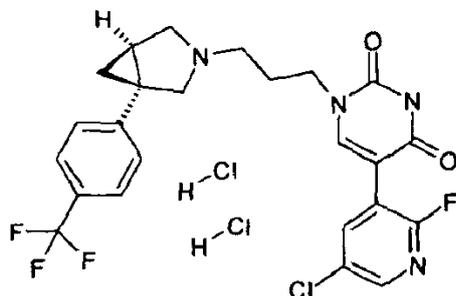
- 5 Una solución de 1-(4-cloro-butil)-5-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 65, 100 mg, 0,34 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 68 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (130 mg, 1 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) se puso en un horno de microondas y se irradió a 130°C durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el material bruto se disolvió en diclorometano y se trató con resina de PS-isocianato (400 mg) con agitación durante 3 h. Después de la filtración, el disolvente se evaporó y el material bruto se purificó por LC-MS preparativa. El residuo se cargó sobre un cartucho SCX eluyendo con MeOH y el producto obtenido se trató con HCl 4 N en dioxano (1 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco. (43 mg, rendimiento de 24%).
- 10

MS (ES) (m/z): 489,15 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,56 (s, 1 H), 10,71 (s a, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 4,03 (dd, 1 H), 3,76 (t, 2 H), 3,57 - 3,73 (m, 2 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,10 - 3,28 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,25 - 2,31 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 1,61 - 1,81 (m, 5 H), 1,18 (dd, 1 H).

[α]_D²⁰ -41 (c= 0,4, MeOH)

15 **Ejemplo 43: Dihidrocloruro de 5-(5-cloro-2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E43)**



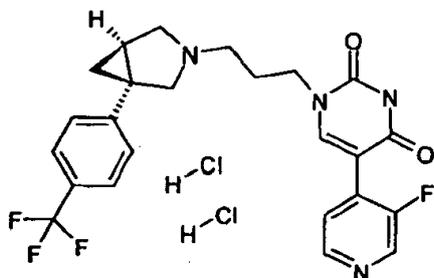
- 20 Una mezcla de 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 150 mg, 0,3 mmol), ácido 2-fluoro-5-cloropiridin-3-borónico (142 mg, 0,9 mmol), KF (157 mg, 2,7 mmol) y Pd(OAc)₂ (20 mg) en MeOH desgasificado (4 ml) se puso en un horno de microondas y se calentó a 120°C durante 25 minutos. La mezcla se filtró, el MeOH se evaporó y el material bruto se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó; el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-NH₄OH (a 0,5%) para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento de 6%).

Se trató 5-(5-cloro-2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con una solución de HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título.

MS (ES) (m/z): 509,15 [M+H]⁺.

¹H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,72 (s, 1 H), 8,31 (dd, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 1 H), 3,78 - 3,90 (m, 2 H), 3,44 - 3,77 (m, 4 H), 3,19-3,28 (m, 1 H), 2,23 - 2,34 (m, 1 H), 2,01 - 2,17 (m, 2 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 1,16 - 1,30 (m, 2 H).

Ejemplo 44: Dihidrocloruro de 5-(3-fluoro-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E44)



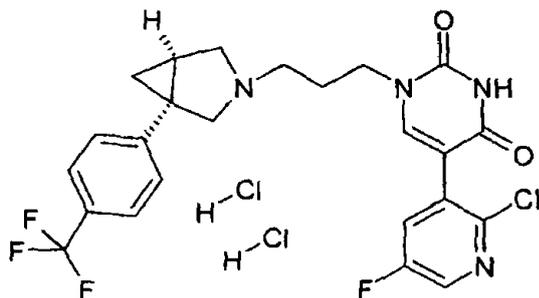
- 5 Se disolvió 3-[5-(3-fluoro-piridin-4-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 69, 63 mg, 0,24 mmol) en DCM-MeOH 1-1 (2 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C y después se añadieron (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano (54 mg, 0,24 mmol), AcOH (17 µl) y NaBH(AcO)₃ (55 mg, 0,26 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y la agitación se prolongó durante 18 horas más. Se añadió NaOH 1 N y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se disolvió de nuevo en DCM y se trató con PS-isocianato (300 mg) durante una noche. Finalmente, el residuo se purificó con un cartucho SCX, lavando con MeOH y después recogiendo el producto con MeOH-NH₄OH (95-5) para dar 17 mg del compuesto del título (rendimiento de 16%).

15 Se disolvió 5-(3-fluoro-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano y se trató con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

MS (ES) (m/z): 475,34 [M+H]⁺.

¹H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,72 (s, 1 H), 10,48 (s a, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,48 (dd, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 4,06 (dd, 1 H), 3,87 (t, 2 H), 3,47 - 3,80 (m, 3 H), 3,20 - 3,36 (m, 2 H), 2,26 - 2,38 (m, 1 H), 2,00 - 2,22 (m, 2 H), 1,59-1,76 (m, 1 H), 1,10-1,30 (m, 1 H)

Ejemplo 45: Dihidrocloruro de 5-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E45)



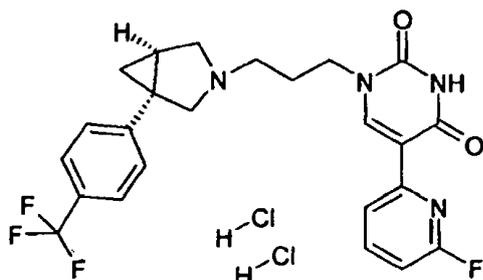
- 20 Se agitaron 3-[5-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 73, 90 mg, 0,27 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano (61 mg, 0,27 mmol) y AcOH (16 mg, 0,27 mmol) en dicloroetano-MeOH 1-1 (4 ml) hasta que se completó la disolución y después se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (86 mg, 0,40 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora más, se basificó con NaOH 2 N y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por LC-MS preparativa. La sal trifluoroacetato obtenida de esta manera se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH₄OH (95-5-0,5) para producir 4,5 mg del compuesto del título (rendimiento de 3%).

30 Se disolvió 5-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano y se trató con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

MS (ES) (m/z): 509,15 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,71 (s, 1 H), 10,35 (s a, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H), 4,08 (dd, 1 H), 3,84 (t, 2 H), 3,75 (dd, 1 H), 3,63 (dd, 1 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,18 - 3,36 (m, 2 H), 2,24 - 2,36 (m, 1 H), 2,03 - 2,22 (m, 2 H), 1,63 (dd, 1 H), 1,14 - 1,30 (m, 1 H)

Ejemplo 46: Dihidrocloruro de 5-(6-fluoro-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E46)



- 5 Una solución de 3-[5-(6-fluoro-piridin-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 77, 170 mg, 0,57 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (115 mg, 0,51 mmol) y AcOH (34 mg, 0,57 mmol) en dicloroetano (4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (180 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora más y después se basificó con NaOH 1 N. Se añadió salmuera y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por LC-MS preparativa. La sal trifluoroacetato obtenida de esta manera se pasó sobre un cartucho SCX para dar 18 mg del compuesto del título (rendimiento de 8%).
- 10

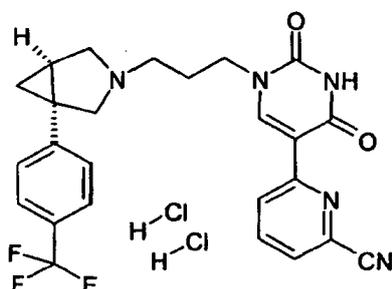
Se disolvió 5-(6-fluoro-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano y se trató con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino.

MS (ES) (m/z): 475,14 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,67 (s, 1 H), 10,71 (s a, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,20 - 8,29 (m, 1 H), 7,99 (dt, 1 H), 7,68 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 4,04 (dd, 1 H), 3,85 - 3,99 (m, 2 H), 3,54 - 3,80 (m, 2 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 3,19 - 3,35 (m, 2 H), 2,22 - 2,37 (m, 1 H), 1,97 - 2,22 (m, 2 H), 1,74 (dd, 1 H), 1,18 (dd, 1 H)

15

Ejemplo 47: Dihidrocloruro de 6-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo (E47)



- 20 Una solución de hidrocloreuro de 6-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 79, 106 mg, 0,42 mmol), (1S,5R)-3-(3-cloro-propil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (133 mg, 0,44 mmol), KI (1 mg) y DIPEA (103 mg, 0,8 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 125°C durante 3 horas en un horno de microondas. Se añadió agua y el producto se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por LC/MS preparativa. La sal trifluoroacetato obtenida de esta manera se pasó sobre un cartucho SCX para producir el compuesto del título.

- 25 Se disolvió 6-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo en dioxano y se trató con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.), para dar 68 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento de 29%)

MS (ES) (m/z): 482,05 [M+H]⁺.

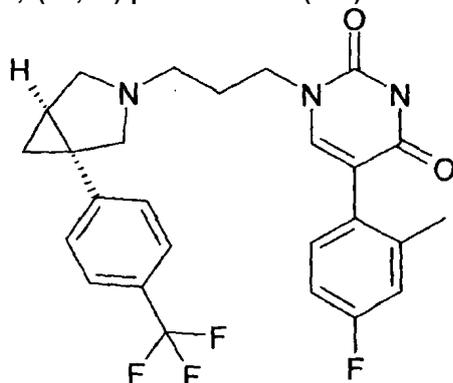
¹H RMN (DMSO-*d*₆: TFA) δ: 1,74 (s, 1 H), 10,64 (s a, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,53 (dd, 1 H), 8,00 - 8,12 (m, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,97 (t, 2 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 2,23 - 2,35 (m, 1 H), 2,04-2,23 (m, 2 H), 1,68 - 1,82 (m, 1 H), 1,13 - 1,23 (m, 1 H)

Ejemplos 48-50

Los siguientes ejemplos (E48-E50) se prepararon usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 25 (etapa a) para las Bases Libres y etapa b) para las sales hidrocioruro) partiendo de ácido 2-fluoro-piridin-3-borónico y el derivado de yodo apropiado (SM).

5

Ejemplos	MP	Datos analíticos ([MH] ⁺ Base Libre, ¹ H RMN)
E48 Base Libre: Dihidrocioruro de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1<i>S</i>,5<i>R</i>)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-pirimidindiona	P85	MS (ES) (m/z): 493 [MH] ⁺ . C ₂₄ H ₂₁ F ₅ N ₄ O ₂ requiere 492,45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,17 - 8,27 (m, 3 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,33 - 7,36 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 3,94 (t, 2 H) 3,26 (dd, 1 H) 3,11 (d, 1 H) 2,56-2,62 (m, 3 H) 2,45-2,51 (m, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 1,78 - 1,83 (m, 1 H) 1,34 - 1,39 (m, 1H) 0,81 - 0,86 (m, 1 H)
Ejemplo 48: Dihidrocioruro 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1<i>S</i>,5<i>R</i>)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-pirimidindiona		MS (ES) (m/z): 493: [MH] ⁺ ; C ₂₄ H ₂₁ F ₅ N ₄ O ₂ requiere 492,45 ¹H RMN (DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11,62 - 11,72 (m, 1 H) 10,40 (s a, 1 H) 8,20 - 8,24 (m, 1 H) 8,03 (s a, 1 H) 7,97 - 8,02 (m, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 3,94 - 4,02 (m, 1 H) 3,83 (t, 2 H) 3,73 - 3,80 (m, 1 H) 3,50 - 3,59 (m, 1 H) 3,44 (t, 1 H) 3,16 - 3,30 (m, 2 H) 2,26 - 2,41 (m, 1 H) 2,01 - 2,15 (m, 2 H) 1,58 - 1,68 (m, 1 H) 1,07 - 1,19 (m, 1 H)
E49 Base Libre: Dihidrocioruro de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1<i>S</i>,5<i>R</i>/1<i>R</i>,5<i>S</i>)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-pirimidindiona	P83	MS (ES) (m/z): 475 [MH] ⁺ ; C ₂₄ H ₂₂ F ₄ N ₄ O ₂ requiere 474,46 ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,35 (s a, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 2 H) 7,68 - 7,73 (m, 1 H) 7,30 - 7,49 (m, 5 H) 3,90 - 3,97 (m, 2 H) 3,34 (d, 1 H) 3,11 (d, 1 H) 2,55 - 2,64 (m, 3 H) 2,49 - 2,56 (m, 1 H) 1,90 - 2,00 (m, 2 H) 1,75 - 1,82 (m, 1 H) 1,37- 1,45 (m, 1 H) 0,81 - 0,89 (m, 1 H)
Ejemplo 49: Dihidrocioruro de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1<i>S</i>,5<i>R</i>/1<i>R</i>,5<i>S</i>)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-pirimidindiona		MS (ES) (m/z): 475 [MH] ⁺ . C ₂₄ H ₂₂ F ₄ N ₄ O ₂ requiere 474,46 ¹H-RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,19 (d, 1 H) 8,01 - 8,12 (m, 1 H) 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 7,50 - 7,73 (m, 4 H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H) 4,09 - 4,23 (m, 1 H) 3,97 (t, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 3,65 (s a, 2 H) 3,39 (s a, 2 H) 2,32 (s a, 1 H) 2,18 (s a, 2 H) 1,29- 1,43 (m, 2 H)
E50 Base Libre: 1-(3-((1<i>S</i>,5<i>R</i>/1<i>R</i>,5<i>S</i>)-1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-pirimidindiona	P81	MS (ES) (m/z): 441 [MH] ⁺ ; C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ O ₂ requiere 440,90 ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,38 (s a, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,25 (d, 2 H) 7,08 (d, 2 H) 3,89 - 3,98 (m, 2 H) 3,28 (d, 1 H) 3,07 (d, 1 H) 2,45 - 2,63 (m, 4 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 1,66 - 1,73 (m, 1 H) 1,31-1,37 (m, 1 H) 0,75 - 0,84 (m, 1 H)

Ejemplo 51: 5-(4-Fluoro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E51)

5 Se disolvió 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40, 75 mg, 0,15 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (4 ml) y agua (0,80 ml). Se añadieron ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico (32 mg, 0,21 mmol) (fuente comercial Aldrich), carbonato sódico (31,5 mg, 0,297 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (13,01 mg, 0,037 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (42,9 mg, 0,037 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas.

10 La reacción se interrumpió con agua (3 ml) y las capas orgánicas se extrajeron con DCM (3 x 4 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en crudo se pasó a través de un cartucho SCX (2g) (eluyendo con metanol, seguido de una solución 2 N de amoníaco en metanol) y después se purificó por cromatografía HPLC preparativa, usando un MDAP Waters FractionLynx Autopurification System™ equipado con una columna Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 μm (Phenomenex®); fase móvil (A: sol. ac. 10 mM de NH₄HCO₃, pH = 10; B: CH₃CN), caudal = 17 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 15 210-350 nm; gradiente de 35% de (B) a 40% de (B) en 1 min, de 40% de (B) a 70% de (B) en 7 min, de 70% de (B) a 100% de (B) en 1 min, 100% de (B) durante 1,5 min). Después de la evaporación del disolvente, el compuesto recuperado (23 mg, 0,047 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y se trató con HCl (0,041 ml de una solución 1,25 M en metanol, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La evaporación del disolvente y la tritución con éter dietílico (2 x 3 ml) dio la sal hidrocioruro del compuesto del título. Después, el 20 compuesto del título se recuperó (13 mg, 0,027 mmol, al 6%) después de pasarlo a través de un cartucho SCX (2 g) (eluyendo con metanol seguido de una solución 2 N de amoníaco en metanol).

MS (ES) (m/z): 488 [MH⁺]. C₂₆H₂₅F₄N₃O₂ requiere 488,5

1H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,15 (s a, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 3 H) 7,11 (dd, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 6,93 (td, 1 H) 3,87 (t, 2 H) 3,31 (d, 1 H) 3,07 (d, 1 H) 2,56 - 2,64 (m, 3 H) 2,45 - 2,54 (m, 1 H) 2,26 - 2,29 (m, 3 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 1,75 - 1,83 (m, 1 H) 1,33 - 1,41 (m, 1 H) 0,80 - 0,89 (m, 1 H)

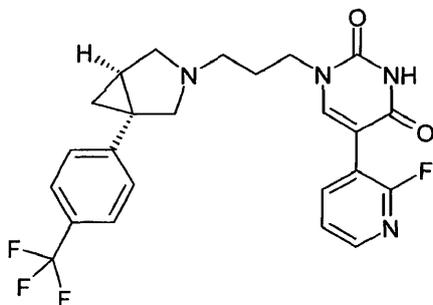
Ejemplos 52-55

25 Los siguientes ejemplos (E52-E55) se prepararon usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en (Ejemplo 51) partiendo del ácido borónico apropiado y 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40). Todos los ácidos borónicos usados están disponibles en el mercado (de Aldrich o Alfa Aesar)

Ejemplos	Datos analíticos ([MH] ⁺ , 1H-RMN)
Ejemplo 52: 5-[2-(1-metiletil)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona	MS (ES) (m/z): 498 [MH ⁺]. C ₂₈ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ requiere 497,56 1H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,16 (s a, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 7,20 (d, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,08 - 7,12 (m, 1 H) 3,88 (t, 2 H) 3,27 - 3,37 (m, 1 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 2,83 - 2,96 (m, 1 H) 2,40 - 2,67 (m, 4 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 1,71 - 1,84 (m, 1 H) 1,34 - 1,44 (m, 1 H) 1,12-1,29 (m, 6H) 0,76-0,90(m, 1 H)

Ejemplos	Datos analíticos ([MH] ⁺ , 1H-RMN)
Ejemplo 53: 5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona	MS (ES) (m/z): 504 [MH] ⁺ . C ₂₆ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ requiere 503,95 1H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,20 (s a, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 4 H) 7,08 (d, 1 H) 3,88 (td, 2 H) 3,31 (d, 1 H) 3,08 (d, 1 H) 2,55 - 2,66 (m, 3 H) 2,48 - 2,54 (m, 1 H) 2,20 - 2,30 (m, 3 H) 1,89 - 1,99 (m, 3 H) 1,75 - 1,82 (m, 1 H) 1,33 - 1,39 (m, 1 H) 0,81 - 0,89 (m, 1 H)
Ejemplo 54: 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona	MS (ES) (m/z): 524 [MH] ⁺ . C ₂₆ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₂ requiere 523,47 1H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,18 (s a, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 3 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,15 - 7,26 (m, 3 H) 3,88 (t, 2 H) 3,24 - 3,34 (m, 1 H) 3,03 - 3,10 (m, 1 H) 2,53 - 2,64 (m, 3 H) 2,45 - 2,53 (m, 1 H) 1,87-1,99 (m, 2 H) 1,72-1,81 (m, 1 H) 1,34-1,42 (m, 1 H) 0,77 - 0,87 (m, 1 H)
Ejemplo 55 5-[2-((trifluorometil)oxi)fenil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona	MS (ES) (m/z): 540 [MH] ⁺ . C ₂₆ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₃ requiere 539,47 1H-RMN (CDCl₃) δ ppm 8,19 (s a, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,48 (dd, 1 H) 7,40 (dd, 4 H) 7,20 (d, 2 H) 3,90 (t, 2 H) 3,31 (d, 1 H) 3,08 (d, 1 H) 2,59 (d, 3 H) 2,49 (d, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 1,74 - 1,82 (m, 1 H) 1,36 - 1,44 (m, 1 H) 0,80 - 0,88 (m, 1 H)

Ejemplo 56: 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E56)



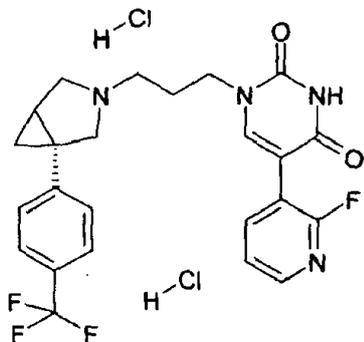
- 5 A una solución de 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep. 89, 133 mg, 0,430 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadió una solución 2 M de ácido clorhídrico (0,5 ml, 1,000 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. Los volátiles se sometieron a evaporación rotatoria (baño de refrigeración), el residuo se recogió con trietilamina (0,240 ml, 1,720 mmol) y 4 ml de THF y la suspensión se evaporó de nuevo a sequedad. El material bruto obtenido se usó
- 10 directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se diluyó con acetonitrilo (4,00 ml) y a la mezcla se le añadió ácido acético (0,025 ml, 0,430 mmol) seguido de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 98 mg, 0,430 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 20 minutos, después la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (137 mg, 0,645 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, dejando que alcanzara gradualmente la
- 15 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para dar el material en bruto en forma de un aceite espeso de color amarillo (300 mg) que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂, eluyendo con AcOEt/NH₄OH de 100/0 a 96/4 (TLC R_f = 0,35 AcOEt/NH₄OH/96/4). La evaporación del disolvente produjo el compuesto del título (190 mg) en forma de una espuma blanca.

MS (ES) (m/z): 475,1 [M+H]⁺.

1H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8,69 (s, 1 H), 8,20 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,20 (d, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,34 (d, 1 H), 3,10 (d, 1 H), 2,59 (m, 3 H), 2,49 (dd, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,79 (m, 1H), 1,43 (t, 1

H), 0,87 (dd, 1 H).

Ejemplo 57: Dihidrocloruro de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E57)



- 5 Se dividieron 2,0 g de 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)-propil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 40) en 10 lotes de 200 mg de 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona cada uno.

- 10 Para cada lote de 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (200 mg, 0,396 mmol) se disolvieron ácido (2-fluoro-3-piridinil)borónico (335 mg, 2,375 mmol) y fluoruro potásico (207 mg, 3,56 mmol) en MeOH desgasificado (5 ml). Después, a cada lote se le añadió acetato de paladio (II) (25 mg, 12,5% en peso) y la mezcla se sometió a irradiación con microondas durante 15 minutos a 100°C. Las mezclas de reacción se sometieron de nuevo a irradiación con microondas (5 minutos a 100°C).

Después, todos los lotes se filtraron sobre una capa de Celite y se combinaron en un único lote.

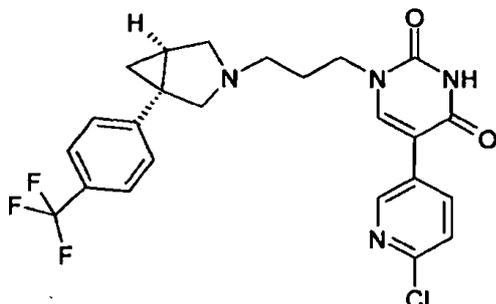
- 15 El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera, se filtró para retirar la emulsión y se separó. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó con un cartucho SCX, proporcionando 1,6 g de una espuma amarilla que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc con 0,25% de NH₄OH), proporcionando 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (712 mg, 1,501 mmol, rendimiento de 37,9%) en forma de un polvo blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,20 (m, 3 H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,34 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 0,87 (m, 1H)

- 20 Este último se disolvió en 1,4-dioxano y a la solución se le añadieron 2,2 equiv. (825 μl) de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano. El disolvente se eliminó a presión reducida, dando un polvo naranja que después se trituró con Et₂O y se filtró. La sal se purificó adicionalmente disolviéndola en MeOH y convirtiéndola de nuevo en la base libre con un cartucho SCX. El sólido blanco obtenido de esta manera se disolvió en Et₂O y se añadieron gota a gota 1,4-dioxano y 2,2 equiv. de HCl (solución 1 N en Et₂O; 3,3 ml). La solución se filtró, proporcionando 629,6 mg del compuesto del título (rendimiento de 29%) en forma de un polvo blanco.
- 25

MS (ES) (m/z): 475 [M+H]⁺.

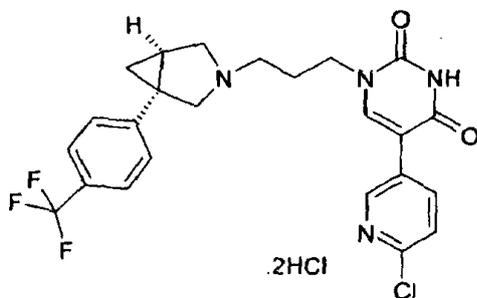
¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,21 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,70 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,83 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,62 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,30 (m, 2H), 2,29 (m, 1 H), 2,10 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,14 (m, 1 H) [α]_D²⁴ -51,11 (c= 1, MeOH)

Ejemplo 58: 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E58).

5 Una solución de 3-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 93, 0,82 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 186 mg, 0,82 mmol) y AcOH (58 μ l) en dicloroetano-MeOH (10-0,1, 8 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (182 mg, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante una hora más y después se basificó con NaOH 1 N. Se añadió salmuera y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se agitó durante una noche en presencia de PS-isocianato. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El material
10 bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98:2:0,2) para dar 140 mg del compuesto del título (rendimiento de 34%).

MS (ES) (m/z): 491,17 [M+H]⁺.

¹H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ : 11,67 (s, 1 H), 9,72 (s a, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 4,01 - 4,25 (m, 1 H), 3,86 (t, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,66 (dd, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 1 H), 3,19 - 3,44 (m, 2 H), 2,22 - 2,41 (m, 1 H), 1,90 - 2,22 (m, 2 H), 1,39 (dd, 1 H), 1,24 (dd, 1 H).

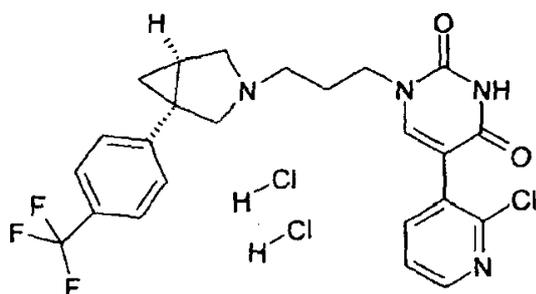
Ejemplo 59: Dihidrocloruro de 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E59)

15 Se suspendió 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E58, 31 mg, 0,06 mmol) en 1 ml de dioxano y se añadió HCl 4 M en solución de dioxano (31 μ l, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después el disolvente se retiró al vacío para dar 33 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (rendimiento de 94%).

MS (ES) (m/z): 491,17 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 11,66 (s, 1 H), 10,34 (s a, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,10 (dd, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 4,06 (dd, 1 H), 3,87 (t, 2 H), 3,39 - 3,79 (m, 5 H), 2,22 - 2,37 (m, 1 H), 1,99 - 2,22 (m, 2 H), 1,66 (dd, 1 H), 1,06 - 1,32 (m, 1 H).

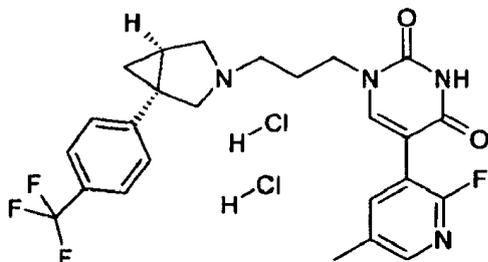
20

Ejemplo 60: Dihidrocloruro de 5-(2-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E60)

- 5 Una solución de 3-[5-(2-cloro-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 97, 128 mg, 0,46 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 104 mg, 0,46 mmol) y AcOH (32 μ l) en dicloroetano-MeOH (10-01, 4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (102 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora más y después se basificó con NaOH 1 N. El producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98:2:0,2) para dar 77 mg de la base libre del compuesto del título (rendimiento de 34%).
- 10 Se disolvió 5-(2-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano (1 ml) y se trató con HCl 4 N en solución de dioxano (78 μ l 0,31 mmol) para dar 86 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (rendimiento de 98%).

MS (ES) (m/z): 491,10 [M+H]⁺.

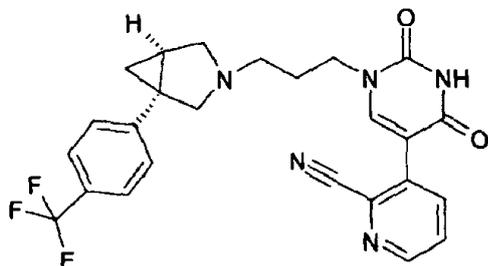
¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 11,63 (s, 1 H), 10,71 (s a, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 4,06 (dd, 1 H), 3,84 (t, 2 H), 3,73 (dd, 1 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 3,10 - 3,31 (m, 2 H), 2,24-2,35 (m, 1 H), 2,02 - 2,22 (m, 2 H), 1,77 (dd, 1 H), 1,19 (dd, 1 H).

Ejemplo 61: Dihidrocloruro de 5-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E61).

- 15 Una solución de 3-[5-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 101, 150 mg, 0,54 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 104 mg, 0,46 mmol) y AcOH (32 mg) en dicloroetano (3 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (172 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante una hora y después se basificó con NaOH 2 N. El producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 150 mg de un aceite incoloro. El material bruto se purificó por LC-MS preparativa. La sal trifluoroacetato obtenida de esta manera se pasó sobre un cartucho SCX para dar 48 mg del compuesto del título (rendimiento de 19%).
- 20 Se disolvió 5-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano (1 ml) y se trató con HCl 4 N en solución de dioxano (2 equiv.), para dar 59 mg del compuesto del título.

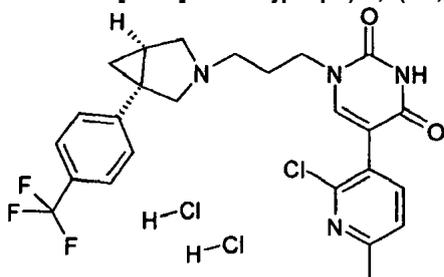
MS (ES) (m/z): 489,22 [M+H]⁺.

¹H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ : 11,62 (s, 1 H), 10,84 (s a, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,84 (t, 2 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 1 H), 3,17 - 3,34 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,22 - 2,30 (m, 1 H), 2,04 - 2,22 (m, 2 H), 1,80 (dd, 1 H), 1,18 (dd, 1 H)

Ejemplo 62: 3-[2,4-dioxo-1-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo (E62).

5 Una solución de 3-[2,4-dioxo-1-(3-oxo-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piridin-2-carbonitrilo (Prep. 105, 130 mg, 0,48 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 87 mg, 0,38 mmol) y AcOH (29 mg, 0,48 mmol) en dicloroetano (3 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (153 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante una hora y después se basificó con NaOH 1 N. El producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 180 mg de un aceite. El material bruto se disolvió en DCM y se trató con PS-isocianato (250 mg) a temperatura ambiente durante una noche, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (95-5-05) para dar 40 mg de un aceite que se purificó adicionalmente por LC-MS preparativa. La sal trifluoroacetato obtenida de esta manera se pasó sobre un cartucho SCX para dar 13 mg del compuesto del título (rendimiento de 7%).

MS (ES) (m/z): 482,2 [M+H]⁺.

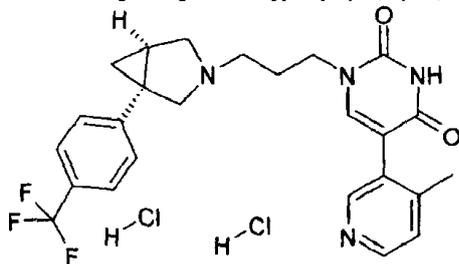
15 Ejemplo 63: Dihidrocloruro de 5-(2-cloro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E63).

20 Una solución de 3-[5-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 109, 78 mg, 0,26 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 60 mg, 0,26 mmol) y AcOH (19 µl) en dicloroetano (4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (58 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas más y después se basificó con NaOH 1 N. El producto se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se agitó durante una noche en presencia de PS-isocianato. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98:2:0,2) y después se pasó sobre un cartucho SCX para dar 20 mg de la base libre del compuesto del título (rendimiento de 15%).

25 Se trató 5-(2-cloro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con HCl 4 N en solución de dioxano (2 equiv.) para dar 22 mg del compuesto del título.

MS (ES) (m/z): 505,18 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,59 (s, 1 H), 10,55 (s a, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,63 - 7,78 (m, 3 H), 7,50 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 4,07 (dd, 1 H), 3,83 (t, 2 H), 3,73 (dd, 1 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,14 - 3,33 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,23 - 2,35 (m, 1 H), 2,12 (quintuplete, 2 H), 1,72 (dd, 1 H), 1,19 (dd, 1 H)

Ejemplo 64: Dihidrocloruro de 5-(4-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E64).

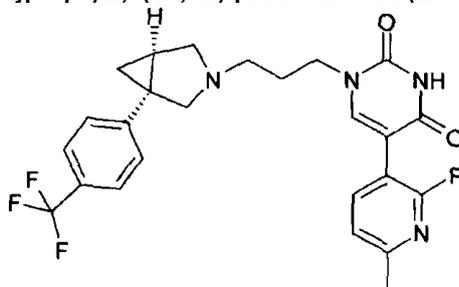
5 Una solución de 3-[5-(4-metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 113, 84 mg, 0,32 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 74 mg, 0,32 mmol) y AcOH (23 μ l) en dicloroetano (4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (72 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se basificó con NaOH 1 N. El producto se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se agitó durante 5 horas en presencia de PS-isocianato. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98:2:0,2) para dar 41 mg de la base libre del compuesto del título (rendimiento de 27%).

Se suspendió 5-(4-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en dioxano (2 ml) y se trató con HCl 4 N en solución de dioxano (2 equiv.) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

MS (ES) (m/z): 471,22 [M+H]⁺.

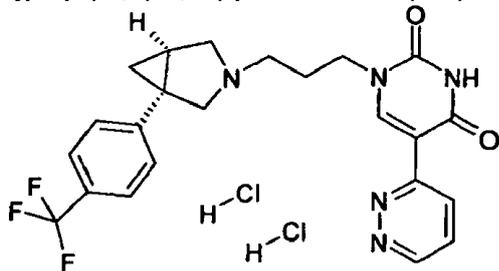
1H-RMN (DMSO-d₆) δ : 11,57 (s, 1 H), 10,67 (s a, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 4,06 (dd, 1 H), 3,84 (t, 2 H), 3,73 (dd, 1 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,38 - 3,56 (m, 3 H), 2,26 - 2,35 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,02 - 2,20 (m, 2 H), 1,76 (dd, 1 H), 1,19 (dd, 1 H)

15 **Ejemplo 65: 5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E65)**



20 Una solución de 3-[5-(2-fluoro-6-metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propionaldehído (Prep. 117, 0,46 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 104 mg, 0,46 mmol) y AcOH (32 μ l) en dicloroetano-MeOH (10-0,5, 4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (102 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante una hora y después se basificó con NaOH 1 N. El producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se agitó durante una noche en presencia de PS-isocianato (300 mg). La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) y después con un cartucho SCX para dar 90 mg del compuesto del título (rendimiento de 40%).

MS (ES) (m/z): 489,19 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: Dihidrocloruro de 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E66).

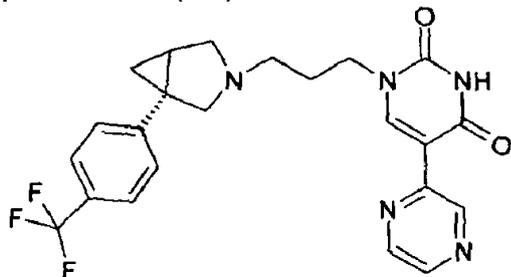
5 Una solución de hidroclicuro de 3-(2,4-dioxo-5-piridazin-3-il-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep. 123, 100 mg, 0,35 mmol), (1S,SR)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 80 mg, 0,35 mmol) y AcOH (21 mg, 0,35 mmol) en dicloroetano-MeOH (1-1, 4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (83 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante una hora más y después se basificó con NaOH 1 N. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se agitó durante 72 horas en presencia de PS-isocianato (300 mg). La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El material bruto se trituró con éter dietílico para dar 20 mg la base libre del compuesto del título (rendimiento de 12%).

10 Se disolvió 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona en MeOH y se trató con HCl 4 N en solución de dioxano (2 equiv.). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para producir 31 mg del compuesto del título.

MS (ES) (m/z): 458,16 [M+H]⁺.

1H-RMN (DMSO-d₆, TFA) δ: 11,87 (s, 1 H), 11,29 (s a, 1 H), 9,72 (dd, 1 H), 9,32 (dd, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,38 (dd, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 2 H), 7,45 - 7,56 (m, 2 H), 3,95 (t, 2 H), 3,43 - 3,76 (m, 4 H), 3,19 - 3,35 (m, 2 H), 2,15 - 2,32 (m, 3 H), 1,96 (dd, 1 H), 1,16 (dd, 1 H).

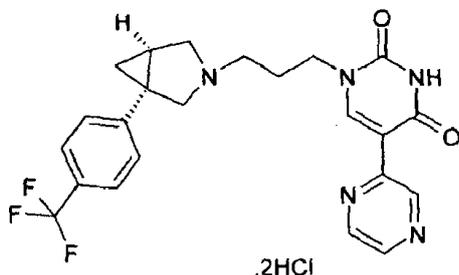
15

Ejemplo 67: 5-(2-pirazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E67)

20 Una solución de 3-(2,4-dioxo-5-pirazin-2-il-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep. 127, 0,38 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 86 mg, 0,38 mmol) y AcOH (26 μl) en dicloroetano-MeOH (10-0,5, 4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones NaBH(AcO)₃ (84 mg, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante una hora más y después se basificó con NaOH 1 N. El producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se agitó durante una noche en presencia de PS-isocianato. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM-MeOH-NH₄OH (98-2-0,2) para dar 78 mg del compuesto del título (rendimiento de 45%).

25

MS (ES) (m/z): 458,17 [M+H]⁺.

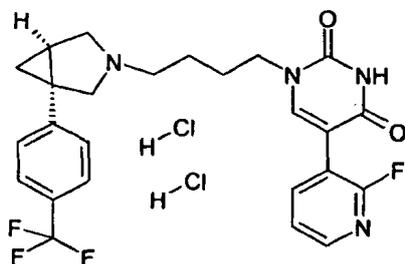
Ejemplo 68: Dihidrocloruro de 5-(2-pirazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E68)

- 5 Se disolvió 5-(2-pirazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E67, 78 mg, 0,17 mmol) en 2 ml de dioxano y después se añadió HCl 4 N en solución de dioxano (85 µl, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo para dar 81,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento de 90%).

MS (ES) (m/z): 458,17 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-d₆: TFA) δ: 11,75 (s, 1 H), 10,74 (s a, 1 H), 9,40 (d, 1 H), 8,64 (dd, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 3,95 (t, 2 H), 3,71 (dd, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 1 H), 3,18 - 3,37 (m, 2 H), 2,23 - 2,29 (m, 1 H), 2,06 - 2,23 (m, 2 H), 1,76 (dd, 1 H), 1,18 (dd, 1 H)

10 **Ejemplo 69: Dihidrocloruro de 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E69)**



- 15 Una solución de 1-(4-cloro-butil)-5-(2-fluoro-piridin-3-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep. 131, 185 mg, 0,62 mmol), (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (Prep. 4, 141 mg, 0,62 mmol) y DIPEA (241 mg, 1,87 mmol) en EtOH absoluto (4 ml) se calentó a 130°C durante 4,5 horas en un horno de microondas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM-MeOH-NH₄OH (95-5-0,5) para dar 140 mg de un compuesto que se purificó adicionalmente por LC-MS preparativa. La sal trifluoroacetato obtenida se pasó sobre un cartucho SCX para dar 40 mg del compuesto del título (rendimiento de 13%) en forma de una base libre.

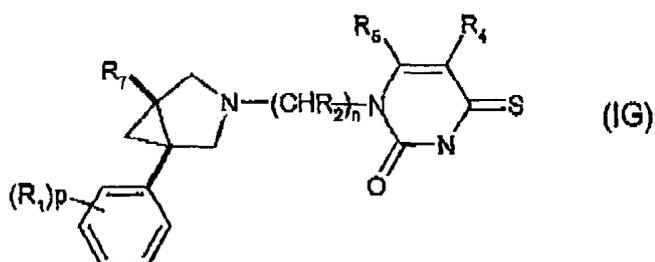
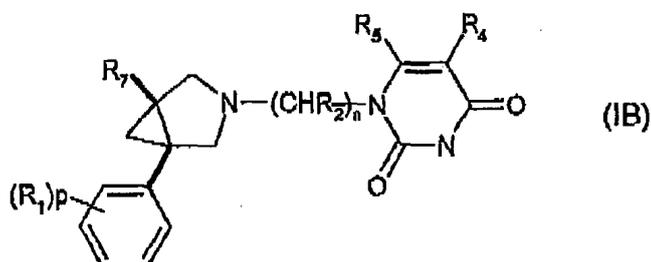
- 20 Se trató 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(4-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona con HCl 4 N en dioxano (2 equiv.). Después de la evaporación del disolvente y la trituración con éter dietílico, se obtuvieron 41 mg del compuesto del título en forma de un polvo blanco. (rendimiento de 89%)

MS (ES) (m/z): 489,22 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 11,61 (s, 1 H), 10,55 (s a, 1 H), 8,21 (ddd, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,02 (ddd, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,40 (ddd, 1 H), 4,04 (dd, 1 H), 3,77 (t, 2 H), 3,71 (dd, 1 H), 3,63 (dd, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,09 - 3,33 (m, 2 H), 2,20 - 2,36 (m, 1 H), 1,50 - 1,96 (m, 5 H), 1,20 (dd, 1 H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IB) o (IG)



5 en donde

n es 3 o 4;

p es 1;

R₁ es trifluorometilo;

R₂ es hidrógeno;

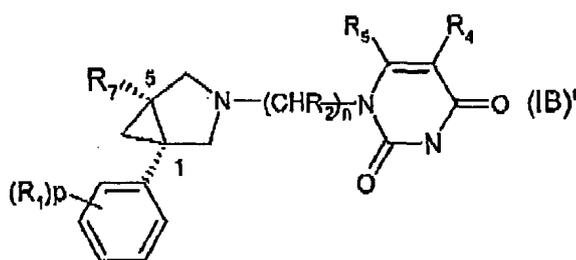
10 R₄ es fenilo o un grupo heteroarilo de 5,6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y SF₅; y R₄ es fenilo para un compuesto de fórmula (IG);

R₅ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno;

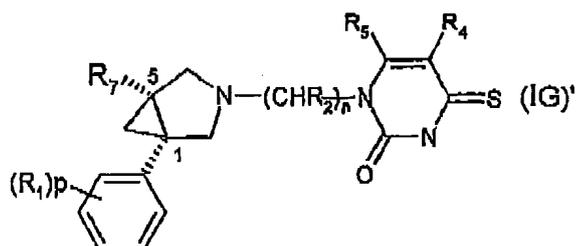
15 o sales del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IB)',



en donde R₁, R₂, R₄, R₅, R₇, n, p son como se han definido en la reivindicación 1; o sales del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IG)',



20

en donde R₁, R₂, R₅, R₇, n, p son como se han definido en la reivindicación 1; o sales del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I)', de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 5-fenil-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(1-pirrolidinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
10 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
15 5-(2-fluorofenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
6-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
20 5-(2-metil-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
25 5-(3-piridazinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(2-metil-4-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
30 5-(2-metil-3-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
35 5-(2-metilfenil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(6-metil-2-piridinil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2,6-difluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
40 5-(2-fluoro-6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-fluoro-2-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
45 5-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
1-(3-((1R,5R)-1-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-propil)-5-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-
2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
5-(5-fluoro-6-metil-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(6-metil-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
50 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
55 6-(5-cloro-2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(3-fluoro-4-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
5-(2-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
60 5-(6-fluoro-2-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]he-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-
pirimidindiona;
6-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-
pirimidinil]-2-piridincarbonitrilo;
65 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-
2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

- 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 1-{3-[(1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil}-5-(2-fluoro-3-piridinil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-[2-(1-metiletil)fenil]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 10 5-(4-cloro-2-metilfenil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-{2-[(trifluorometil)oxil]fenil}-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 15 5-(2-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-5-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 20 5-(2-cloro-8-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(6-cloro-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 25 3-[2,4-dioxo-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-piridinil]-2-piridincarbonitrilo;
 5-(4-metil-3-piridinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 30 5-(2-pirazinil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
 5-(2-fluoro-3-piridinil)-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;

y sales de los mismos.

5. Un compuesto, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 35 6. Un compuesto, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de psicosis o de una afección psicótica, del abuso de sustancias o de la eyaculación precoz.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40