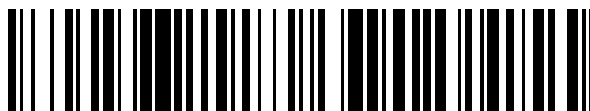


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 651**

51 Int. Cl.:

C07D 249/10 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10798419 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2516406**

54 Título: **Agonistas de MGLU2**

30 Prioridad:

17.02.2010 US 305239 P
21.12.2009 EP 09382290

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2013

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

MONN, JAMES, ALLEN;
PRIETO, LOURDES;
TABOADA MARTINEZ, LORENA;
MONTERO SALGADO, CARLOS y
SHAW, BRUCE WILLIAM

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 651 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

Agonistas de MGLU2

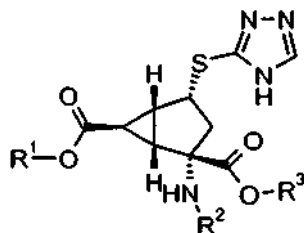
La presente invención se refiere a compuestos agonistas de mGlu2, a profármacos particulares de los mismos, y a sus sales y solvatos y, más específicamente, a nuevos compuestos de biciclo[3.1.0]hexano sustituido en 4, a profármacos particulares de los mismos, y a sus sales y solvatos, así como a composiciones farmacéuticas y a usos terapéuticos de dichos compuestos, profármacos particulares, y a sus sales y solvatos.

L-Glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central y se menciona como un aminoácido excitatorio. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) son receptores acoplados a proteínas G que modulan la excitabilidad neuronal. El tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos se ha relacionado con la activación selectiva de receptores de aminoácidos excitatorios mGlu. Diversos estudios apoyan la activación del receptor mGlu del Grupo II (que incluye mGlu2 y/o mGlu3) para el tratamiento de la esquizofrenia. Más particularmente, datos recientes demuestran que un agonista del receptor de mGlu2/3 tiene propiedades antipsicóticas y puede proporcionar una nueva alternativa para el tratamiento de la esquizofrenia. Estudios demuestran que la actividad antipsicótica de agonistas de mGlu2/3 está mediada por mGlu2. Estudios también demuestran que agonistas de mGlu2 tienen propiedades ansiolíticas, antidepresivas y neuroprotectoras. Por lo tanto, los agonistas de mGlu2 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, tales como trastorno bipolar, también conocido como trastorno maniaco depresivo, esquizofrenia, depresión, y trastorno por ansiedad generalizada.

El documento WO9717952 desvela determinados compuestos de biciclo[3.1.0]hexano sustituidos en 4 de los que se afirma que son antagonistas o agonistas de receptores metabotrópicos de glutamato. El documento WO03104217 desvela compuestos de biciclo[3.1.0]hexano y heterobiciclo[3.1.0]hexano de los que se afirma que son formas profármaco de compuestos agonistas del receptor mGluR2.

El exceso de tono glutamatérgico se ha implicado en muchos estados de enfermedad del sistema nervioso central; sin embargo, en la práctica clínica se carece de agentes eficaces para corregir dichos estados patofisiológicos. En particular, aún no se ha alcanzado aplicación clínica debido a una falta de agonistas de mGlu2 con propiedades apropiadas de tipo farmacológico. Por lo tanto, aún existe una necesidad de agonistas de mGlu2 potentes, eficaces. La presente invención proporciona nuevos biciclo[3.1.0]hexanos sustituidos en 4, que incluyen profármacos particulares de los mismos que proporcionan un aumento de biodisponibilidad adecuada para el desarrollo clínico, que son agonistas de mGlu2 potentes y eficaces. Dichos compuestos nuevos de la presente invención podrían abordar la necesidad de tratamientos potentes, eficaces de trastornos psiquiátricos tales como trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión, y trastorno por ansiedad generalizada.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula



en la que

- R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno, y R³ es hidrógeno;
- R¹ es hidrógeno, R² es (2S)-2-aminopropanoilo, y R³ es hidrógeno;
- R¹ es hidrógeno, R² es (2S)-2-amino-4-metilsulfanil-butanoilo, y R³ es hidrógeno;
- R¹ es hidrógeno, R² es (2S)-2-amino-4-metil-pentanoilo, y R³ es hidrógeno;
- R¹ es hidrógeno, R² es 2-aminoacetilo, y R³ es hidrógeno;
- R¹ es bencilo, R² es hidrógeno, y R³ es bencilo; o
- R¹ es (2-fluorofenil) metilo, R² es hidrógeno, y R³ es (2-fluorofenil) metilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato de la sal.

La presente invención proporciona ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-amino-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como una realización en particular, la presente invención proporciona ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-amino-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

La presente invención proporciona ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-[(2S)-2-aminopropanoilo] amino-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como una realización en particular, la presente invención proporciona clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-aminopropanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

La presente invención proporciona ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Como una realización en particular, la presente invención proporciona clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

La presente invención proporciona ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Como una realización en particular, la presente invención proporciona clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

La presente invención proporciona ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[(2-aminoacetil) amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como una realización en particular, la presente invención proporciona clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[(2-aminoacetil) amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

- 15 La presente invención proporciona (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como una realización en particular, la presente invención proporciona (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo.

- 20 La presente invención proporciona (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil)metilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como una realización en particular, la presente invención proporciona clorhidrato del (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo].

La presente invención proporciona ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2-amino-1-oxopropil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-, monohidrato.

- 25 La presente invención proporciona ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2-amino-1-oxopropil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-, monohidrato en forma cristalina.

La presente invención proporciona ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2-amino-1-oxopropil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-, monohidrato en la forma cristalina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en $2\theta \pm 0,2$ iguales a 18,61 y 21,07.

- 30 La presente invención también proporciona ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2-amino-1-oxopropil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-, monohidrato en la forma cristalina caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $2\theta \pm 0,2$ a 18,61 en combinación con uno o más de los picos seleccionados entre el grupo que consiste en 21,07, 15,34, 14,74, y 19,20.

- 35 Compuestos de la presente invención son ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-aminopropanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[(2-aminoacetil) amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo, y/o (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-aminopropanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[(2-aminoacetil) amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

metilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2-amino-1-oxopropil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-, monohidrato, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-aminopropanoil]amino]-4-(*1H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[(2-aminoacetil)amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2-amino-1-oxopropil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-, monohidrato, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención proporciona el uso de ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil) biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*- 2-aminopropanoil] amino]-4-(*1H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil]amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil) biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[(2-aminoacetil)amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo [3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2- fluorofenil) metilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2-amino-1-oxo- propil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-, monohidrato, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.

35 La presente invención proporciona ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil) biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-aminopropanoil]amino]-4-(*1H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil]amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil) biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[(2-aminoacetil)amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo [3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2- amino-1-oxo- propil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-, monohidrato, para su uso en terapia. La presente invención también proporciona ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil) biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*- 2-aminopropanoil] amino]-4-(*1H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil]amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil) biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-[(2-aminoacetil)amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo [3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-2-amino-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[*(2S)*-2-amino-1-oxo- propil] amino]-4-(*4H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (*1R,2S,4R,5R,6R*)-, monohidrato, para su uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico.

60 Además, la presente invención proporciona realizaciones preferentes de los procedimientos y usos tal como se describen en el presente documento, en los que el trastorno psiquiátrico se selecciona entre el grupo que consiste en trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión, y trastorno por ansiedad generalizada.

Tal como se ha usado anteriormente, y a lo largo de toda la descripción de la invención, se entenderá que los

siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, tendrán los siguientes significados:

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención.

5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un sulfato de la sal, de la presente invención o composición farmacéutica que contiene un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato de la sal, de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de o el efecto terapéutico deseado en un tejido, sistema, animal, mamífero o ser humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

10 Por los términos "tratamiento," "tratar," "que trata," y similares, se quiere significar que incluyen ralentización o reversión de la progresión de un trastorno. Estos términos también incluyen aliviar, mejorar, atenuar, eliminar, o reducir uno o más síntomas de un trastorno o afección, incluso si el trastorno o afección no está realmente eliminado e incluso si la progresión del trastorno o afección no está ralentizada o revertida en sí misma.

15 Según la nomenclatura convencional usado a lo largo de toda la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente metilsulfonilo es equivalente a $\text{CH}_3\text{-SO}_2$.

20 Los compuestos de la presente invención son capaces de reaccionar, por ejemplo, con un número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición ácida o sales de adición básica farmacéuticamente aceptables. Dichas sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación son bien conocidas en la técnica. Véase, *por ejemplo*, P. Stahl, y col., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHAWiley- VCH, 2002); S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts, "Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, N° 1, enero de 1977.

25 Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas usando uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables y se administra mediante una diversidad de vías. Preferentemente, dichas composiciones son para administración oral o intravenosa. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, y col., eds., 21ª ed., Mack Publishing Co., 2005).

30 El compuesto o compuestos de la presente invención administrados realmente los determinará un médico en las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados de la presente invención, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente. Las dosificaciones al día normalmente están dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg. En algunos casos, los niveles de de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo que se ha mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, entras que en otros
35 casos se pueden usar cantidades aún más elevadas.

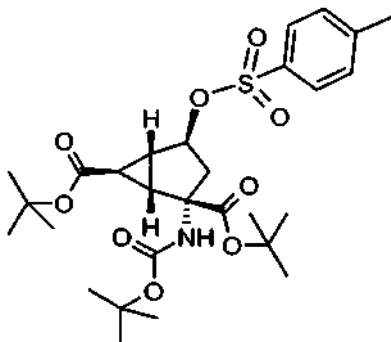
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica, así como los que se describen en las Preparaciones y Ejemplos que siguen a continuación. Las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas que se describen se pueden combinar de diferentes maneras para preparar los compuestos de la presente invención.

40 Los sustituyentes, a menos que se indique de otro modo, son como se han definido anteriormente. Los reactivos y los materiales de partida generalmente están disponibles fácilmente para un experto en la materia. Otros se puede preparar mediante técnicas convencionales de química orgánica y heterocíclica, técnicas que son análogas a las de las síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares y los procedimientos que se describen en las Preparaciones y Ejemplos que siguen a continuación incluyendo cualquier procedimiento nuevo. La nomenclatura de
45 las siguientes Preparaciones y Ejemplos 1 a través de 7 se realiza usando Symyx Draw 3.1. La nomenclatura del Ejemplo 8 se realiza usando el nombre del CAS de ACD Labs.

50 Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se indican: "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta presión; "LC" se refiere a cromatografía líquida; "MS" se refiere a espectroscopía de masas; "RMN" se refiere a resonancia magnética nuclear; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "EDTA" se refiere a ácido etilendiamintetraacético; "PBS" se refiere a solución salina tamponada con fosfato; "PCR" se refiere a reacción en cadena de la polimerasa; "SCX" se refiere a intercambio catiónico fuerte; y "HLB" se refiere a equilibrio hidrofílico-lipofílico.

Preparación 1

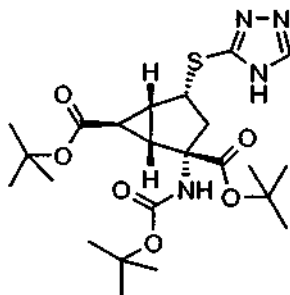
(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-4-(*p*-tolilsulfoniloxi)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *diterc*-butilo



- 5 Cargar un matraz de fondo redondo de 2 bocas matraz de fondo redondo de 2 bocas en atmósfera de nitrógeno con (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-biciclo [3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *diterc*-butilo (20,7 g, 0,5 mol, véase el documento WO03/104217/A2 para detalles de la síntesis), 4-dimetilaminopiridina (10,4 g, 0,85 mol), trietilamina (6,98 ml, 0,5 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (10,6 g, 0,55 mol) en diclorometano (200 ml), y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Añadir una solución 1 N de hidrógeno sulfato potásico (200 ml), agua (100 ml) y extraer la fase orgánica. Lavar con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y evaporar a sequedad. Añadir tetrahidrofurano (30 ml) y a continuación heptanos (90 ml). Calentar la mezcla a 60 °C y añadir lentamente más heptanos (200 ml). Enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Filtrar el sólido y secar al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24,6 g, 87 %). MS (m/z): 590 (M+23).

15 Preparación 2

(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *diterc*-butilo



Procedimiento 1:

- 20 Cargar en atmósfera de nitrógeno un matraz de fondo redondo con (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(*p*-tolilsulfoniloxi)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de *diterc*-butilo (462 g, 813,8 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (88,2 g, 854,5 mmol), carbonato potásico (123,7 g, 895,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,3 l) y agitar la mezcla a 80 °C durante 2 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y a continuación añadir metil-*t*-butil éter (2,3 l) y agua (4,6 l). Observar la evolución del gas después de la adición lenta de hidrógeno sulfato potásico 1 M (1,85 l). Extraer la mezcla con metil-*t*-butil éter (2,3 l) y descartar la fase acuosa. Lavar sucesivamente con agua (2,5 l) y salmuera (2 l) y descartar las fases acuosas. Concentrar a sequedad para dar un sólido (440 g). Purificar por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: hexano (20:80 a 70:30) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (305,6 g, 76 %). MS (m/z) : 497 (M+1).

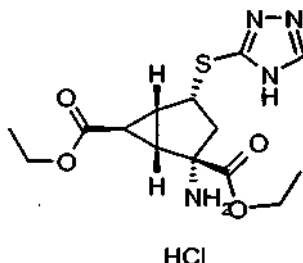
Procedimiento 2:

- 30 Disolver (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(*p*-tolilsulfoniloxi)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de *diterc*-butilo (1,31 g, 2,31 mmol) y 1*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (0,31 g, 3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7 ml), y a continuación añadir carbonato potásico (639 mg, 4,62 mmol) y agitar la mezcla durante una noche a 80 °C. Concentrar a sequedad, volver a disolver en acetato de etilo, y lavar con una solución de ácido cítrico al 10 % y salmuera al 10 %. Secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar a sequedad. Purificar por cromatografía ultrarrápida

eluyendo con acetato de etilo: hexano (10:90 a 80:20) para producir el compuesto del título (830 mg, 72 %). MS (m/z) : 497 (M+1).

Preparación 3

5 Clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo.



Procedimiento 1:

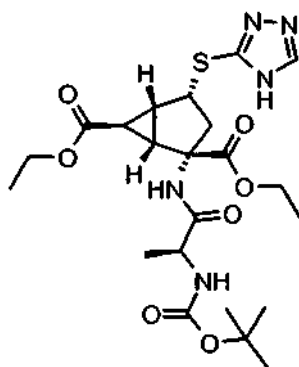
10 Cargar un matraz de fondo redondo con (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de *di**tert*-butilo (305,6 g, 0,61 mol) y etanol (1,53 l). Añadir lentamente cloruro de tionilo (179,3 ml, 2,46 mol) (reacción exotérmica a 45 °C) y agitar la mezcla a 80 °C durante una noche. Retirar el disolvente al vacío para dar una espuma de color blanco. Añadir metil-*t*-butil éter (2,5 l) y retirar el disolvente al vacío. Añadir metil-*t*-butil éter (2,5 l) y agitar durante una noche. Filtrar el sólido y lavar con metil-*t*-butil éter. Secar en una manta de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (264,6 g, 0,7 mol). MS (m/z) : 341 (M+1).

15 Procedimiento 2:

20 Disolver (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *di**tert*-butilo (830 mg, 1,67 mmol) en etanol (6,7 ml), enfriar la mezcla a 5 °C y añadir cloruro de tionilo (487 µl, 6,69 mmol). Calentar la mezcla a 80 °C durante una noche. Retirar el disolvente al vacío para dar un sólido de color blanco y a continuación añadir éter dietílico y concentrar a sequedad. Secar el material adicionalmente durante 48 horas para dar el compuesto del título (714 mg, 1,89 mmol). MS (m/z) : 341 (M+1).

Preparación 4

(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)propanoil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo



25 Procedimiento 1:

30 A un reactor de 5 l reactor en atmósfera de nitrógeno, añadir clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo (264 g, 0,7 mol) y tetrahydrofurano (1,32 l) y enfriar la mezcla a 0-5 °C con un baño de agua enfriada con hielo. A continuación añadir clorodimetoxitriazina (125,5 g, 0,7 mol) y ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino) propanoico (141,3 g, 0,73 mol). Añadir lentamente *N*-metilmorfolina (231,8 ml, 2,1 mol) y agitar durante 3 horas. Filtrar la mezcla y lavar el sólido de color blanco con tetrahydrofurano. Descartar el sólido y concentrar la solución a sequedad. Purificar por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: hexano (60:40 a 100:0) para producir el compuesto del título (195 g, 54 %). MS (m/z) : 512 (M+1), 534 (M+23).

Procedimiento 2:

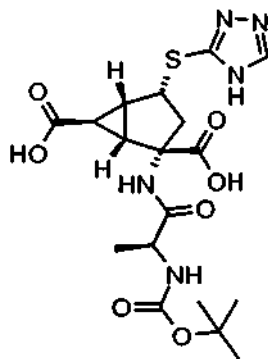
Combinar clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo (354 mg, 0,94 mmol), ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino) propanoico (271 mg, 1,41 mmol), 4-dimetilaminopiridina (11,5 mg, 94 μ mol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (219 mg, 1,41 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (274 mg, 1,41 mmol) en diclorometano (9,4 ml) y a continuación añadir trietilamina (393 μ l, 2,82 mmol) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Lavar con una solución de ácido cítrico al 10 %, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. Descartar las fases acuosas, filtrar la fase orgánica a través de un cartucho de tierra de diatomeas y retirar el disolvente al vacío. Purificar por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: hexano (20:80 a 100:0) para producir el compuesto del título (319 mg, 66 %). MS (m/z) : 512 (M+1), 534 (M+23).

Los siguientes compuestos se preparan básicamente siguiendo el procedimiento 1 de la preparación 4.

Nº de Prep	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
5	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-[[2 <i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -Butoxicarbonilamino)-4-metilsulfanil-butanoil]amino]-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo		MS (m/z): 572 (M+1), 594 (M+23).
6	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-[[2 <i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -Butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoil]amino]-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilsulfanil) biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo		MS (m/z): 554 (M+1), 576 (M+23).

Preparación 7

Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



15

Procedimiento 1:

Cargar un matraz de fondo redondo de 2 bocas con (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo (195 g, 0,38 mol) y tetrahidrofurano (1,17 l) y enfriar la mezcla a 4 °C usando un baño de agua con hielo. Añadir lentamente una solución fría (4 °C) de solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % (81 ml) en agua (1,17 l) durante 30 minutos

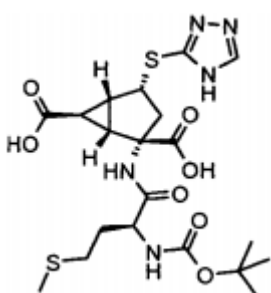
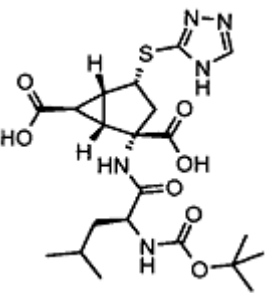
20

(pequeña exotermia a 8 °C). Retirar el baño de agua enfriada con hielo y agitar la mezcla a 15 °C. Después de tres horas, acidificar la mezcla a pH = 3 usando ácido clorhídrico concentrado y agua (1:3, 500 ml aproximadamente) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Extraer la solución turbia con acetato de etilo (600 ml y a continuación con 2 x 100 ml). Combinar la fase orgánicas, lavar con salmuera (100 ml) y descartar la fase acuosa.

5 Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a sequedad para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (187 g, 0,41 mol). MS (m/z) : 456 (M+1).

Procedimiento 2:

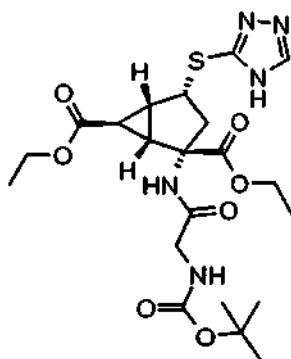
- Disolver (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo (319 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (4,2 ml) y a continuación añadir hidróxido de litio 2 M (2,5 ml, 5 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Diluir la mezcla de reacción con agua y lavar con acetato de etilo. Descartar la fase orgánica. Ajustar la fase acuosa a pH = 2 con ácido clorhídrico 1 N y extraer con acetato de etilo. Secar la fase orgánica a través de un cartucho de tierra de diatomeas y concentrar a sequedad para dar el compuesto del título (244 mg, 86 %). MS (m/z) : 456 (M+1).
- 15 Los siguientes compuestos se preparan básicamente siguiendo el procedimiento 2 de la preparación 7.

Nº de Prep	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
8	Ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-[[<i>(2S)</i> -2-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-4-metilsulfanil-butanoil]amino]-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico		MS (m/z): 516 (M+1), 538 (M+23).
9*	Ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-[[<i>(2S)</i> -2-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoil]amino]-4-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo [3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico		MS (m/z): 498 (M+1), 520 (M+23).

*: La base usada es LiOH 2,5 M.

Preparación 10

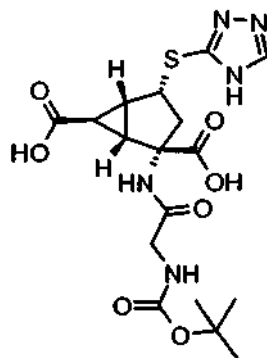
(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)acetil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo



Añadir cloruro de tionilo (2,5 ml, 34,32 mmol) a una solución agitada de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de *diterc*-butilo (2,1 g, 4,23 mmol) en etanol (40 ml) a 0-5 °C gota a gota durante 5 minutos con precaución (reacción exotérmica). Retirar el baño de refrigeración y calentar la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 16 horas. Evaporar los compuestos volátiles y secar el residuo a alto vacío durante 7 horas para obtener una espuma incolora de clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Añadir a continuación ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino) acético (0,89 g, 5,07 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (1,93 g, 5,07 mmol) a una solución de clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo en *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 ml) a temperatura ambiente y a continuación añadir *diisopropiletilamina* (2 ml, 11,47 mmol) y agitar la solución resultante de color amarillo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Concentrar el disolvente y repartir el residuo entre acetato de etilo (40 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico en agua (40 ml). Agitar la mezcla durante 20 minutos, separar las fases y extraer la fase acuosa con más acetato de etilo (40 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato sódico y concentrar a sequedad. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: *iso*-hexano (80:20 a 100:0) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,42 g, 4,86 mmol). MS (*m/z*) : 498 (*M*+1), 520 (*M*+23).

Preparación 11

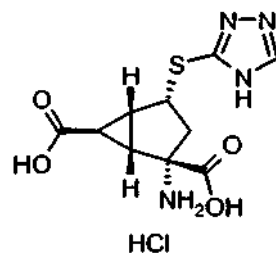
Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



Añadir hidróxido sódico 2 M (4,5 ml, 9 mmol) a una solución agitada de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[2-(*tert*-butoxicarbonilamino) acetil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo (1,4 g, 2,81 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a temperatura ambiente. Agitar la mezcla bifásica durante 2 horas, diluir la mezcla de reacción con agua (50 ml) y lavar con éter dietílico (50 ml). Enfriar la fase acuosa a 0-5 °C, acidificar a pH = 2 con ácido clorhídrico 2 M y extraer con acetato de etilo (2 x 60 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato sódico y concentrar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,75 g, 1,69 mmol). RMN ¹H (D₂O) δ 1,18- 1,27 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,44- 1,49 (m, 1H), 2,0- 2,6 (m, 1H), 2,12- 2,19 (m, 1H), 2,65- 2,75 (m, 2H), 3,57- 3,68 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 1H), 8,23 (s, 1H) así como algo el compuesto del título en la fase acuosa restante (aproximadamente 1,12 mmol). MS (*m/z*) : 442 (*M*+1), 464 (*M*+23).

Preparación 12

Clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6- dicarboxílico

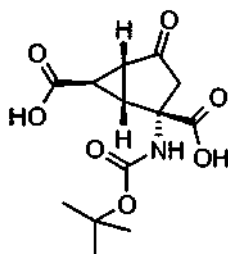


Añadir cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) a una solución de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de *diterc*-butilo (1,97 g, 3,97 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Calentar la mezcla a 50 °C con agitación durante una noche (un sólido de color blanco comienza a precipitar de la solución poco después de que comience el calentamiento). Añadir acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción (solución turbia de color blanco). Dejar que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y a continuación recoger el sólido por filtración y secar para dar un sólido de color blanco (1,97 g). Secar el

sólido durante el fin de semana a presión reducida a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco contaminado con algo de 1,4-dioxano y una pequeña cantidad de éster mono *tert*-butílico (1,936 g, pureza de un 65 %, % en p/p, 3,95 mmol). MS (m/z) : 285 (M+1).

Preparación 13

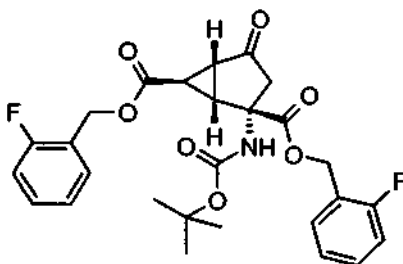
- 5 Ácido (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



- 10 Añadir hidróxido sódico 2,5 M (15,55 ml, 38,88 mmol) a una solución agitada del (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *diterc*-butilo (2,0 g, 4,86 mmol) en tetrahidrofurano (24,3 ml) y etanol (9,72 ml). Calentar la mezcla de reacción a 60 °C y mantener en agitación durante una noche. Continúa el calentamiento durante 4 horas y a continuación lavar con acetato de etilo. Enfriar la fase acuosa en un baño de hielo y acidificar a pH = 2-3 con una solución de ácido clorhídrico 1 N. Extraer con acetato de etilo (3 veces), secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (1,4 g, 96 %). MS (m/z) : 322 (M+23).

Preparación 14

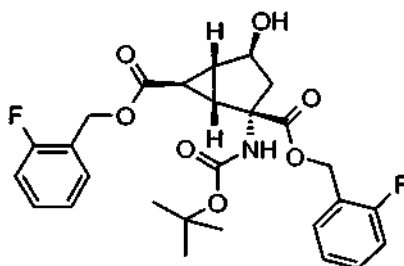
- 15 (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2- fluorofenil)metilo]



- 20 Añadir bromuro de 2-fluorobencilo (0,21 ml, 1,7 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de ácido (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (0,17 g, 0,57 mmol) y carbonato de cesio (0,37 g, 1,14 mmol) en *N,N*- dimetilformamida seca (1,42 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Inactivar con agua y diluir con acetato de etilo. Extraer la fase acuosa con acetato de etilo (3 veces) y lavar las fases orgánicas con salmuera y agua. Secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar para dar el material en bruto en forma de un aceite de color marrón pálido. Purificar por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: hexano (de 20:80 a 30:70) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (229 mg, 79 %). MS (m/z) : 538 (M+23).

Preparación 15

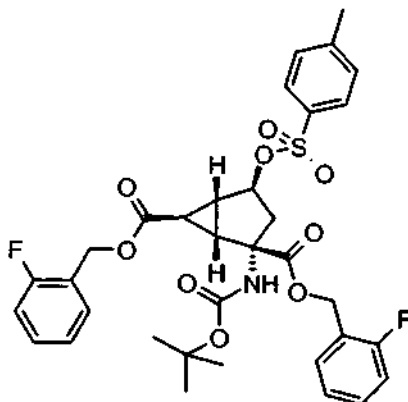
- 25 (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2- fluorofenil)metilo]



Añadir solución de L-selectrida 1 M en THF (6,78 ml, 6,78 mmol) gota a gota a una solución agitada de (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo] (2,33 g, 4,52 mmol) en tetrahidrofurano (20,3 ml) a -78 °C. Agitar la mezcla resultante de color naranja en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora 45 minutos. Inactivar con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a -78 °C. Diluir con agua y acetato de etilo. Separar las fases y lavar la fase orgánica con salmuera y agua. Secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar a sequedad para dar el material en bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido contaminado con aproximadamente un 6 % del isómero minoritario de (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo] tal como se detecta por MS. Combinar el material en bruto con un segundo lote preparado de forma similar a partir de (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo] (0,23 g, 0,44 mmol). Purificar el material combinado por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: hexano (de 20:80 a 50:50) para dar el producto del título en forma de un isómero individual (2,49 g, 4,81 mmol). MS (*m/z*) : 540 (*M*+23).

Preparación 16

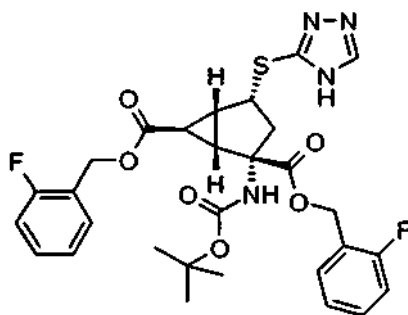
(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-4-(*p*-tolilsulfonilo)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil)metilo]



Añadir cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,02 g, 5,31 mmol) a una solución de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil) metilo] (2,5 g, 4,83 mmol) en diclorometano (19,32 ml) a temperatura ambiente. Enfriar en un baño de agua con hielo y a continuación añadir trietilamina (0,74 ml, 5,31 mmol) y *N,N*-dimetil 4-aminopiridina en porciones (1 g, 8,21 mmol). Permitir el calentamiento a temperatura ambiente y mantener la agitación durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Inactivar con agua y separar las fases. Lavar las fases orgánicas con solución de hidrogenosulfato de potasio 1 M y salmuera y agua. Secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, filtrar, concentrar a sequedad y secar al vacío para dar una espuma de color amarillo pálido (2,72 g). Purificar por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: hexano (de 20:80 a 40:60) para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (2,7 g, 4,02 mmol). MS (*m/z*) : 672 (*M*+1).

Preparación 17

(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)bis(2-fluorofenil)metilo] biciclo[3.1.0]hexano-2,6-

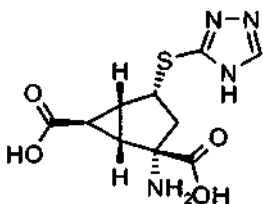


Añadir 4*H*-1,2,4-triazol-3-ol (0,59 g, 5,87 mmol) y carbonato potásico (0,81 g, 5,87 mmol) a una solución de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(*p*-tolilsulfonilo)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-

fluorofenil) metilo] (2,63 g, 3,92 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (15,66 ml). Calentar la mezcla resultante a 70 °C en atmósfera de nitrógeno en un tubo cerrado herméticamente y mantener la agitación durante una noche. Inactivar con agua y diluir con acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con solución de ácido cítrico (10 % en agua) y salmuera. Secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar para dar el material en bruto en forma de un aceite de color pardo pálido (2,3 g). Purificar por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexano (de 30:70 a 70: 30) para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (1,84 g, 3,06 mmol). MS (m/z) : 601 (M+1), 623 (M+23).

Ejemplo 1

Ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.



10 Procedimiento 1:

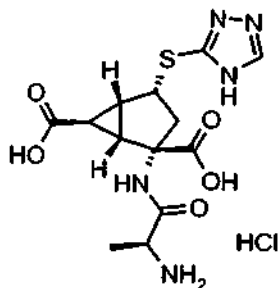
Añadir cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (18,42 ml, 7,37 mmol) a una solución de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *d*iterc-butilo (3,66 g, 7,37 mmol) en 1,4- dioxano, (17,69 ml) y agitar la mezcla durante el fin de semana a 50 °C. Añadir acetato de etilo y enfriar la mezcla en un baño de hielo. Recoger el sólido de color blanco por decantación y lavar varias veces con acetato de etilo. Secar el sólido al vacío y purificar por cromatografía de intercambio iónico. Acondicionar previamente una columna de intercambio iónico (columna SCX-2) con acetonitrilo. Disolver el material en una cantidad mínima de agua y cargar sobre la columna. Eluir con acetonitrilo (2 volúmenes de columna), amoniaco 2 N en metanol:acetonitrilo (1:1) (2 volúmenes de columna), amoniaco en metanol y amoniaco 7 N en metanol. Concentrar el amoniaco 2 N en fracción de metanol a sequedad para dar el material deseado (1,39 g) en forma de un sólido de color blanco. Secar el sólido durante 48 horas a 40 °C para producir el compuesto del título (1,24 g, 66%). RMN ¹H (D₂O) δ 1,41-1,55 (m, 2H), 2,02 (dd, J = 3,1 y 6,4 Hz, 1H), 2,15- 2,20 (m, 1H), 2,40 (dd, J = 8,1 y 14,1 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 4,20- 4,28 (m, 1H), 8,30 (s, 1H).

Procedimiento 2:

Disolver (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *d*iterc-butilo (433 mg, 0,87 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y añadir cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (7 ml, 2,8 mmol). Dejar la mezcla en agitación a 50 °C durante una noche. Concentrar a sequedad. Purificar por intercambio iónico catiónico (Dowex Marathon C, Forma de Na⁺ fuertemente ácida). Disolver el residuo en una cantidad mínima de agua para solubilizar el material y cargar sobre la resina. Lavar la resina sucesivamente con 2 volúmenes de columna de agua, a continuación con 2 volúmenes de columna de agua:tetrahidrofurano (1:1) y 2 volúmenes de columna de agua. Eluir el producto deseado con 2 volúmenes de columna de piridina al 10 % en agua. Concentrar a sequedad para producir el compuesto del título (202 mg, 82 %). MS (m/z) : 285 (M+1).

Ejemplo 2

Clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-aminopropanoil]amino]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.



35

Procedimiento 1:

Cargar un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico con ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)

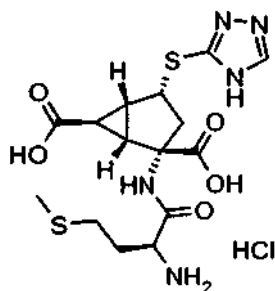
biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (186 g, 0,41 mol), en acetona (1,12 l). A esta suspensión, añadir gota a gota ácido clorhídrico al 37 % en agua (100 ml) durante 15 minutos. Agitar la mezcla a 40 °C durante una hora. Enfriar a temperatura ambiente y añadir acetona (3,72 l). Agitar la mezcla durante 2 horas hasta la formación completa de una goma de color blanco. Repetir la adición de acetona (3 l) hasta la formación de una goma de color blanco. Retirar la acetona, añadir tolueno y concentrar para dar un aceite. Volverá disolver el producto en bruto en agua (400 ml) y liofilizar el material para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (143 g; 89 %). MS (m/z) : 356 (M+1), 378 (M+23). RMN ¹H (D₂O) δ 1,37- 1,43 (m, 4H), 1,61 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 2,31- 2,34 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 2,9 y 6,4 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 8,1 y 14,4 Hz, 1H), 3,92 (c, J = 7, 1 Hz, 1H), 4,20- 4,25 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

Procedimiento 2:

- 10 Disolver ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (244 mg, 0,54 mmol) en acetato de etilo (24,5 ml) y burbujear gas de cloruro de hidrógeno durante 1-2 minutos a 0 °C. Después de 5 minutos a 0 °C, agitar la reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos. Retirar el disolvente al vacío y volverá disolver el sólido en agua. Liofilizar la solución para producir el compuesto del título (180 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) : 356 (M+1), 378 (M+23).

Ejemplo 3

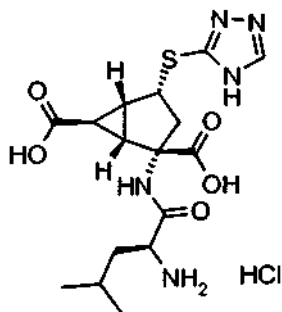
Clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.



- 20 Añadir gota a gota cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (19,35 ml, 77,38 mmol) a una solución de ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metilsulfanil-butanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (2,66 g, 5,16 mmol) en 1,4-dioxano (26,6 ml) a temperatura ambiente en un baño de agua, y mantener la agitación durante una noche a temperatura ambiente. Añadir metil-*t*-butil éter (200 ml) y agitar la mezcla durante 2 horas. Filtrar el sólido y secar al vacío durante una noche. Volver a disolver el material en agua y liofilizar durante una noche. Triturar el sólido en acetona (10 volúmenes) a reflujo, filtrar y secar al vacío en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas para dar el compuesto del título (2,33 g, 5,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) : 416 (M+1).

Ejemplo 4

- 30 Clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[*(2S)*-2-amino-4-metil-pentanoil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

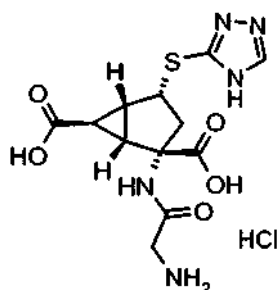


- 35 Añadir cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3,01 ml, 12,06 mmol) a una solución de ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-[[*(2S)*-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (0,4 g, 0,8 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Agitar el precipitado de color blanco que aparece inmediatamente después de la adición durante una noche. Añadir metil-*t*-butil éter (16 ml) y recoger el sólido de color blanco por decantación lavando varias veces con metil-*t*-butil éter para dar 330 mg del material deseado. Combinar

5 con un segundo lote de material preparado de forma similar a partir de ácido (1*R*,2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-[[2*S*]-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoil]amino]-2-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-4,6-dicarboxílico (100 mg, 0,2 mmol) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,75 ml, 3,01 mmol) para dar 374 mg de material. Purificar la mitad del material (190 mg) mediante un cartucho OASIS® HLB (1 g). Acidificar el eluyente que
 5 contienen el material deseado a pH =2-3 con ácido clorhídrico 1 N y secar al vacío durante una noche a 45 °C para producir 170 mg de un sólido de color blanco. Purificar de forma similar el material restante y combinar para obtener el compuesto del título (290 mg, 0,67 mmol). MS (m/z) : 398 (M+1), 795 (2M+1).

Ejemplo 5

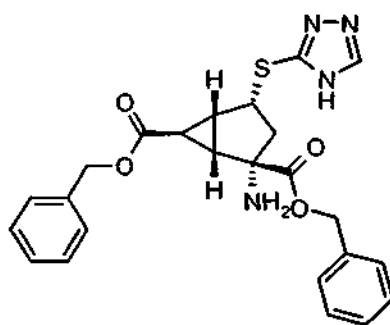
10 Clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[(2-aminoacetil)amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



15 Añadir ácido clorhídrico 5 M (10 ml, 50 mmol) a la solución acuosa de ácido ((1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[2-(terc-butoxicarbonilamino)acetil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (aproximadamente 1,12 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. Concentrar a sequedad y purificar el residuo por cromatografía de intercambio catiónico (DOWEX® 50 W X 8-100). Disolver el compuesto en agua y
 20 ajustar a pH = 2. Permitir que el compuesto fluya a través de la columna a una velocidad de goteo de aproximadamente gota cada 1-2 segundos. Después de que el volumen de carga inicial ha goteado a la superficie de la resina, aclarar con agua (de 5 a 10 ml) y repetir 3 veces. Controlar el pH del efluente y continuar aclarando con agua hasta la aplicación completa (ciclo observado de pH: efluente de la columna inicialmente a pH = 7 a continuación gotear a pH = 1 y volver a pH = 7). Lavar la columna con al menos un volumen de columna cada una con agua, agua: tetrahidrofurano (1:1) y a continuación agua. Sustituir el producto de la resina con piridina al 10 %: agua. Continuar la elución con piridina al 10 %:agua hasta que no se detecte ningún producto adicional por TLC. Concentrar las fracciones que contienen el producto para obtener un sólido incoloro (173 mg). Disolver el sólido en
 25 agua (8 ml), añadir ácido clorhídrico 5 M (0,11 ml, 0,55 mmol) y liofilizar la solución durante 48 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (195 mg, 0,52 mmol). MS (m/z) : 342 (M+1).

Ejemplo 6

(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-Amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo



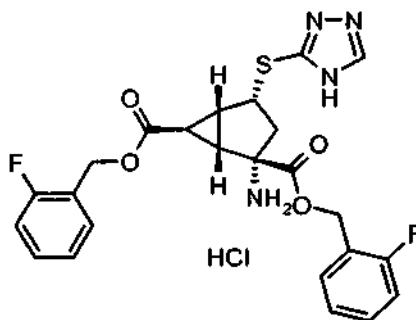
30 Añadir cloruro de acetilo (2,5 ml, 35,14 mmol) a una mezcla de alcohol de bencilo (18,18 ml, 175,68 mmol) y clorhidrato del ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxílico (1,61 g, 3,51 mmol) a temperatura ambiente. Calentar la mezcla turbia de reacción a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 3 días, enfriar a temperatura ambiente, diluir la mezcla de reacción cuidadosamente con acetonitrilo (10 ml) y purificar en columna SCX-2 (20 g). Cargar la mezcla de reacción sobre una columna
 35 acondicionada previamente con acetonitrilo, lavar con acetonitrilo (x 2), a continuación eluir con una solución de amoníaco 2 N en metanol:acetonitrilo (2 volúmenes de columna), a continuación evaporar el disolvente al vacío para dar una goma de color blanco (576 mg) coherente con el producto deseado en bruto. A continuación eluir con amoníaco 7 N en metanol (1 volumen de columna) y retirar el disolvente al vacío para dar un sólido de color blanco coherente con el ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-6-benciloxycarbonil-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-

ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (750 mg). MS (m/z) : 372 (M+1). Purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano (de 60:40 a 100:0) dos veces para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (430 mg). Disolver en una mezcla de diclorometano:acetato de etilo:acetonitrilo, concentrar a sequedad y secar a alto vacío a temperatura ambiente durante una noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (402 mg, 25 %). MS (m/z) : 465 (M+1)

Obtener un segundo lote del compuesto del título de forma similar por adición de cloruro de acetilo (998 μ l, 14,02 mmol) a una mezcla de alcohol de bencilo (7,26 ml, 70,11 mmol) a temperatura ambiente y ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,i)-2-amino-6-benciloxicarbonil-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (0,75 g, 1,40 mmol). Calentar la reacción a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 3,5 días, añadir con precaución cloruro de tionilo (204,31 μ l, 2,8 mmol) a la mezcla de reacción y mantener el calentamiento durante 24 horas. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y diluir con acetonitrilo (10 ml). Purificar en columna SCX-2 (20 g) para dar un sólido de color blanco (567 mg). Purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: ciclohexano (de 60:40 a 100:0). Purificar adicionalmente por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: ciclohexano (de 60:40 a 80:20) para dar después de secar un lote adicional del compuesto del título (140 mg, 21 %). MS (m/z) : 465 (M+1).

Ejemplo 7

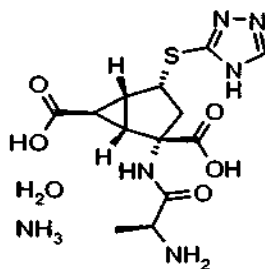
Clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de bis[(2-fluorofenil)metilo]



Añadir una solución de cloruro de hidrógeno concentrado en acetato de etilo (7,91 ml) a una solución de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxilato de bis[(2- fluorofenil) metilo] (0,48 g, 0,79 mmol) en acetato de etilo (7,91 ml). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Retirar el cloruro de hidrógeno por burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Concentrar y secar el aceite resultante incoloro en el horno de vacío a 40 °C durante una noche. Volver a disolver el material en agua, mantener en el congelador durante 48 horas y liofilizar para dar el compuesto del título (379 mg, 89 %). MS (m/z) : 501 (M+1), 523 (M+23).

Ejemplo 8

Ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[[(2*S*)-2-amino-1-oxopropil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamónio, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-, monohidrato



A agua purificada (28,0 kg) se añade ácido (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-[[[(2*S*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoil] amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (11,05 kg) con agitación. Añadir ácido clorhídrico (5 N, 8,5 kg) a la mezcla con temperatura inferior a 50 °C. Calentar la mezcla a 50 °C - 55 °C durante 1,5 - 2,0 horas. Enfriar la mezcla a 15 °C - 25 °C. Ajustar el pH a 9 mediante la adición gota a gota de hidróxido de amonio (25 %, 4,8 kg) y mantener la temperatura a 45 °C - 50 °C. A continuación añadir etanol (34 kg) y enfriar a 20 °C - 25 °C. En un recipiente separado, cargar agua purificada (6,5 kg), etanol absoluto en filtro pulido (45 kg de) y sembrar cristales

- de ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[[(2S)-2-amino-1-oxopropil]amino]-4-(4H-1,2,4-triazol-3- ilio)-, sal de monoamonio, (1R,2S,4R,5R,6R)-, monohidrato preparados separadamente (0,1 kg). Calentar esta mezcla a 45 °C - 50 °C, y a continuación añadir la solución de reacción de hidróxido de amonio (filtro pulido) gota a gota. Calentar la mezcla a 50 °C - 55 °C durante 2- 3 horas y añadir etanol absoluto (72 kg) gota a gota y mantener la temperatura a 50 °C - 55 °C. Llevar a temperatura de la mezcla de reacción a 40 °C - 45 °C en una manta de nitrógeno durante 1 - 1,5 horas. Enfriar la mezcla a 30 °C - 35 °C y mantener a esta temperatura durante 1 - 1,5 horas. Enfriar la mezcla a 20 °C - 25 °C y mantener a esta temperatura durante 3 - 4 horas más en una manta de nitrógeno. Filtrar los precipitados y aclarar la torta con agua purificada/etanol (1:10). Secar la torta al vacío a 50 °C - 55 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,82 kg). MS (m/z) : 391 (M+1).
- 10 Los patrones de difracción de rayos X de polvo (XRD) de sólidos cristalinos se obtienen en un difractómetro de rayos X de polvo D4 Endeavor de Bruker, equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$) y un detector Vantec, funcionando a 35 kV y 50 mA. La muestra se explora entre 4° y 40° en 2θ , con un tamaño de paso de $0,009^\circ$ en 2θ . El polvo seco se envasa en un soporte para muestras de cuarzo y se obtiene una superficie lisa usando una lámina de vidrio. Los patrones de difracción en la forma cristalina se recogen a temperatura y humedad relativa ambiente.
- 15 En el presente caso, una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,2$ en 2θ tiene en cuenta variaciones potenciales sin dificultad la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina se puede hacer en base a cualquier combinación única de picos característicos (en unidades de 2θ), por lo general los picos más prominentes. Los patrones de difracción de formas cristalinas, recogidos a temperatura y humedad relativa ambiente, se ajustan en base a picos convencionales de NIST 675 a 8,85 y 26,77 grados 2-theta.
- 20 Por lo tanto, una forma cristalina de muestra del compuesto está caracterizada por un patrón de XRD que usa radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene picos de difracción (valores de 2θ) tal como se describe en la Tabla 1 que sigue a continuación, y en particular que tiene picos a 18,61 en combinación con uno o más de los picos seleccionados entre el grupo que consiste en 21,07, 15,34, 14,74, y 19,20; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

Tabla 1: picos de difracción de rayos X de polvo del Ejemplo 8.

2θ ($^\circ$)	Intensidad Relativa (%)
7,34	6
9,25	9
10,88	5
11,44	6
12,35	6
14,74	24
15,05	8
15,34	25
16,39	12
17,35	12
18,07	18
18,29	19
18,61	100
19,20	38
19,47	16
20,27	8
20,88	36
21,07	55
21,91	36
22,22	11
22,69	40
23,06	23

24,03	14
24,55	29
26,06	10
26,46	16
27,42	23
28,08	22
29,01	11
29,31	7
30,04	14
30,89	10
32,30	11
34,87	13
35,59	14

Los receptores mGlu son receptores acoplados a proteínas G que modulan la excitabilidad neuronal. Más particularmente, la neurotransmisión alterada de glutamato se ha relacionado con la esquizofrenia, pero todos los antipsicóticos descritos normalmente actúan sobre los receptores de dopamina. Diversos estudios apoyan la activación del receptor mGlu del Grupo II (que incluye mGlu2 y/o mGlu3) para el tratamiento de la esquizofrenia. En particular, datos recientes demuestran que un agonista del receptor mGlu 2/3 tiene propiedades antipsicóticas y puede proporcionar una nueva alternativa para el tratamiento de esquizofrenia (Patil y col., Nature Medicine (2007) 13 (3), 1102-1107). Estudios demuestran que la actividad antipsicótica de agonistas de mGlu 2/3 está mediada por mGlu2. Estudios también demuestran que agonistas de mGlu 2/3 tienen propiedades ansiolíticas, antidepresivas y neuroprotectoras. Por lo tanto, agonistas de mGlu2 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, tales como trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión, y trastorno por ansiedad generalizada.

Dado que los compuestos de la presente invención son agonistas de mGlu2, pueden ser adecuados para tratar los trastornos que se ha mencionado anteriormente.

Ensayo FLIPR de Agonistas de mGlu2 Humano

Líneas celulares AV-12, derivadas de fibroblastos de Hámster Sirio y que expresan de forma estable el receptor de mGlu2 humano y co-transfectadas con el transportador EAAT 1 de glutamato de rata (Transportador 1 de Aminoácidos Excitatorios) y la subunidad G α 15, se usan para estos estudios. La expresión de G α 15 permite a los receptores acoplados a Gi señalizar a través de la ruta de fosfolipasa C, dando como resultado la capacidad para medir la activación del receptor mediante un ensayo fluorométrico de respuesta al calcio. Las líneas celulares se mantienen mediante el cultivo en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco (DMEM) con alta glucosa y clorhidrato de piridoxina complementado con suero bovino fetal dializado al 5 %, piruvato sódico 1 mM, HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazina-etanosulfónico), 1 mM de L-glutamina, y 5 μ g/ml de blasticidina (todos los medios se adquieren en Invitrogen). Los cultivos confluentes se pasan cada dos semanas usando una solución de disociación sin enzimas (Chemicon S-004-B). Las células se cosechan 24 horas antes del ensayo y se dispensan usando una sembradora de células Matrix Well-Mate a 85.000 (mGlu2) o 115.000 (mGlu3) células por pocillo en placas revestidas con poli-D-lisina, de paredes negras, de 96 pocillos (BD BioCoat N ° 354640) en medio que contiene solamente L- glutamina 250 (mGlu2) o 125 (mGlu3) μ M (recién añadida).

Los niveles de calcio intracelular se controlan antes y después de la adición de compuestos usando un Lector de Placas de Formación de Imágenes Fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices). El tampón de ensayo está compuesto de Solución Salina Tamponada con Hank (HBSS; Sigma) complementada HEPES con 20 mM. El medio se retira y las células se incubaron con Fluo-3AM 8 μ M (Molecular Probes, F-1241; 50 μ l por pocillo) en tampón de ensayo durante 90 minutos a 25 °C. La solución de colorante se retira y se reemplaza con tampón de ensayo recién preparado (50 μ l por pocillo). Un ensayo de FLIPR de adición única que genera una curva de respuesta de concentración de 11 puntos (3X diluciones comenzando en 10 μ M) para el glutamato agonista (Fisher A 125-100) se realiza antes de cada experimento para confirmar la respuesta típica de CE₅₀. Los resultados se analizan usando Prism v 4.03 (GraphPad Software). Los compuestos de la presente invención se someten a un ensayo de FLIPR de una sola adición usando un perfil de respuesta a la concentración de 10 puntos usando 3X diluciones comenzando a una concentración final de 25 μ M. Los compuestos de la presente invención se solubilizan como soluciones de reserva 10 mM en NaOH 0,1 N y se almacenan a -20 °C. se diluyen a través de una serie de diluciones tres veces en tampón de ensayo. Después de tomar una lectura inicial de fluorescencia de 5 segundos en el instrumento de FLIPR, un compuesto de la presente invención se añade a la placa de células (50 μ l por pocillo).

Los datos se recogen cada segundo durante los primeros 30 segundos y a continuación cada 3 segundos durante un periodo total de 90 segundos para detectar actividad agonista. La respuesta máxima se define como la inducida por CEMáx (glutamato 100 μ M). El efecto del compuesto se mide como alturas máximas menos mínimas de los picos en unidades relativas de fluorescencia (RFU) corregidas para fluorescencia de la medida inicial en ausencia de glutamato. Las determinaciones se realizan usando placas individuales. Los efectos agonistas se cuantifican como porcentaje de estimulación inducida sólo por el compuesto con respecto a la respuesta máxima de glutamato. Todos los datos se calculan como valores relativos de CE₅₀ usando un programa logístico de ajuste de curvas de cuatro parámetros (ActivityBase v 5.3.1.22).

El compuesto del Ejemplo 1 se midió en el ensayo de FLIPR para hmGlu2 realizado básicamente como anteriormente tenía una CE₅₀ de 23,0 nM \pm 3,9 (n = 5, error calculado como ETM). Este resultado demuestra que el Ejemplo 1, el compuesto activo para los Ejemplos 2 a través de 8, es un agonista de mGlu2. El compuesto ácido 1SR,2RS,4SR,5SR,6SR-2-amino-4-(feniltio)-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, tal como se describe en el documento WO9717952, medido en el ensayo de FLIPR para hmGlu2 realizado básicamente como anteriormente tenía una CE₅₀ > 25.000 nM.

15 Inversión de la Actividad Hiperlocomotora Inducida por Fenciclidina (PCP) en Ratas

La administración de agonistas de los receptores de NMDA, tales como ketamina o fenciclidina (PCP), produce efectos de tipo psicotomiméticos en seres humanos que son similares a los síntomas observados en pacientes con esquizofrenia. La capacidad de los agentes para invertir los efectos estimulantes de la actividad locomotora de agonistas de NMDA se usa a menudo como un modelo animal de psicosis, que demuestra una buena validez predictiva para detectar la eficacia clínica de medicamentos para esquizofrenia y trastorno bipolar.

La actividad motora se controla colocando ratas Sprague-Dawley, machos individuales (Harlan, Indianapolis, IN) en jaulas de caja de zapatos, de plástico, transparente con las dimensiones 45 x 25 x 20 cm, con 1 cm de profundidad de virutas de madera como lecho, y una rejilla metálica en la parte superior de la jaula. Los monitores del motor (Kinder Scientific) consisten en una rejilla rectangular de 12 detectores fotoeléctricos colocados en una formación de 8 x 4, (o un agrupamiento de alta densidad con 22 en un patrón de 15 x 7) a una altura de 5 cm, con una segunda rejilla (para medir los comportamientos de cría) a una altura de 15 cm. La jaula de caja de zapatos se coloca dentro de estas rejillas, con las rejillas sobre un tablero de 1 metro (3 pies) de altura en una habitación aislada. Un compuesto de la presente invención se dosifica (vía intraperitoneal (i.p.), sin profármaco) dentro del intervalo de 0,3 - 10 mg/kg, 30 minutos antes de una dosis de estimulación de 5 mg/kg de fenciclidina (PCP). Un compuesto de la presente invención se dosifica (vía oral, profármaco) dentro del intervalo de 0,3 - 30 mg/kg, con las ratas en ayuno durante una noche, 4 horas antes de una dosis de estimulación de 5 mg/kg de PCP. En el día del ensayo, las ratas se colocan en la jaula de ensayo y se permite su aclimatación durante 30 minutos antes de la estimulación con PCP; las ratas se controlan durante un periodo adicional de 60 minutos después de la administración de PCP.

Los análisis de datos y los cálculos de DE₅₀ se realizan usando GraphPad Prism (San Diego, CA. Estados Unidos). Los análisis de potencia han determinado que se necesitan 8-10 ratas por cada grupo para tener un poder estadístico apropiado para detectar diferencias en el tratamiento (potencia = 0,8). Un análisis de una vía de la varianza (ANOVA) con un ensayo de comparación múltiple post-hoc de Dunnett se realiza sobre la actividad locomotora total de 60 minutos. Los cálculos de DE₅₀ se realizan usando ajuste de curvas de regresión no lineal sobre los datos transformados del porcentaje de inversión para cada dosis.

El compuesto del Ejemplo 1 medido en este ensayo realizado básicamente como anteriormente tenía una DE₅₀ de 1,23 mg/kg (por vía intraperitoneal). Los compuestos de los Ejemplos 2 y 3 medidos en este ensayo se realizaron básicamente como anteriormente para tener una DE₅₀ de 2,94 mg/kg (por vía oral) y 5,46 mg/kg (por vía oral), respectivamente. Estos resultados demuestran que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son medicamentos útiles para esquizofrenia y trastorno bipolar.

45 Inversión de la Actividad Hiperlocomotora Inducida por Fenciclidina (PCP) en Ratones

Este ensayo de Inversión de la Actividad Hiperlocomotora Inducida por Fenciclidina (PCP) en Ratones se realiza básicamente como el ensayo de Inversión de la Actividad Hiperlocomotora Inducida por Fenciclidina (PCP) en Ratas que se ha proporcionado anteriormente, usando ratones en lugar de ratas y con los cambios que se indican a continuación.

La actividad motora se controla colocando ratones ICR (CD-1), machos individuales, (Harlan, Indianapolis, IN) en jaulas de caja de zapatos de plástico, transparente con las dimensiones 45 x 25 x 20 cm, con 0,5 cm de profundidad de virutas de madera como lecho, y tapa de plástico en la parte superior de la jaula. Los monitores del motor (Kinder Scientific) consisten en una rejilla rectangular de 12 detectores fotoeléctricos colocados en una formación de 8 x 4, (o un agrupamiento de alta densidad con 22 en un patrón de 15 x 7) a una altura de 2,5 cm. La jaula de caja de zapatos se coloca dentro de estas rejillas, con las rejillas sobre un tablero de 1 metro (3 pies) de altura en una habitación aislada. Un compuesto de la presente invención se dosifica (vía intraperitoneal, sin profármaco) normalmente dentro de un intervalo de 0,3 - 30 mg/kg; aunque se pueden usar dosis superiores, 30 minutos antes de una dosis de estimulación de 7,5 mg/kg de fenciclidina (PCP). En el día del ensayo, los ratones se colocan en la

jaula de ensayo y se permite su aclimatación durante 45 minutos antes de la estimulación con PCP; los ratones se controlan durante un periodo adicional de 60 minutos después de la administración de PCP.

Los análisis de potencia han determinado que se necesitan 7-8 ratones por cada grupo para tener un poder estadístico apropiado para detectar diferencias en el tratamiento (potencia = 0,8).

- 5 En un experimento de dosis individual de 10 mg/kg, el compuesto del Ejemplo 1 se midió en este ensayo realizado básicamente como anteriormente y produjo una inhibición de un 78 ± 9 % de deambulaciones evocadas por PCP (vía intraperitoneal). En un experimento de dosis múltiples, el compuesto del Ejemplo 1 medido en este ensayo se realiza básicamente como anteriormente para producir una inhibición de un 81 ± 5 % de deambulaciones evocadas por PCP (vía intraperitoneal) a una dosis de 10 mg/kg. Estos resultados demuestran que los compuestos dentro del
- 10 alcance de la presente invención son medicamentos útiles para esquizofrenia y trastorno bipolar. El compuesto ácido (1SR,2RS,4SR,5SR,6SR)-2-amino-4-(feniltio)-bicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico medido en el ensayo realizado básicamente como anteriormente produjo una inhibición de un 18 ± 11 % de deambulaciones evocadas por PCP (vía intraperitoneal) en un experimento de dosis individual de 10 mg/kg, una inhibición de un 5 ± 10 % de deambulaciones evocadas por PCP (vía intraperitoneal) en un experimento de dosis múltiples para la dosis de 10
- 15 mg/kg, y una inhibición de un 19 ± 8 % de deambulaciones evocadas por PCP (vía intraperitoneal) en un experimento de dosis múltiples para la dosis de 100 mg/kg.

Atenuación de Hipertermia Inducida por estrés en Ratas

- La hipertermia, un aumento de la temperatura corporal interna, es un fenómeno general que se ha demostrado de forma fiable en muchos mamíferos, incluyendo seres humanos, como respuesta al estrés. En muchos trastornos de
- 20 ansiedad, la hipertermia se produce como parte de la patología y se considera un síntoma de la enfermedad. Se cree que los compuestos que atenúan la hipertermia inducida por estrés en animales son útiles en el tratamiento de trastornos de ansiedad en seres humanos. El trastorno por ansiedad generalizada es un ejemplo de dichos trastornos que se pueden tratar con dichos compuestos. El procedimiento convencional y mínimamente invasivo para analizar la hipertermia inducida por estrés se realiza mediante la medida de la temperatura corporal, y los
- 25 aumentos inducidos por estrés en la temperatura corporal, a través de termómetro rectal. Se someten a ensayo ratas F-344 Fischer macho (Harlan, Indianapolis, IN, Estados Unidos) que pesan entre 275-350 g. Todos los animales se alojan individualmente con alimento y agua automatizados disponibles a voluntad, y se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luces encendidas a las 06:00). Los animales se mantienen en ayunas durante aproximadamente 12-18 horas antes del experimento, que se realiza durante la fase de luz. Las ratas se dosifican
- 30 dos horas antes del experimento por administración por vía intraperitoneal (i.p., sin profármaco) o por vía oral (p.o., profármaco) con un volumen de dosis de 1 ml/kg. Los compuestos de la presente invención se dosificaron a 0,3, 1,3, y 10, mg/kg (i.p.) Y 4,13, 13,78, y 41,35 mg/kg (p.o). Estas dosis orales corresponden con las dosis de la sustancia activa del fármaco de 3, 10 y 30 mg/kg, respectivamente. El vehículo usado en estos estudios es solución salina con suficiente NaOH añadido para conseguir un pH entre 5-7. La MTEP (3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinitil]piridina)
- 35 antagonista de mGluR5, que ha demostrado una actividad potente de tipo ansiolítico en modelos preclínicos, se usa como un comparador (5 mg/kg, vía i.p., disuelta en agua). Inmediatamente después de la dosificación, las ratas devuelven a su jaula de alojamiento, y el investigador apaga las luces y deja. La sala de dosificación se oscurece durante el resto del periodo de tratamiento previo de 1 hora.

- Después del periodo de tratamiento previo, las ratas se llevan individualmente a una habitación adyacente iluminada
- 40 de forma brillante en la que las temperaturas corporales de la medida inicial se determinan por inserción de una sonda rectal lubricada con aceite mineral. La temperatura corporal se evalúa usando un Termómetro con Microsonda PHYSITEMP BAT-12[®] con una sonda rectal para ratas PHYSITEMP RET-2[®] (Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ, Estados Unidos). La sonda se inserta aproximadamente 2 cm en el recto, para medir la temperatura corporal interna (esta es la temperatura corporal de la medida inicial, T1, en grados Celsius). Diez minutos más tarde se
- 45 registra una segunda medida de la temperatura corporal (T2). La diferencia en la temperatura corporal (T2 - T1) se define como la respuesta hipertérmica inducida por el estrés. La dosis a la que un compuesto de la presente invención produce una reducción de un 35 % en la respuesta hipertérmica inducida por el estrés, con respecto a la respuesta al vehículo, se define como la dosis T₃₅.

- El compuesto del Ejemplo 1 se midió en este ensayo realizado básicamente como anteriormente para tener una T₃₅
- 50 de 1,27 mg/kg (i.p.). El compuesto del Ejemplo 2 se midió en este ensayo realizado básicamente como anteriormente para tener una T₃₅ de 16,2 mg/kg (p.o.). Estos resultados demuestran que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son medicamentos útiles para trastornos de ansiedad. Más particularmente, los compuestos dentro del alcance de la presente invención pueden ser medicamentos útiles para trastornos por ansiedad generalizada.

Ensayo de natación forzada en roedores

El ensayo de prueba de natación forzada en roedores está bien caracterizado y presenta buena validez predictiva para detectar actividad de tipo antidepresivo de los medicamentos actuales para trastornos depresivos mayores. En este ensayo, los mecanismos con actividad pretendida de tipo antidepresivo disminuyen la inmovilidad en un breve episodio de natación forzada ineludible.

El ensayo de natación forzada se realiza tanto con ratones (macho, ratones NIH-Swiss, 20-25 g, Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) como con ratas (macho, ratas Sprague-Dawley, 250-350 g, Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN). Los ratones se colocan en cilindros de plástico transparente (10 cm de diámetro; altura: 25 cm) rellenos hasta 6 cm con agua a 22-25 °C durante seis min. La duración de la inmovilidad se registra durante los últimos 4 min de una prueba de seis minutos. Las ratas se tratan de forma similar, aunque en cilindros de plástico transparente de mayores dimensiones (diámetro: 18 cm; altura: 40 cm) rellenos con agua (22-25°C) hasta una profundidad de 16 cm durante 15 min. Además, los ratones reciben una sola exposición a natación forzada; las ratas reciben dos sesiones de 5 minutos separadas cada 24 horas (los datos se registra solamente en el Día 2). El compuesto del Ejemplo 1 se somete a ensayo en ratones usando dosificación intraperitoneal (1, 3, o 10 mg/kg), 60 min antes del ensayo. El compuesto del Ejemplo 2 se somete a ensayo en ratas después de dosificación oral (1,4, 4,1, o 13,8 mg/kg; corresponde a 1, 3, o 10 mg/kg del equivalente activo). El Ejemplo 2 se administra 5 min después de la primera exposición a natación forzada y 120 min antes de la sesión de ensayo en el Día 2. Se usa imipramina como un control positivo para estos estudios. Los compuestos se formulan en un vehículo de agua, con una adición mínima de NaOH al Ejemplo 1 y Ejemplo 2. Los compuestos están en una solución transparente. La cantidad de tiempo pasado en estado inmóvil (definido como movimientos solamente necesarios para mantener la cabeza del sujeto por encima del agua) es la medida dependiente y la registra un observador ciego del tratamiento con fármacos de los sujetos. Los datos se analizan mediante ensayo post-hoc de Dunnett con el nivel alfa establecido 0,05. La versión para ratón del ensayo de natación forzada se usa más comúnmente. Un valor de DE₆₀ (un 60 % de la cantidad de inmovilidad con respecto a los controles con el vehículo) se calcula para estimar la potencia de los compuestos de ensayo. En estas condiciones de ensayo, las ratas no responden tan fuertemente como los ratones y la significación estadística y la eficacia máxima con respecto a la imipramina del control positivo se usan para evaluar la respuesta al tratamiento.

El Ejemplo 1 se midió en este ensayo realizado básicamente como anteriormente y produjo efectos de tipo antidepressivo visibles en ratones ($F_{4,39} = 9,9$, $p < 0,0001$). La DE₆₀ es 10,5 mg/kg y el efecto máximo es un 61 % de los niveles de inmovilidad con el vehículo a la dosis de 10 mg/kg con respecto a los niveles del control de vehículo. En cuatro repeticiones separadas de este estudio la DE₆₀ media (\pm error estándar de la media) es $6,1 \pm 2,5$ mg/kg y el efecto máximo es $49,5 \pm 11,5$ % de los niveles de inmovilidad tratada con el vehículo. En comparación, el efecto de la imipramina antidepressivo sobre múltiples estudios es $8,6 \pm 1,2$ mg/kg (DE₆₀) y $39 \pm 1,2$ % de los niveles de inmovilidad con el vehículo. En ratas, el Ejemplo 2 se midió en este ensayo realizado básicamente como anteriormente y disminuyó el tiempo de inmovilidad [$F(4,29) = 14,72$, $p < ,0001$ después de la dosificación con 4,1 y 13,8 mg/kg. El efecto máximo del Ejemplo 2 reduce la inmovilidad a un 68 % de las ratas tratadas con el vehículo. Por comparación, 30 mg/kg de imipramina reducen la inmovilidad a un 70 % de los controles con el vehículo. Estos resultados demuestran que los compuestos dentro del alcance de la presente invención son medicamentos útiles para depresión.

Identificación Sistemática de la Inhibición de GliSar por PepT1 *In Vitro* y Determinación de CI₅₀

Los ensayos de PepT 1 se establecen para examinar la capacidad de compuestos profármaco de aminoácidos para interactuar con el transportador PepT1 de la absorción intestinal.

Células HeLa, derivadas del intestino humano, (Colección Americana de Cultivos Tipo) se cultivan en Medio Hyclone (Invitrogen, N° de Cat SH30243) que contiene suero bovino fetal al 10 % (FBS), aminoácidos no esenciales 0,1 mM (NEAA), y 100 unidades/ml de penicilina con 100 µg/ml de estreptomina a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5 %. La línea celular se usa para un máximo de 40 pasos y a continuación se descarta. Células congeladas en viales de 1 ml se descongelan en un baño de agua durante 1 - 2 minutos y se añaden a 5 ml de medio celular a 37 °C. Cada uno de los matraces de tipo T se proporciona con 8,5 ml del medio recién preparado y con 1,5 ml de la solución de reserva celular. Las células se pasan dos veces durante una semana. Esto se consigue aclarando los matraces con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato-ácido etilendiamintetraacético (PBS-EDTA), añadiendo 2 ml de tripsina durante 2-5 minutos, para separar las células, ir añadiendo 8 ml de medio recién preparado para inhibir la actividad adicional de la tripsina. Cada nuevo matraz recibe una combinación de 8,5 ml de medio recién preparado y 1,5 ml de solución de reserva celular, para obtener una dilución celular a 1:6. Las células incuban a 37 °C, hasta que están preparadas para el estudio de absorción.

Las células que son confluentes en un 70-80 % en los matraces de tipo T se siembran 1 día antes del procedimiento de transfección. El matraz con la solución de reserva celular se trata con PBS-EDTA y tripsina para separar las células, y a partir de este momento se usa medio de transfección. En medio de transfección consiste en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco (DMEM) + NEAA. A cada pocillo, se añaden 0,5 ml de la mezcla celular ($1,3 \times 10^5$ es la concentración celular deseada) y las células incuban a 37 °C durante una noche. Veinticuatro horas antes del ensayo, las células se transfectan con PEPT1. La mezcla de transfección se prepara mezclando 600 µl de medios de transfección sin suero, 18 µl de FuGene6 (Roche Diagnostics), y 11 µg del ADN de PepT1. El complejo de reactivo de transfección-ADN se incubaba durante 20 minutos y se añaden 24 µl del complejo reactivo-ADN a cada pocillo.

La inhibición de la actividad de captación de [glicil-1-¹⁴C] Gliclisarcosina (GliSar) mediada por PEPT1 se mide en las células cultivadas en las placas de 24 pocillos 24 horas después de la transfección tal como se ha publicado anteriormente (Zhang y col. 2004, J. Pharm. Exper Ther. 310: 437-445). Para medir la capacidad de un compuesto

de la presente invención para inhibir la captación de [¹⁴C] Gli-Sar, compuestos profármaco se incuban con células HeLa transfectadas transitoriamente con PepT1 confluente de un 80 a un 90 % a 5 mM en medio de absorción a pH 6,0 en presencia de [¹⁴C] Gli-Sar 5 μM (Moravek Biochemicals) y Gli-Sar frío 20 μM. El medio de absorción consiste en NaCl 140 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgSO₄ 0,8 mM, Glucosa 5 mM, tampón tris(hidroximetil) aminometano 25 mM (TRIS). La solución se lleva a continuación a pH 6,0 usando ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico. El volumen de incubación es de 500 μl y se realiza a temperatura ambiente durante 3 minutos. Para detener la absorción al final del tiempo de incubación, en medio de absorción se elimina por aspiración de la monocapa celular y se añaden al pocillo 500 μl de PBS enfriado con hielo. Las células se lavan 3 veces con 500 μl de PBS a temperatura ambiente sin Ca⁺² ni Mg⁺². Las células se lisan a continuación con 300 μl de solución acuosa (H₂O) X100 de Triton al 1 %. Una alícuota de 200 μl se retira y la radiactividad se determina por recuento de centelleo líquido para medir el [¹⁴C] Gli-Sar presente en cada uno de los pocillos de incubación. Se establece un control no inhibitorio y el porcentaje de inhibición de cada profármaco se calcula con respecto a este control. Un control negativo (Glicina) y dos controles positivos (Cefadroxilo y Cefalexina) se realizan en paralelo con cada experimento para demostrar la viabilidad del sistema de ensayo. Los compuestos profármaco con inhibición de absorción de GliSar mayor o igual que la de la Cefalexina se consideran aceptables. Valores medios ± desviación estándar son 10,1 ± 9,5 % (n = 19) para Glicina, 53,2 ± 13,2 % (n = 19) para Cefadroxilo, y 37,5 ± 14,7 % (n = 18) para Cefalexina.

Para el ensayo de Cl₅₀ del PepT, compuestos profármaco se incuban en un intervalo de concentraciones (de 0,0625 a 25 mM) en presencia de [¹⁴C] Gli-Sar 5 μM y Gli-Sar frío 20 μM. Los procedimientos de incubación y de muestreo son exactamente los mismos que los de la identificación y sistemática de PepT1 que se han descrito anteriormente. Los datos de absorción de [¹⁴C] Gli-Sar se evalúan para cada una de las concentraciones de los compuestos profármaco y se calcularon los valores de Cl₅₀.

Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4, y 5 se midieron en este ensayo realizado básicamente como anteriormente para tener una inhibición de la absorción de [3H] Gli-Sar por hPepT1 a 5mM de un 38 % (n = 3, DS = 18,4), un 51 % (n = 1), un 32 % (n = 1), y un 44 % (n = 1), respectivamente. Los compuestos de los Ejemplos 2 y 3 se midieron en este ensayo básicamente como anteriormente para tener una Cl₅₀ de inhibición de la absorción de [3H] Gli-Sar por hPepT1 de 1,84 mM (ES = 0,42) y 5,36 mM (ES = 1,69), respectivamente. Estos resultados demuestran que los compuestos profármaco de aminoácido dentro del alcance de la presente invención se absorben por vía oral a través del transportador de PepT1.

Ensayo *In Vitro* de Hidrólisis de Profármacos Intestinales

Homogeneizados congelados intestinales de duodeno humano (relación de tejido:tampón a 1:2 usando tampón Tris Fosfato 100 mM, pH 7,4) se obtienen en Celsius *In Vitro* Technologies (Baltimore, MD) que eran sin fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) ni EDTA.

Cada lote de duodeno humano se obtiene a partir un solo donante y el intestino se raspe las secciones se congelan por separado. Todas las colecciones de tejidos originales se realizan a 4 °C y se congelan inmediatamente a -70 °C. Homogeneizados de intestino humano se descongelan y se diluyen hasta una concentración final de proteínas de 0,5 mg/ml en tampón de PBS 100 mM, pH 7,4 inmediatamente antes de las incubaciones.

Las incubaciones se realizan en placas de 96 pocillos y todos los compuestos profármaco se realizan por duplicado cada día. Las soluciones de reserva de compuestos profármaco se preparan en agua a una concentración de 1 mM. Una alícuota de 200 μl de 0,5 mg/ml de homogeneizado intestinal y 196 μl de tampón de PBS 100 mM se colocan en una placa de 96 pocillos en un baño de agua a 37 °C. Usando un pipeteador para 96 pocillos, 4 μl de de la solución de compuesto profármaco 1 mM se transfieren en el homogeneizado. Inmediatamente después de la adición del compuesto profármaco (tiempo cero) y después de 1 hora de incubación, 50 μl de muestras de la mezcla de incubación se retiran usando un pipeteador desechable automatizado simultáneo para 96 pocillos y añadido directamente 200 μl de solución de inactivación con metanol que contienen 100 ng/ml de Patrón Interno. Las muestras se centrifugan a continuación a 3500 rpm durante 5 minutos a 10 °C. El sobrenadante (200 μl) se transfieren a una placa final para PCR de 96 pocillos y se cierra herméticamente para análisis por LC/MS/MS.

Las concentraciones de los compuestos hidrolizados de la presente invención en las mezclas de incubación se determinan usando detección por LC/MS/MS en un espectrómetro de masas cuadrupolo Sciex API 4000 con la versión 1.4.2, Analizador Turbolon-Spray, ionización positiva, y Monitoreo Selectivo de Reacción (SRM). Una columna para HPLC Waters Atlantis® T3 (20 x 2,1 mm, 5 μM) se usa a temperatura ambiente con un caudal de 1,0 ml/min y un gradiente de fase móvil de un 0,1 % de fase móvil A a un 99 % de fase móvil B. La fase móvil A es agua:ácido heptafluorobutérico a 1000:5 y la fase móvil B es metanol:ácido acético glacial a 1:1.

Las concentraciones de los compuestos hidrolizados de la presente invención en las mezclas de incubación intestinal se determinan a partir de curvas convencionales preparadas por dilución dos veces por repetición comenzando a 10 μM en PBS 100 mM pH 7,4 y posteriormente se inactiva con solución de metanol-patrón interno idéntica para las muestras. Los promedios y las desviaciones estándar se calculan usando Microsoft® Office Excel® 2007. La cantidad de hidrólisis se determina como un porcentaje molar del compuesto formado con respecto a la concentración del compuesto profármaco añadido. La hidrólisis del control positivo, Compuesto Profármaco Interno

A a Fármaco de Compuesto Interno A, realizada en cada lote dio como promedio un 75,3 % (n = 20). Los valores finales se normalizan a continuación con respecto a la formación de Fármaco de Compuesto Interno A.

5 Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4, 5, y 6 se midieron en este ensayo realizado básicamente como anteriormente para tener una hidrólisis intestinal humana con respecto al Compuesto Profármaco Interno A de un 61 % (n = 3, DS = 11,1), un 53 % (n = 3, DS = 11,9), un 45 % (n = 1), un 35 % (n = 2; 34,1, 35,2), y un 2 % (n = 1), respectivamente. Estos resultados demuestran que los compuestos profármaco dentro del alcance de la presente invención se hidrolizan en el intestino humano.

Ensayo *In Vitro* de Hidrólisis de Homogeneizados S-9 de Hígado Humano

10 Fracciones S9 de hígado se obtienen en Xenotech LLC (Lenexa, MO). El lote es de un grupo de dos donantes, uno masculino y otro femenino. La fracción S9 de hígado se prepara y se diluye usando un tampón de homogeneización que consiste en Tris 50 mM, pH 7,4 a 4 °C y cloruro de potasio 150 mM sin EDTA. Los compuesto profármaco se incuban en el homogeneizado de hígado durante 2 horas a 37 °C, después de lo cual la concentración del compuesto se determina por LC/MS/MS. La hidrólisis de Clopidogrel a Ácido Carboxílico de Clopidogrel se usa como un control positivo del ensayo.

15 Las incubaciones se realizan en formato de 96 pocillos y todos los compuestos de profármaco se realizan por duplicado cada día. Las soluciones de compuesto profármaco de reserva se preparan en agua a una concentración de 1 mM. La fracción S9 de hígado humano se diluye hasta una concentración final de proteínas de 0,5 mg/ml en tampón de PBS 100 mM, pH 7,4.

20 Una alícuota de 200 µl de 0,5 mg/ml de homogeneizado S-9 de hígado humano y 196 µl de tampón de PBS 100 mM se colocan en una placa de 96 pocillos en un baño de agua a 37 °C. Usando un pipeteador para 96 pocillos, 4 µl de la solución de profármaco 1 mM se transfieren en el homogeneizado. Para asegurar que la hidrólisis no se debe a la inestabilidad química, los compuestos profármaco también se incuban con tampón de PBS sólo sin S-9 de hígado. Inmediatamente después de la adición del compuesto profármaco (tiempo cero) y después de 1 hora de incubación, muestras de 50 µl que la mezcla de incubación se retiran usando un pipeteador automatizado de 96 pocillos
25 simultáneo desechable y se añade directamente a 200 µl de solución inactivadora de metanol que contiene 100 ng/ml de Patrón Interno. Las muestras se centrifugan a continuación a 3500 rpm durante 5 minutos a 10 °C. El sobrenadante (200 µL) se transfiere a una placa final para PCR de 96 pocillos y se cierra herméticamente para análisis por LC/MS/MS.

30 La cuantificación por LC/MS/MS del compuesto formado durante la incubación se realiza en un Analizador Sciex API 4000, versión 1.4.2, TurbolonSpray, ionización positiva, y Monitoreo Selectivo de Reacción (SRM). La columna para HPLC usada es una Waters Atlantis® T3 (20 x 2,1 mm, 5 µm) a temperatura ambiente con un caudal de la fase móvil de 1,0 ml/min. La fase móvil A es agua:ácido heptafluorobutérico a 1000:5 y la fase móvil B e metanol/ácido acético glacial a 1:1. Un gradiente de fase móvil se usa comenzando con una relación de fase móvil A/B de 99,9/0,1 y finalizando a 1/99.

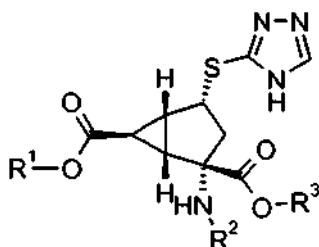
35 Las concentraciones de compuesto hidrolizado en las mezclas de incubación se determinan a partir de curvas convencionales preparadas por dilución dos veces por repetición comenzando a 10 µM en PBS 100 mM pH 7,4 y posteriormente se inactiva con solución de metanol-patrón interno idéntica para las muestras. Los promedios y las desviaciones estándar se calculan usando Microsoft® Office Excel® 2007. Los valores finales se presentan como un porcentaje molar del compuesto formado con respecto a la concentración de compuesto por profármaco añadido. La hidrólisis de Clopidogrel a Ácido Carboxílico de Clopidogrel se usa como el control positivo y tiene como promedio un
40 73,0 % (n = 27).

45 Los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 5, 6, y 7 se miden en este ensayo realizado básicamente como anteriormente para tener una hidrólisis S9 de hígado humano de un 1 % (n = 1), un 8 % (n = 1), un 0,4 % (n = 1), un 9 % (n = 2; 4,4, 13,6), y un 29 % (n = 1), respectivamente. Estos resultados demuestran que los compuestos profármaco dentro del alcance de la presente invención se hidrolizan en el hígado humano.

50 Los datos demuestran que los compuestos profármaco de aminoácido dentro del alcance de la presente invención inhibe la absorción del sustrato GliSar por PepT1 tan bien o mejor que cefadroxilo y cefalexina (Zhang y col, 2004, JPET 310: 437-445), lo cual es predictivo de la absorción oral humana a través del transportador de PepT1. Además de la absorción del compuesto profármaco, después de entrar en el organismo, la hidrólisis del compuesto profármaco para producir el compuesto activo es esencial. Los presentes estudios de *in vitro* demuestran que los compuestos profármaco de aminoácidos dentro del alcance de la presente invención se pueden hidrolizar a través del intestino humano. La hidrólisis de compuestos profármaco de diéster se producen en homogeneizados de hígado humano lo que demuestra que los compuestos profármaco de diéster dentro del alcance de la presente invención se hidrolizan en seres humanos después de la exposición oral. Estos datos en conjunto predicen que los compuestos profármaco de aminoácidos y los compuestos profármaco de diéster dentro del alcance de la presente invención se hidrolizan en seres humanos.
55

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que

- 5 R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno, y R³ es hidrógeno;
 R¹ es hidrógeno, R² es (2S)-2-aminopropanoilo, y R³ es hidrógeno;
 R¹ es hidrógeno, R² es (2S)-2-amino-4-metilsulfanil-butanoilo, y R³ es hidrógeno;
 R¹ es hidrógeno, R² es (2S)-2-amino-4-metil-pentanoilo, y R³ es hidrógeno; R¹ es hidrógeno, R² es 2-aminoacetilo, y R³ es hidrógeno;
- 10 R¹ es bencilo, R² es hidrógeno, y R³ es bencilo; o
 R¹ es (2-fluorofenil)metilo, R² es hidrógeno, y R³ es (2-fluorofenil)metilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato de la sal.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-amino-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que es ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-amino-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-(((2S)-2-aminopropanoil)amino)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 que es clorhidrato del ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-(((2S)-2-aminopropanoil)amino)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-(((2S)-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil)amino)-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 que es clorhidrato del ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-(((2S)-2-amino-4-metilsulfanil-butanoil)amino)-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-(((2S)-2-amino-4-metil-pentanoil)amino)-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 que es clorhidrato del ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-(((2S)-2-amino-4-metil-pentanoil)amino)-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-((2-aminoacetil)amino)-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 que es clorhidrato del ácido (1R,2S,4R,5R,6R)-2-((2-aminoacetil)amino)-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (1R,2S,4R,5R,6R)-2-amino-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 que es (1R,2S,4R,5R,6R)-2-amino-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dibencilo.
- 40 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (1R,2S,4R,5R,6R)-2-amino-4-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de bis((2-fluorofenil)metilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es clorhidrato de (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de *bis*[(2-fluorofenil)metilo].
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[[(2*S*)-2-amino-1-oxo-propil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-, monohidrato.
- 5 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, 2-[[[(2*S*)-2-amino-1-oxo-propil]amino]-4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)-, sal de monoamonio, (1*R*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-, monohidrato en forma cristalina **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $2\theta \pm 0,2$ iguales a 18,61 y 21,07.
- 10 18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.
19. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en terapia.
20. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico seleccionado entre el grupo que consiste en trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión, y trastorno por ansiedad generalizada.
- 15 21. El compuesto o sal para uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno psiquiátrico es trastorno bipolar.
22. El compuesto o sal para uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno psiquiátrico es esquizofrenia.
23. El compuesto o sal para uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno psiquiátrico es depresión.
24. El compuesto o sal para uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno psiquiátrico es trastorno por ansiedad generalizada.
- 20 25. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.