

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 945**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 491/052** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08834746 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2203445**

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

30 Prioridad:

**02.10.2007 GB 0719235**

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

**20.06.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BERTANI, BARBARA;  
CARDULLO, FRANCESCA;  
DAMBRUOSO, PAOLO;  
MARZORATI, PAOLA;  
MICHELI, FABRIZIO;  
PASQUARELLO, ALESSANDRA;  
SERI, CATIA y  
TEDESCO, GIOVANNA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 469 945 T3**

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

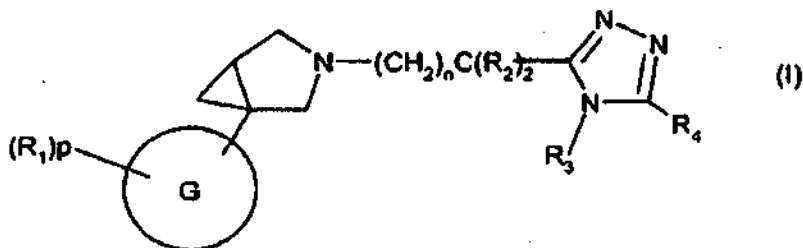
DESCRIPCIÓN

Derivados de azabiciclo[3.1.0]hexilo como moduladores de receptores de dopamina D<sub>3</sub>

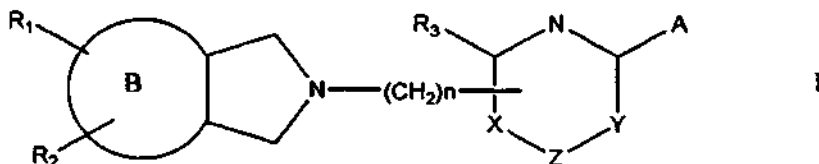
La presente invención se refiere a compuestos novedosos, procedimientos para su preparación, intermedios usados en estos procedimientos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en tratamiento, como moduladores de receptores de dopamina D<sub>3</sub>.

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que tienen afinidad por los receptores de dopamina, en particular el receptor de dopamina D<sub>3</sub>. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de afecciones en las que la modulación, en especial antagonismo/inhibición, del receptor de D<sub>3</sub> es beneficiosa, por ejemplo, para tratar la drogodependencia o como agentes antipsicóticos.

El documento WO2006/108701 divulga los siguientes compuestos, como moduladores de receptores de dopamina D<sub>3</sub> en los que G, R<sub>1</sub>, p, n, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen.



El documento US 5.908.844 divulga derivados de azabiciclo[3.1.0]hexano útiles, entre otros, como moduladores de dopamina en los que A, B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y, Z y n son como se definen.



Recientemente, se ha publicado una solicitud de patente como WO2007/113232 divulgando los siguientes compuestos o algunas sales de los mismos:

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

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

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

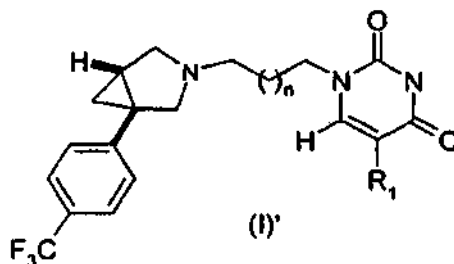
5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

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

Las referencias anteriores no divulgan compuestos de la presente invención.

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



en la que

$R_1$  es un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente condensado con un hetero o carbociclo de 6 miembros; dicho sistema de 5 u 11 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcanóilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$  y  $SF_5$ ;

y  $n$  es 1 o 2;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I)' no sea:

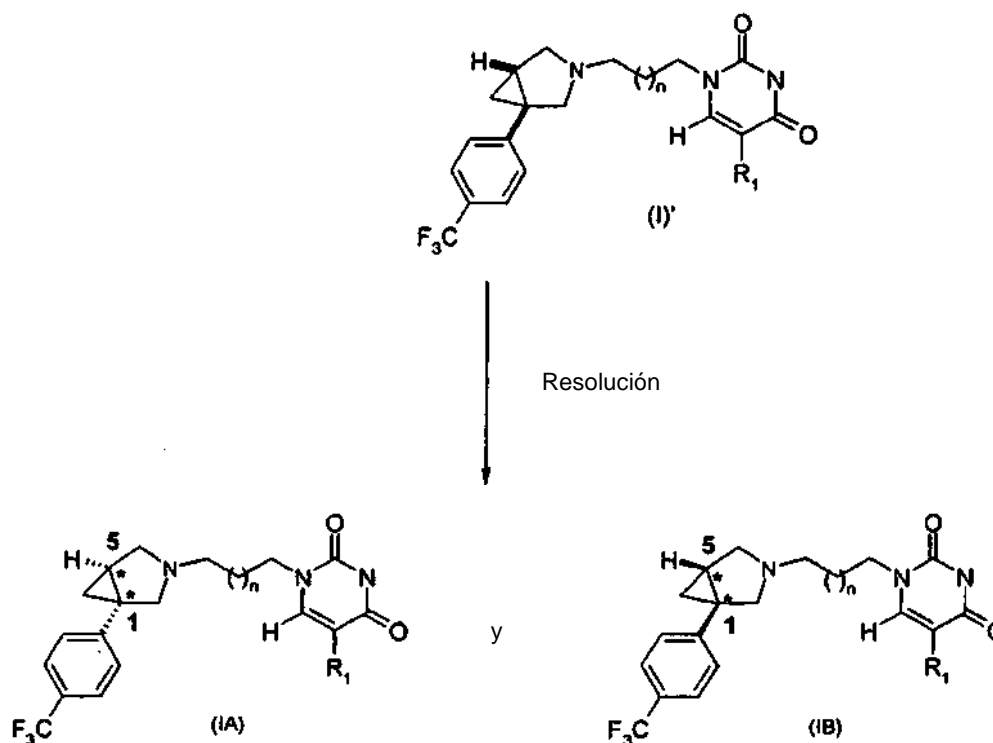
- 5-*(2-tienil)*-1-(3-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 10 clorhidrato de 5-*(2-tienil)*-1-(3-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*) - pirimidindiona;
- 5-*(3-metil-2-tienil)*-1-(3-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- clorhidrato de 5-*(3-metil-2-tienil)*-1-(3-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- 15 5-*(3-metil-2-tienil)*-1-(4-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- clorhidrato de 5-*(3-metil-2-tienil)*-1-(4-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- 5-*(3,5-dimetil-4-isoxazolil)*-1-(3-*{(1S,5R)*-1-(4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1*H*,3*H*) - pirimidindiona;
- 20 clorhidrato de 5-*(3,5-dimetil-4-isoxazolil)*-1-(3-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-*(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)*-1-(3-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- clorhidrato de 5-*(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)*-1-(3-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)
- 25 -2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-*(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)*-1-(4-*{(1S,5R)*-1-(4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- clorhidrato de 5-*(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)*-1-(4-*{(1S,5R)*-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}butil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona.
- 30 En un modo de realización, en los compuestos de fórmula (I)',  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en:
- 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-ilo;
- 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-ilo;
- 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-ilo;
- 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;
- 35 4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-ilo;
- 1-metil-1*H*-imidazol-5-ilo;

- 1-metil-1*H*-pirrol-2-ilo;  
 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-ilo;  
 1 H-pirazol-4-ilo;  
 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo;
- 5 4-isotiazolil;  
 1,3-tiazol-2-ilo;  
 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo;  
 1*H*-pirazol-1-ilo;  
 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-ilo;
- 10 3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-ilo;  
 3-(trifluorometil)-4,7-dihidropirano[3,4-*c*]pirazol-1(5*H*)-ilo;  
 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-1-ilo;  
 3-metil-1*H*-pirazol-1-ilo;  
 4-metil-1*H*-pirazol-1-ilo;
- 15 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo;  
 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo;  
 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo;  
 3-metil-4-isotiazolil;  
 1 H-pirazol-3-carbonitrilo;
- 20 y 5-metil-4-isoxazolilo.

Debido a la presencia del ciclopropano condensado, se cree que los compuestos de fórmula (I)' tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (ambos grupos enlazados al sistema de anillo bicíclico están en la misma cara de este sistema de anillo bicíclico), representada por el resaltado en negrita de los enlaces.

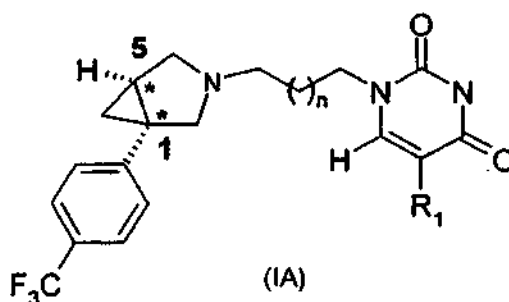
- 25 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I)' poseen al menos dos centros quirales, concretamente en la posición 1 y 5 en la porción de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la disposición cis fija, los compuestos pueden existir en dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales en el ciclopropano. También se apreciará, en común con la mayoría de las moléculas biológicamente activas que el nivel de actividad biológica puede variar entre los estereoisómeros individuales de una molécula dada.

- 30 En los compuestos de fórmula (I)' existen al menos dos centros quirales, que están situados en la parte del ciclopropano, como se representa a continuación (lo resaltado en negrita quiere decir la configuración "cis"); por medio de resolución óptica de una mezcla que contiene los dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales en el ciclopropano, se pueden obtener los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (I)' como se muestra en el esquema a continuación:



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

- 5 En un modo de realización de la presente invención se proporcionan compuestos de fórmula (IA), o sales de los mismos, que corresponden a isómeros estereoquímicos de compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración (1*S*, 5*R*) en los centros quirales en la posición denominada 1 y 5:



- 10 en la que  $R_1$  y  $n$  se definen como antes para los compuestos de fórmula (I)', con la condición de que el compuesto de fórmula (IA) no sea:

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

clorhidrato de 5-(2-tienil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;

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

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

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

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

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

5 clorhidrato de 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;

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

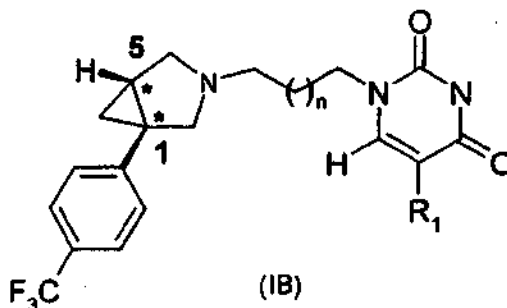
10 clorhidrato de 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;

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

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

15 Se pretende en el contexto de la presente invención que los isómeros estereoquímicos de fórmula (IA) enriquecidos en la configuración (1*S*, 5*R*) en los centros denominados 1 y 5, correspondan en un modo de realización al menos a un 90 % e.e. (exceso enantiomérico). En otro modo de realización, los isómeros corresponden al menos a un 95 % e.e. En otro modo de realización, los isómeros corresponden al menos a un 99 % e.e.

20 En otro modo de realización de la presente invención se proporcionan compuestos de fórmula (IB), o sales de los mismos, que corresponden a isómeros estereoquímicos de compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración (1*R*, 5*S*) en los centros quirales en la posición denominada 1 y 5:



en la que  $R_1$  y  $n$  se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), con la condición de que el compuesto de fórmula (IB) no sea:

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

clorhidrato de 5-(2-tienil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;

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

30 clorhidrato de 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;

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

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

35 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;

clorhidrato de 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;

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

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

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

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

Todos los modos de realización descritos para los compuestos de fórmula (I)' se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula (IA), (IB).

- 10 El término 'alquilo C<sub>1-4</sub>' como se usa en el presente documento como grupo o como parte del grupo se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo.

El término 'grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>' como se usa en el presente documento puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi y similares.

- 15 El término 'grupo alcanoilo C<sub>1-4</sub>' como se usa en el presente documento puede ser un grupo alcanoilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo acetilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, i-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo o t-butilcarbonilo y similares.

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

- 20 El término 'haloalquilo C<sub>1-4</sub>' como se usa en el presente documento quiere decir un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por halógeno tal como, por ejemplo, un grupo trifluorometilo y similares.

El término 'grupo haloalcoxi C<sub>1-4</sub>' como se usa en el presente documento puede ser un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> como se define antes de sustituirse con al menos un halógeno, preferentemente flúor, tal como OCHF<sub>2</sub>, o OCF<sub>3</sub>.

- 25 El término 'heteroarilo de 5 miembros' como se usa en el presente documento quiere decir un anillo heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono.

Los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros representativos incluyen (pero no se limitan a): furilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, oxazolilo, isooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

- 30 El término 'grupo heterocíclico o carbocíclico de 6 miembros' quiere decir un anillo carbociclo monocíclico de 6 miembros que es saturado, insaturado o bien aromático, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado.

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

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto de acuerdo con la presente invención preparada a partir de un ácido o base orgánica o inorgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con relación a los compuestos originales. Dichas sales deben tener evidentemente un anión o catión fisiológicamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfónico, isotiónico, múcico, gentísico, isonicotínico, sacárido, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, alginico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo ácidos bencenosulfónico y p-toluensulfónico; sales de adición de base formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumaína (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión no farmacéuticamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.
- 50

En un modo de realización, n es 1. En otro modo de realización, n es 2.

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

5 Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I) usando procedimientos convencionales.

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

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

15 A continuación en el presente documento, los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en procedimientos químicos) se denominan como "compuestos de la invención".

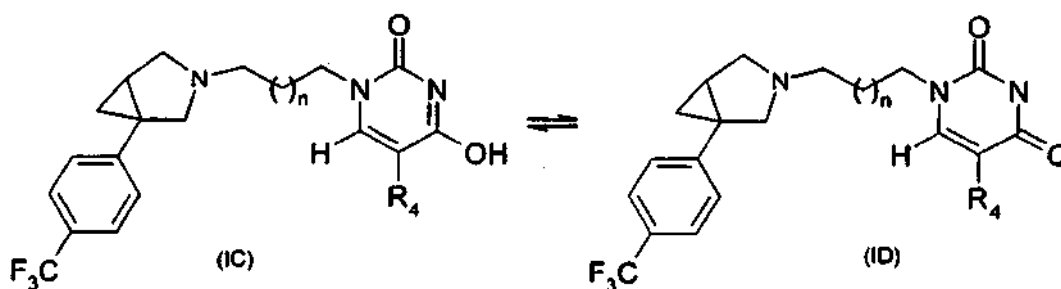
20 Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación de los compuestos de la invención, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para prevenir reacciones secundarias no deseadas. Los grupos protectores adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden usar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de grupos protectores amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifático (por ejemplo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres de alquilo tales como tetrahidropiraniilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato.

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

40 Los compuestos de la presente invención y sales no farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos  $^{125}\text{I}$  son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotones individuales), todos útiles en diagnóstico por imagen cerebral. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo incremento en la semivida *in vivo* o reducción en los requisitos de dosificación y, por tanto, puede ser preferente en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y las sales no farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar, en general, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

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





Se pretende que ambas formas tautómeras estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. En un modo de realización, los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

- 5 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 10 5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 15 5-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- 1-3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 20 5-(1*H*-pirazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(4-isotiazolil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 25 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1*H*-pirazol-1-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 30 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 35 5-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-[3-(trifluorometil)-4,7-dihidropirano[3,4-*c*]pirazol-1(5*H*)-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-1-il]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;

- 5-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 pirimidindiona; (1*H*,3*H*)-
- 1-[2,4-dioxo-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;
- 5 5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 pirimidindiona; (1*H*,3*H*)-
- 5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)pirimidindiona;
- 10 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 15 o una sal de los mismos.
- En otro modo de realización, los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:
- 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 20 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 25 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 30 5-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1*H*-pirazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 35 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(4-isotiazolil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 40 5-(1*H*-pirazol-1-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;

5-[3-(trifluorometil)-4,7-dihidropirano[3,4-c]pirazol-1(5H)-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

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

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

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

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

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

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

20 5-(3-metil-4-isotiazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

o una sal de los mismos.

En otro modo de realización, los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

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

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

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

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

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

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

35 5-(1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

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

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

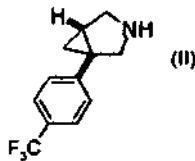
5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1H,3H)-pirimidindiona;

o una sal de los mismos.

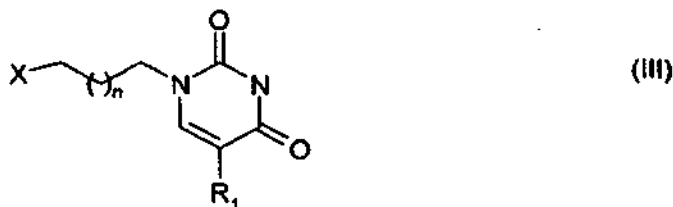
45 Algunos de los compuestos de la presente invención o intermedios de los mismos se pueden preparar siguiendo alguno de los procedimientos descritos en la publicación internacional PCT WO2005/080382.

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

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

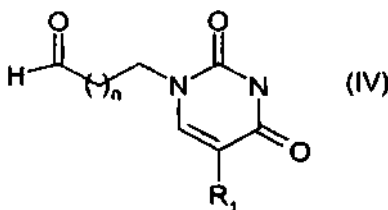


5 con un compuesto de fórmula (III):



en la que R<sub>1</sub> y n son como se definen para la fórmula (I)' y X es un grupo saliente; o

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



10 en la que R<sub>1</sub> y n son como se definen por la fórmula (I)';

y a continuación opcionalmente para el procedimiento (a) o el procedimiento (b):

(i) retirar cualquier grupo protector; y/o

(ii) formar una sal; y/o

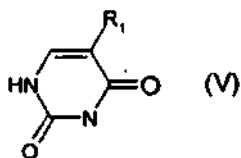
15 (iii) convertir un compuesto de fórmula (I)' o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I)' o una sal del mismo.

20 El procedimiento (a) se puede realizar usando procedimientos convencionales para la formación de una amina terciaria. El grupo saliente X puede ser halógeno, tal como cloro. De forma alternativa, X puede ser un grupo sulfonilo tal como alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo metanosulfonilo), alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo en el que el arilo es fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, en el que en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C<sub>1-2</sub>; por ejemplo para-toluensulfonilo. Cuando X es un halógeno, la reacción se puede llevar a cabo usando una base, tal como carbonato de potasio, en presencia de una fuente de yoduro, tal como yoduro de sodio, en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo 60 °C.

25 El procedimiento (b) se puede realizar usando procedimientos convencionales para la formación de una amina terciaria por medio de aminación reductora. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo usando triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como 1,2 dicloroetano a 0 °C.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica (por ejemplo J. Med. Chem. 1981, 24, 481-490 o la publicación internacional PCT WO2005/080382).

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



en la que  $R_1$  es como se define anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula (VI):



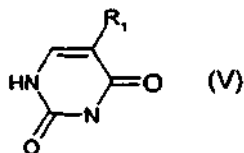
5 en la que  $n$  se define como para la fórmula (I),  $X$  es como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (III) y  $L$  es un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de bromo.

De forma alternativa,  $L$  puede ser un grupo sulfonilo tal como alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo metanosulfonilo), alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  o haloalquilsulfonilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo en el que el arilo es fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, en el que en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo  $C_{1-2}$ ; por ejemplo para-toluensulfonilo. Cuando  $L$  es un halógeno, la reacción se puede llevar a cabo usando una base, tal como carbonato de potasio, en presencia de una fuente de yoduro, tal como yoduro de sodio, en un disolvente, tal como  $N,N$ -dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo  $60\text{ }^\circ\text{C}$ .

10

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

15 f) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):



en la que  $R_1$  se define como para los compuestos de fórmula (I)', con un compuesto de fórmula (VII)



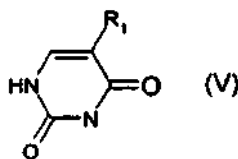
20 en la que  $n$  se define como para la fórmula (I)',  $X$  es como se define anteriormente para los compuestos de fórmula (III) y  $M$  es un grupo protector carbonílico apropiado (por ejemplo dimetilacetal o dioxolano); y a continuación

g) escindiendo el grupo protector.

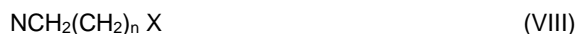
La escisión del grupo protector se puede llevar a cabo en condiciones apropiadas conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, cuando  $M$  es dimetilacetal, la escisión se puede llevar a cabo por tratamiento con una solución diluida de ácido clorhídrico en dioxano o metanol con calentamiento suave (por ejemplo,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ).

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

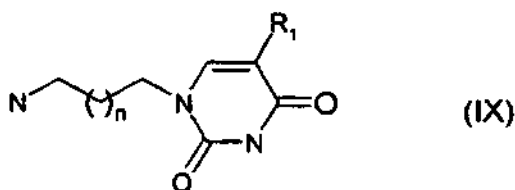
h) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V), como se define anteriormente:



con un compuesto de fórmula (VIII)



30 en la que  $n$  se define como para la fórmula (I)',  $X$  es como se define anteriormente y  $N$  es una función alcohólica protegida (por ejemplo: terc-butildimetilsililo) para formar un compuesto de fórmula (IX)



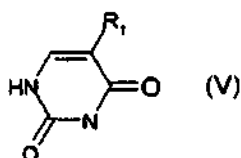
y a continuación

i) escindiendo el grupo protector en condiciones apropiadas conocidas por el experto en la técnica y por oxidación posterior de la función alcohólica libre obtenida al grupo carbonilo.

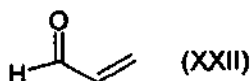
- 5 Por ejemplo, cuando N es un grupo protector terc-butildimetilsililo, la escisión se puede realizar por tratamiento con una solución 1 N de ácido clorhídrico en dioxano a 0 °C durante 1 hora. Las condiciones apropiadas para la etapa de oxidación comprenden la oxidación mediada por peryodinano de Dess-Martin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

10 Un compuesto de fórmula (IVa), que es un compuesto de fórmula (IV) como se define anteriormente, en la que n=1, también se puede preparar:

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



con un compuesto de fórmula (XXII)

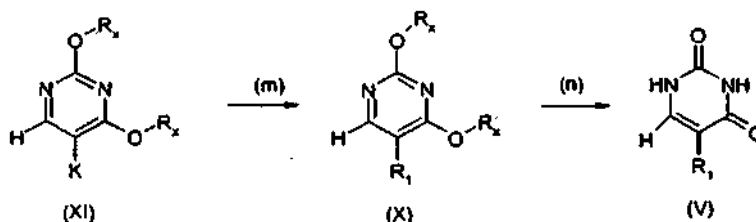


- 15 Por medio de la reacción de aza-Michael. Las condiciones de reacción típicas pueden comprender el uso de N,N-DMF como disolvente y TEA como base a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VI), (VII), (VIII) y (XXII) están comercialmente disponibles o se pueden preparar por medio de reacciones conocidas en la literatura.

- 20 Los compuestos de fórmula (V) están comercialmente disponibles o bien se pueden preparar por medio de reacciones conocidas en la literatura o por medio de los procedimientos descritos a continuación en el presente documento.

Los compuestos (V) como se define anteriormente se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



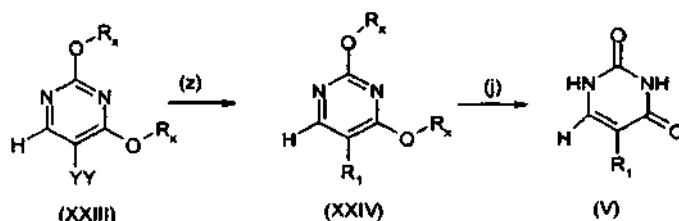
- 25 La etapa (m) quiere decir el acoplamiento de los compuestos de fórmula (XI) (comercialmente disponibles, en la que R<sub>x</sub> puede ser un grupo metilo, bencilo o t-butilo) con un ácido heteroaril-borónico o éster para dar los compuestos de fórmula (X) cuando K es halógeno, es decir bromo o yodo. Cuando K es ácido borónico, la etapa (m) quiere decir el acoplamiento con un derivado halogenado heteroarilo o fenilo, es decir derivado de bromo o yodo.

La etapa (n) quiere decir la escisión del grupo protector di  $R_x$  para dar el compuesto (V). Las condiciones adecuadas para la escisión de los grupos protectores metilo o t-butilo son condiciones ácidas; las condiciones adecuadas para la retirada de bencilo comprenden el uso de  $Me_3Si$  en diclorometano.

5 La etapa (m) se puede realizar de forma adecuada usando el procedimiento convencional para el acoplamiento de Suzuki, usando, por ejemplo  $Pd(OAc)_2$  como la fuente de paladio (0) catalítico, en presencia de  $Na_2CO_3$  como base y un ácido aril-borónico o éster aril-borónico adecuado en un disolvente apropiado, tal como nPrOH.

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

10 Algunos de los compuestos de fórmula (V) como se define anteriormente también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema sintético:

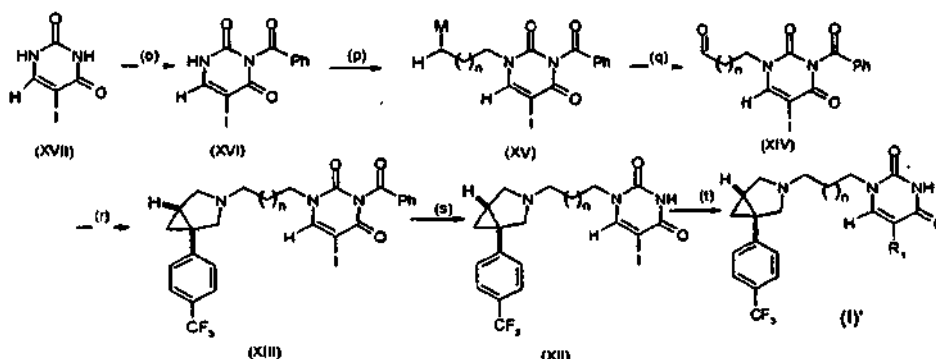


15 La etapa (z) quiere decir la formación del heterociclo apropiado  $R_1$  a partir de los compuestos de fórmula (XXIII) (comercialmente disponibles, en la que  $R_x$  puede ser un grupo metilo, bencilo o t-butilo y YY es una función carboxílica activada, es decir éster o ácido carboxílico) siguiendo procedimientos bien conocidos disponibles en la técnica.

20 La etapa (j) quiere decir la escisión de los grupos protectores di  $R_x$  para dar el compuesto (V). Las condiciones adecuadas para la escisión de los grupos protectores metilo o t-butilo son condiciones ácidas; las condiciones adecuadas para la retirada de bencilo comprenden el uso de  $Me_3Si$  en diclorometano. La etapa (z) se puede realizar de forma adecuada usando el procedimiento convencional para la formación de heterociclos tal como, por ejemplo, hacer reaccionar el correspondiente derivado de éster (XXIII) con el derivado de aldoxima apropiado en presencia de hidruro de sodio como base y tamices moleculares activados en THF como disolvente.

La etapa (j) se puede realizar típicamente usando una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano como disolvente a 0 °C durante 1 hora.

25 Un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (I)', como se define anteriormente, se proporciona de acuerdo con el siguiente esquema:



30 La etapa (o) quiere decir la protección de la función N-3 uracilica de los compuestos de fórmula (XVII) con un grupo protector adecuado para dar los compuestos de fórmula (XVI). Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo benzilo, la reacción se puede llevar a cabo usando cloruro de benzilo en piridina seca como disolvente a temperatura ambiente durante 3 horas.

La etapa (p) quiere decir la alquilación de la función N-5 uracilica de los compuestos de fórmula (XVI) para dar compuestos de fórmula (XV), en la que M es un grupo protector carbonilo apropiado (por ejemplo dimetilacetal o dioxolano). La reacción se puede realizar de forma adecuada, por ejemplo, usando 3-bromo-1,1-dimetoxipropano o 3-bromo-1,1-dimetoxibutano comercialmente disponible y carbonato de potasio como base en DMF seco.

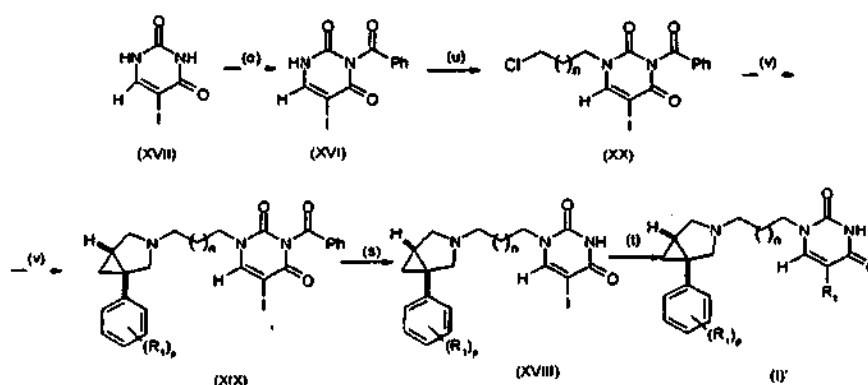
La etapa (q) quiere decir la escisión del grupo protector carbonilo de los compuestos de fórmula (XV) para dar los compuestos de fórmula (XIV). Esta etapa se puede realizar típicamente usando una solución 1 N de ácido clorhídrico en dioxano como disolvente a 60 °C.

5 La etapa (r) quiere decir la aminación reductora de los compuestos de fórmula (XIV) para dar los compuestos de fórmula (XIII). Esta etapa se puede realizar típicamente usando triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor en 1,2-dicloroetano seco como disolvente a 0 °C durante 1 hora.

La etapa (s) quiere decir la escisión del grupo protector de los compuestos de fórmula (XIII) para dar los compuestos de fórmula (XII). Cuando el grupo protector es un grupo benzoilo, la etapa se puede realizar por medio de una solución diluida de NH<sub>3</sub> (3% en MeOH) a temperatura ambiente durante 3 horas.

10 La etapa (t) quiere decir el acoplamiento del compuesto (XII) con un ácido fenil o heteroaril-borónico o éster para dar los compuestos (I)'. Esta etapa se puede realizar usando el procedimiento convencional para el acoplamiento de Suzuki, usando, por ejemplo Pd(OAc)<sub>2</sub> como la fuente de paladio (0) catalítico, en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y un ácido fenil o heteroaril-borónico o éster fenil o heteroaril-borónico adecuado en un disolvente apropiado, tal como nPrOH.

15 De forma alternativa, los compuestos de fórmula (I)', como se define anteriormente, se pueden preparar a través de las siguientes etapas:



20 La etapa (o) quiere decir la protección de la función N-3 uracílica de los compuestos de fórmula (XVII) con un grupo protector adecuado para dar los compuestos de fórmula (XVI). Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo benzoilo, la reacción se puede llevar a cabo usando cloruro de benzoilo en piridina seca como disolvente a temperatura ambiente durante 3 horas.

La etapa (u) quiere decir la alquilación de la función N-5 uracílica de los compuestos de fórmula (XVI) para dar los compuestos de fórmula (XX). La reacción se puede realizar de forma adecuada usando 3-bromo-1-cloro-propano o 3-bromo-1-cloro-butano comercialmente disponible y carbonato de potasio como base en DMF seco.

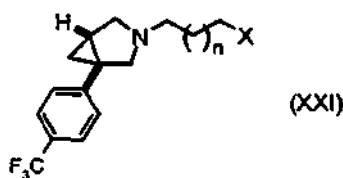
25 La etapa (v) quiere decir la alquilación de los compuestos de fórmula (XX) para dar los compuestos de fórmula (XIX). Esta etapa se puede realizar típicamente en condiciones de alquilación clásicas conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, la reacción se puede realizar en EtOH y en presencia de DIPEA, por medio de irradiación de microondas.

30 La etapa (s) quiere decir la escisión del grupo protector de los compuestos de fórmula (XIX) para dar los compuestos de fórmula (XVIII). Cuando el grupo protector es un grupo benzoilo, la etapa se puede realizar por medio de una solución diluida de NH<sub>3</sub> (3% en MeOH) a temperatura ambiente durante 3 horas.

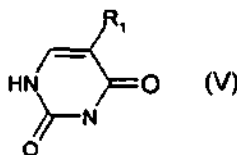
35 La etapa (t) quiere decir el acoplamiento del compuesto (XVIII) con un ácido heteroaril-borónico o éster para dar los compuestos (I)'. Esta etapa se puede realizar usando el procedimiento convencional para el acoplamiento de Suzuki, usando, por ejemplo Pd(OAc)<sub>2</sub> como la fuente de paladio (0) catalítico, en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y un ácido fenil o heteroaril-borónico o éster fenil o heteroaril-borónico adecuado en un disolvente apropiado, tal como nPrOH.

Los compuestos de fórmula (Ia)', que es un compuesto de fórmula (I)' como se define anteriormente en la que n es 1, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXI):





en la que X es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (V):



en la que R<sub>1</sub> es como se define anteriormente en el presente documento.

5 Un compuesto de fórmula (XXI) se puede preparar por alquilación de un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina, con un derivado de propilo que lleva dos grupos salientes de reactividad preferentemente diferencial en las posiciones 1 y 3, por ejemplo 1-bromo-3-cloropropano.

10 Cuando se requiere un enantiómero o diastereómero específico de un compuesto de fórmula (I)' o sales del mismo, esto se puede obtener, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiómera o diastereómera correspondiente usando procedimientos convencionales.

Por tanto, por ejemplo, los enantiómeros o diastereómeros específicos de los compuestos se pueden obtener a partir de la mezcla enantiómera o diastereómera correspondiente usando procedimientos cromatográficos quirales, tales como, por ejemplo, HPLC quiral.

15 De forma alternativa, un enantiómero o diastereómero específico de un compuesto de fórmula general (I), o sales del mismo, se puede sintetizar a partir de los intermedios ópticamente activos apropiados usando cualquiera de los procedimientos generales descritos en el presente documento.

20 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I)' o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, presentan afinidad por los receptores de dopamina, en particular el receptor D<sub>3</sub>, y se espera que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que requieren la modulación de dichos receptores, tales como afecciones psicóticas.

25 Se ha descubierto que muchos de los compuestos de fórmula (I)' o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen una mayor afinidad por los receptores de dopamina D<sub>3</sub> que por los de D<sub>2</sub>. En general, se cree que el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos actualmente disponibles (neurolépticos) se ejerce por medio del bloqueo de los receptores de D<sub>2</sub>; sin embargo, también se cree que este mecanismo es el responsable de efectos secundarios extrapiramidales no deseados (eps) asociados con muchos agentes neurolépticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D<sub>3</sub> recientemente caracterizado puede dar lugar a una actividad antipsicótica beneficiosa sin eps significativos. (véase, por ejemplo Sokoloff et al, Nature, 1990; 347: 146-151; y Schwartz et al, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, N.º 4, 295-314, 1993). En un modo de realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos que tienen una mayor afinidad (por ejemplo ≥10x o ≥100x mayor) por los receptores de dopamina D<sub>3</sub> que para dopamina D<sub>2</sub> (dicha afinidad se puede medir usando metodología estándar, véase en el presente documento).

Los compuestos de la invención se pueden usar de forma adecuada como moduladores selectivos de los receptores de D<sub>3</sub>.

35 A partir de la localización de los receptores de D<sub>3</sub>, también se pudo prever que los compuestos también podían tener utilidad para el tratamiento del abuso de sustancias en el que se ha sugerido que los receptores de D<sub>3</sub> están implicados (por ejemplo, véase Levant, 1997, Pharmacol. Rev., 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras afecciones que se pueden tratar por los compuestos incluyen trastornos relacionados con sustancias, trastornos discineticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido de forma neuroléptica y discinesias tardías; depresión; ansiedad, dificultad cognitiva incluyendo trastornos de memoria tales como enfermedad de Alzheimer, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, amnesia, agresividad, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de motilidad gástrica, por ejemplo IBS.

Los compuestos de fórmula (I)' se usarán para el tratamiento de todos los aspectos de la drogodependencia incluyendo la prevención de recidiva y el alivio de los síntomas de la abstinencia por fármacos por abuso tales como nicotina, alcohol, cocaína, anfetamina, metanfetamina, opiáceos, benzodiazepinas, inhalantes e inhibición de la tolerancia inducida por opioides. Además, los compuestos de fórmula (I)' y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se usarán para reducir el deseo y por lo tanto, serán útiles en el tratamiento del deseo por el fármaco. El deseo por el fármaco (drug craving) se puede definir como la motivación incentivada para autoadministrarse una sustancia psicoactiva que se consumió previamente. Tres factores principales están implicados en el desarrollo y el mantenimiento del deseo por el fármaco: (1) Los estados disfóricos durante la abstinencia por fármaco pueden funcionar como un refuerzo negativo que da lugar al deseo; (2) los estímulos ambientales asociados con los efectos de los fármacos se pueden volver progresivamente más potentes (sensibilización) en el control de la búsqueda o del deseo por el fármaco, y (3) Una cognición (memoria) de la capacidad de los fármacos para promover efectos placenteros y para aliviar un estado disfórico durante la abstinencia. El deseo puede explicar la dificultad que tienen los individuos para dejar fármacos de abuso y, por lo tanto, contribuye significativamente al mantenimiento de la dependencia del fármaco y a la probabilidad de recidiva o restablecimiento de comportamientos de búsqueda de fármacos y consumo de fármacos.

Parece que un amplio rango de trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos están relacionados con el trastorno obsesivo-compulsivo, y forman una familia de trastornos relacionados denominados trastornos del espectro obsesivo-compulsivo (OC). Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de un trastorno del espectro obsesivo-compulsivo, incluyendo trastornos somatomorfos tales como trastorno dismórfico corporal e hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno alimentario compulsivo, parafilia y adicciones sexuales no parafílicas, corea de Sydeham, tortícolis, autismo, acumulación compulsiva, y trastornos de movimiento, incluyendo síndrome de Tourette. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno del espectro obsesivo-compulsivo" se pretende que incluya el trastorno obsesivo-compulsivo.

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

Los términos que describen las indicaciones usadas en el presente documento se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la International Classification of Diseases, 10ª edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en el presente documento se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre corchetes después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

El término "trastorno psicótico" incluye:

Esquizofrenia incluyendo los subtipos tipo paranoide (295.30), tipo desorganizado (295.10), tipo catatónico (295.20), tipo no diferenciado (295.90) y tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) incluyendo los subtipos tipo bipolar y tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) incluyendo los subtipos tipo erotomaniaco, tipo grandioso, tipo celoso, tipo persecutorio, tipo somático, tipo mixto y tipo sin especificar; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una afección médica general incluyendo los subtipos delirante y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias incluyendo los subtipos delirante (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico sin especificar (298.9).

El término "trastorno relacionado con sustancias" incluye;

trastornos relacionados con sustancias incluyendo trastornos por uso de sustancias tales como dependencia de sustancias, deseo por sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como intoxicación por sustancias, abstinencia por sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persecutoria inducida por sustancias, trastorno amnésico persecutorio inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno de percepción persistente por alucinógenos (reviviscencia); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia del alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia por alcohol (291.81), delirio por intoxicación con alcohol, delirio por abstinencia por alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con el alcohol sin especificar (291.9); trastornos relacionados con anfetaminas (o anfetaminoides) tales como dependencia de anfetaminas (304.40), abuso de anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación con anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno relacionado con anfetaminas sin identificar (292.9); trastornos relacionados con cafeína tales como intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno relacionado con cafeína sin identificar (292.9); trastornos relacionados con cannabis tales como dependencia del cannabis (304.30), abuso del cannabis (305.20), intoxicación por cannabis (292.89), delirio por intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis sin identificar (292.9); trastornos relacionados con cocaína tales como

dependencia de cocaína (304.20), abuso de de cocaína (305.60), intoxicación por de cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado de ánimo inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con cocaína sin identificar (292.9);  
 5 trastornos relacionados con alucinógenos tales como dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación por alucinógenos (292.89), trastorno de percepción persistente por alucinógenos (reviviscencia) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos sin identificar (292.9);  
 10 trastornos relacionados con inhalantes tales como dependencia de inhalantes (304.60), abuso de inhalantes (305.90), intoxicación por inhalantes (292.89), delirio por intoxicación con inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico inducido por inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes sin identificar (292.9);  
 15 trastornos relacionados con nicotina tales como dependencia de nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastornos relacionados con nicotina sin identificar (292.9);  
 trastornos relacionados con opioides tales como dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación por opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio por intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado de ánimo inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastornos relacionados con opioides sin identificar (292.9);  
 20 trastornos relacionados con fenciclidina (o sustancias similares a fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación por fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina sin identificar (292.9);  
 25 trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos tales como dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos sin identificar (292.9);  
 30 trastorno relacionado con varias sustancias tal como dependencia de varias sustancias (304.80); y trastornos relacionados con otras sustancias (o sustancias desconocidas) tales como esteroides anabolizantes, inhalantes de nitrato y óxido nítrico.

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

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

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

40 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección para la que es beneficiosa la modulación de los receptores de dopamina (en especial, los receptores de dopamina D<sub>3</sub>), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

45 La modulación, como se usa en el presente documento, se refiere, en especial, a la inhibición/antagonismo (que también se puede traducir en agonismo inverso en sistemas de receptores constitutivamente activos).

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

En un modo de realización, el trastorno relacionado con sustancias es la dependencia de nicotina.

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

50 La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero para el que es beneficiosa la modulación de receptores de dopamina (en especial, receptores de dopamina D<sub>3</sub>).

55 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para el que es beneficiosa la modulación de receptores de dopamina (en especial, receptores de dopamina D<sub>3</sub>).

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

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

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

- 10 También se proporciona un compuesto de la invención o para su uso como sustancia terapéutica activa en un mamífero, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

En un modo de realización, el mamífero es un ser humano.

"Tratamiento" incluye la profilaxis, cuando sea apropiada para la(s) afección/afecciones relevante(s).

- 15 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención se administran normalmente como una composición farmacéutica estándar. Por lo tanto, la presente invención proporciona en otro aspecto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser para su uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

- 20 El compuesto de la invención se puede administrar por cualquier procedimiento conveniente, por ejemplo por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas se adaptan en consecuencia.

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

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

- 30 Una composición en forma de comprimido se puede preparar usando cualquier vehículo farmacéutico adecuado usado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

- 35 Una composición en forma de cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulado rutinarios. Por ejemplo, se pueden preparar sedimentos que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y a continuación se llena en una cápsula de gelatina dura; de forma alternativa, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo farmacéutico adecuado, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y a continuación se llena la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

- 40 Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete y aceite de sésamo. De forma alternativa, la solución se puede liofilizar y a continuación reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

- 45 Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Típicamente, las formulaciones en aerosol comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y normalmente se presentan en cantidades de dosis individual o múltiple en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o rellenarse para su uso con un dispositivo atomizador. De forma alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis individual o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinada a desecharse una vez que se haya agotado el contenido del recipiente. Cuando la forma farmacéutica comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo.
- 50 Las formas de dosificación de aerosol también pueden tomar la forma de una bomba-atomizador.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y acacia, tragacanto, o gelatina y glicerina.

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

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

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

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

10 Normalmente, los compuestos de la invención se administrarán en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo de entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo de entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, por ejemplo de entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo de entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculada como la base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces por día. De forma adecuada, los compuestos se administrarán durante un periodo de tratamiento continuo, por ejemplo durante una semana o más.

### 15 Procedimientos de prueba biológicos

La potencia funcional de los compuestos de la presente invención se puede medir por el siguiente ensayo de proximidad de centelleo de GTP $\gamma$ S (GTP $\gamma$ S-SPA). Las células usadas en este estudio son células de ovario de hámster chino (CHO) para D3 y células de ovario de hámster chino (CHO) o de riñón embrionario humano (HEK) para D2. Línea celular

20 CHO\_D2 o HEK\_D2

CHO\_D3

Dopamina CHO D<sub>3</sub> transducida con proteína G de bacmam G0.

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

25 Se homogeneizan las células dentro de un mezclador de vidrio Waring durante 2 ráfagas de 15 s en 200 ml de tampón (HEPES 50 mM, leupeptina 1 mM, 25  $\mu$ g/ml de bacitracina, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, Pepstatina A 2  $\mu$ M). (los 2 últimos reactivos añadidos como reservas recién preparadas x100 y x 500 respectivamente en etanol). Se sumergió el mezclador en hielo durante 5 min después de la primera ráfaga y 10-40 min después de la ráfaga final para permitir que se disipe la espuma. A continuación, se hace girar el material a 500 g durante 20 min y se hace girar el sobrenadante durante 36 min a 48.000 g. Se resuspende el sedimento en el mismo tampón como antes pero sin PMSF ni pepstatina A. A continuación, se fuerza el material a través de una aguja de 0,6 mm, hasta obtener el volumen requerido, (normalmente x4 el volumen del sedimento celular original), se alícuota y se almacena congelado a -80 °C

30

35 La concentración superior final del fármaco de prueba es de 3  $\mu$ M en el ensayo y se llevan a cabo curvas de dilución en serie de 11 puntos 1:4 en DMSO al 100% usando un Biomek FX. Se añade el fármaco de prueba en un volumen de ensayo total (TAV) del 1 % (0,5  $\mu$ l) a una placa de ensayo de 384 pocillos de polipropileno Greiner blanca sólida. Se añade un TAV al 50 % (25  $\mu$ l) de membranas preacopladas (durante 60 min a TA), 5  $\mu$ g/pocillo, y perlas de ensayo de proximidad de centelleo de poliestireno con aglutinina de germen de trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM (pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM), 601  $\mu$ g/ml de saponina y 3  $\mu$ M para D2 y 30  $\mu$ M para D3 GDP. La tercera adición es una adición de TAV al 20 % (10  $\mu$ l) de cada tampón, (formato agonista) o concentración de ensayo final CE80 de agonista, Quinelorano, preparado en tampón de ensayo (formato antagonista). Se inicia el ensayo por la adición de TAV al 29 % (15  $\mu$ l) de GTP[35S] 0,38 nM final (37MBq/ml, 1160Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones, se hacen girar las placas de ensayo durante 1 min a 1.000 rpm. Se incuba el cóctel de ensayo final (50,5  $\mu$ l) a temperatura ambiente para equilibrar durante 3-6 horas antes de leer en un sensor de imágenes de luminiscencia ViewLux™ (filtro 613/55) 5min/placa.

45

El efecto del fármaco de prueba sobre el nivel basal genera valores de fpKi del fármaco de prueba se calculan a partir de la CI<sub>50</sub> generada por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación de Cheng & Prusoff: fKi = CI<sub>50</sub> / 1+([A] / CE50) en la que: [A] es la concentración de Quinelorano agonista en el ensayo y CE50 es el valor de CE50 de Quinelorano obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como -logfKi. Los resultados de pKi sólo se estiman que son exactos en aproximadamente 0,3-0,5.

50

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

En un modo de realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos que tienen una mayor afinidad para los receptores de dopamina D<sub>3</sub> que para dopamina D<sub>2</sub>.

### Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes.

- 5 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, típicamente se proporciona una referencia a una preparación o ejemplo por número. Esto se proporciona meramente para ayudar al químico experto. El material de partida no tiene que estar necesariamente preparado a partir del lote al que se hace referencia.

10 Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar" o "análogo", como apreciarán los expertos en la técnica, un procedimiento de este tipo puede implicar una variación menor, por ejemplo temperatura de reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de trabajo o condiciones de purificación cromatográfica.

Todas las temperaturas se refieren a °C.

Típicamente, los espectros de resonancia magnética de protones (NMR) se pueden registrar en instrumentos Varian a 300, 400 o 500 MHz, o bien en un instrumento Bruker a 300 y 400 MHz.

- 15 Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz) los desplazamientos químicos se informan en ppm campo bajo (d) de Me<sub>4</sub>Si, usado como estándar interno, y se asignan típicamente como singletes (s), singletes anchos (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m).

20 Los espectros de masas (EM) se pueden tomar típicamente en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo 4 II (Micromass UK) o en un espectrómetro de masas Agilent MSD 1100, que funciona en modo de ionización ES (+) y ES (-) o en un espectrómetro de masas Agilent CL/MSD 1100, que funciona en modo de ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series. En los espectros de masas sólo se informa típicamente de un pico en el clúster iónico molecular.

La CLEM se puede registrar en las siguientes condiciones:

- 25 trazas cromatográficas DAD, cromatogramas de masas y espectros de masas se pueden tomar en un sistema UPLC/MS Acquity<sup>TM</sup> acoplado con un espectrómetro de masas Micromass ZQ<sup>TM</sup> que funciona en ESI positivo. Las fases usadas son: A) H<sub>2</sub>O/ACN 95/5 + 0,1% de TFA; B) H<sub>2</sub>O/ACN 5/95 + 0,1% de TFA. El gradiente es: t=0min) 95%A 5%B, t=0,25) 95%A 5%B, t=3,30) 100%B, t=4,0) 100%B, seguido de 1 min de reacondicionamiento

Columna: Acquity BEH C18 2,1x50mm 1,7µm 35 °C Flujo: 600 µl/min.

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

A menos que se especifique lo contrario, las purificaciones de CL-EM preparativa se pueden realizar en las siguientes condiciones:

- 35 Instrumento: sistema HPLC-EM preparativa Waters (2767 y 2525) acoplado con detector de matriz de fotodiodos y Micromass ZQ. Columna: Waters XTerra MS C18 (19x300 mm, 10 µm). Caudal 20 ml/min. Fase móvil: fase A = agua + 0,1% TFA, fase B = acetonitrilo + 0,1% TFA. 0-3,0 min (A: 90%, B: 10%), 3,0 min (A: 90%, B: 10%), 3,0-26,0 min (A: 5%, B: 95%), 26,0 min (A: 5%, B: 95%), 26,0-30,0 min (A: 5%, B: 95%), 30,0 min (A: 5%, B: 95%), 30,0-30,5 min (A: 90%, B: 10%), 30,5 min (A: 90%, B: 10%), 30,5-31,5 min (A: 90%, B: 10%). Típicamente, se recogen las fracciones que contienen el material puro y se evaporan los disolventes. Las sales de trifluoroacetato así obtenidas se neutralizan típicamente pasando sobre un cartucho SCX.

- 40 A menos que se especifique lo contrario, las "condiciones de CL-EM preparativa - procedimiento básico" pueden ser: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 35% (B) durante 1 min, 35% al 45% (B) en 9 min, 45% al 100% (B) en 2 min, 100% (B) durante 1,5 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu. Típicamente, se evapora la fracción así obtenida para dar el compuesto como una base libre.

- 45 Las purificaciones de CL-EM preparativa se pueden realizar en las siguientes condiciones: Instrumento: Shimadzu (LC/8A y SCL/10A) acoplada con detector espectrofotométrico UV (SPD/6A). Columna: Waters SymmetryPrep C18 19x30mmx7µm; caudal: 20ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 9/1 + 0,5% TFA, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + 0,5% TFA usando un gradiente de 30 min de 5-100% de disolvente B.

- 50 Típicamente, se recogen las fracciones que contienen el material puro y se evaporan los disolventes. Las sales de trifluoroacetato así obtenidas se neutralizan típicamente pasando sobre un cartucho SCX.

Las purificaciones de HPLC preparativa (FractionLynx) se pueden realizar en las siguientes condiciones:

## MDAP FractionLynx Autopurification System™ Waters

Columna:	SUPELCOSIL ABZ +Plus, 100 x 21,2 mm, 5 µm ps
Fase móvil:	A: H <sub>2</sub> O + 0,1% HCOOH; B: CH <sub>3</sub> CN + 0,1% HCOOH
Gradiente:	t=0 min 5% (B) en 1 min, 5% al 95% (B) en 9 min, 95% al 100% (B) en 3 min
Caudal:	20 ml/min
intervalo UV:	210-400 nm
ionización:	ES+/ES-
intervalo de masas:	150-900 da

5 Típicamente, se pueden medir las rotaciones ópticas usando un polarímetro (Perkin Elmer Model 341) que funciona a 589 nm (fuente de sodio) [las medidas se realizan usando una microcelda de 1 decímetro termostatzada a 23 °C. Típicamente, las concentraciones son de 10 mg/ml (c=1)] o usando un polarímetro (Perkin Elmer Model 241) que funciona a 589 nm (fuente de sodio) [las medidas se realizan usando una microcelda de 1 decímetro termostatzada a 23 °C. Típicamente, las concentraciones son de 10 mg/ml (c=0,01)]. Para las asignaciones OR *ab initio*, se usa el programa Dalton Quantum Chemistry Program.

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

10 Los compuestos se pueden nombrar usando el programa informático de nomenclatura química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá) o ISIS/Draw 2.5 SR 2 Autonom (MDL Information System, Inc)

Para reacciones que implican una irradiación de microondas, se puede usar un optimizador Personal Chemistry Emrys™.

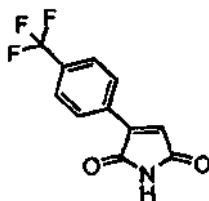
15 La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice se puede llevar a cabo en una malla de gel de sílice 230-400 (suministrada por Merck AG Darmstadt, Alemania) o sobre cartuchos de sílice Biotage preempaquetados.

La purificación también se puede realizar usando cromatografía ultrarrápida manual de Biotage (Flash+). Todos estos instrumentos funcionan con cartuchos de sílice Biotage.

A menos que se establezca de otro modo, todas las reacciones se realizan típicamente en atmósfera inerte (por ejemplo, en nitrógeno).

20 Las siguientes abreviaturas se usan en el texto: EtOAc, AcOEt = acetato de etilo, Et<sub>2</sub>O = éter dietílico, MeOH = metanol; NaBH(AcO)<sub>3</sub>= triacetoxiborohidruo de sodio, THF = tetrahydrofurano, CY= ciclohexano, DMSO = dimetilsulfóxido; DMF = N,N'-dimetilformamida, DCM = diclorometano, TEA = trietilamina, DIPEA = diisopropiletilamina, i-Pr<sub>2</sub>O o DIPE = éter diisopropílico, AcOH = ácido acético, BuLi = butillitio, cartucho SPE = cartucho de extracción en fase sólida; cartucho SCX = cartucho de intercambio catiónico fuerte, TBAI = yoduro de tetrabutylammonio, PLS = sintetizador líquido paralelo, PS-tiol=3-(3-mercaptofenil)propanamido metil poliestireno, MP-isocianato=poliestireno metil isocianato.

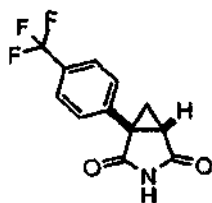
25

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

30 Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico (37 % en agua, 285 ml) y agua (190 ml) a 4-(trifluorometil)anilina (150 g, 116 ml) a temperatura ambiente con agitación enérgica y el precipitado formado se dejó que se agitara durante 30 minutos adicionales. Se redujo la temperatura hasta 0 °C y se añadió nitrito de sodio (70,6 g) en 180 ml de agua gota a gota a la suspensión agitada. Al final de la diazotización, se obtuvo una solución de color amarillo claro. Se añadió maleimida (180 g) en acetona (1,1 l) gota a gota a 0 °C y a continuación se ajustó el pH de la solución hasta 3-3,5 añadiendo acetato de sodio. Se añadió cloruro de cobre (II) (18,8 g) a la mezcla agitada enérgicamente. Después de

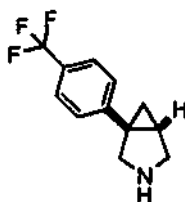
35 unos pocos minutos, se comenzó a desarrollar un gas (espumación visible). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a 0 °C durante 1 h y durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró la acetona *in vacuo*, se filtró el residuo y se secó durante la noche *in vacuo* para dar el compuesto del título (155 g) como un sólido de color marrón claro.

EM (ES) (*m/z*): 242,2 [MH]<sup>+</sup>.

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

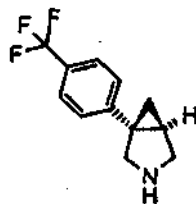
5 Se añadió hidróxido de sodio molido (40 g) en pequeñas porciones a una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (219 g) en DMSO (anhidro, 2 l). Se dejó que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación se añadió 3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (Prep1, 120 g) disuelta en DMSO (anhidro, 0,5 l) gota a gota y se dejó que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación se redujo la temperatura hasta 0 °C y se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso (2 l), seguido de Et<sub>2</sub>O (1 l). Después de la separación de las dos fases, se extrajo repetidamente la capa acuosa con Et<sub>2</sub>O (3 x 1 l). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 1 l) y a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.  
10 La evaporación del disolvente dio un sólido de color marrón claro que se suspendió en 1 l de diclorometano y 1 l de ciclohexano. Se dejó que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 45 minutos y a continuación se filtró para dar el compuesto del título (116 g) como un sólido blanco.

EM (ES) (*m/z*): 256,1 [MH]<sup>+</sup>.

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

15 Se cargó borano (1 M en tetrahidrofurano, 1,4 l) en un reactor de 5 l en N<sub>2</sub> y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió (1R,5S/1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Prep2, 101 g) disuelta en THF anhidro (1 l) gota a gota con agitación enérgica donde se mantuvo de forma constante la temperatura por debajo de 5 °C y se monitorizó la evolución del gas. Al final de la adición, se dejó que la mezcla resultante se agitara a 0 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió con cuidado metanol (200 ml) seguido de solución de ácido clorhídrico acuosa 6 M (0,8 l) monitorizando la evolución del gas. A continuación, se retiró el THF *in vacuo*, se enfrió el residuo hasta 0 °C y se añadió una solución de hidróxido de sodio acuosa 5 M hasta que se alcanzó un pH 9-10. Se extrajo la capa acuosa con Et<sub>2</sub>O (3 x 1 l). La retirada del disolvente *in vacuo* dio el compuesto del título (140 g) como un aceite incoloro.

25 EM (ES) (*m/z*): 228,1 [MH]<sup>+</sup>.

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

30 Se añadió ácido (S)-(+)-mandélico (94 g) en porciones a una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep3, 140 g) en 1,4 l de THF. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se formó un precipitado blanco. A continuación, se calentó la mezcla hasta temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido blanco por filtración y se secó *in vacuo*. Se recristalizó este material 4 veces a partir de THF (10 volúmenes) para dar 32,5 g de un sólido blanco. A continuación se suspendió este material en hidróxido de sodio (solución 1 M, 400 ml) y Et<sub>2</sub>O (400 ml) y se dejó que se agitara a temperatura ambiente hasta su completa disolución. Después de la



separación de las dos fases, se extrajo de nuevo la capa acuosa con Et<sub>2</sub>O (3 x 250 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (3 x 200 ml) y a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente *in vacuo* dio el compuesto del título (19 g) como un sólido blanco. Se asignó la configuración absoluta de los isómeros ópticos como se describe en la publicación internacional PCT WO2005/080382.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,20 (d, 1 H), 3,0-3,1 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,8-1,0 (m, 2H), NH no observado. EM (ES) (*m/z*): 228,1 [MH]<sup>+</sup>.

#### Cromatografía analítica

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

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

Gradiente: isocrático 2% B

Caudal: 1 mUmin

intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm

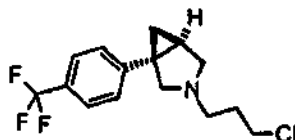
Tiempo de análisis 25 min

tiempo de ret.	(min)	% a/a
16,5	0,4	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3,1.0]hexano
21,7	99,6	compuesto del título

15 Rotación óptica específica: [α]<sub>D</sub> = - 10 ° (CDCl<sub>3</sub>, T = 20 °C, c ≅ 0,004 g/0,8 ml).

EM (ES) (*m/z*): 228 [MH]<sup>+</sup>.

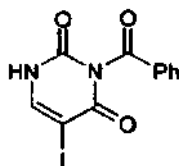
#### Preparación 5: (1*S*,5*R*)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep5)



20 A una solución de (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep4, 1,00 g) en THF seco (5 ml), se le añadieron DIPEA (2,4 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (3,7 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) se lavó dos veces con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl en agua (20 ml) y una vez con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc 7:3 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,26 g).

25 RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (d, 2H) 7,19 (d, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,67 (t, 1H), 0,81 (dd, 1H). EM (ES) (*m/z*): 304 [MH]<sup>+</sup>.

#### Preparación 6: 3-Benzoil-6-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep6)

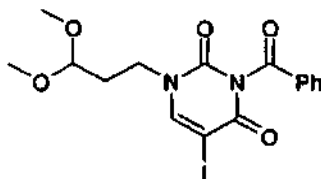


30 Se añadió gota a gota una solución de 5-yodouracilo (comercialmente disponible de Aldrich, 2 g, 8,4 mmol) en piridina seca (20 ml) a una solución de cloruro de benzoilo (3,5 g, 25,3 mmol) en piridina (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (70 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y a continuación con HCl<sub>aq</sub> al 2 % (40 ml x 4 veces). Se retiró el disolvente a vacío y se trituró el residuo con *i*-Pr<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,6 g).

35 EM (ES) (*m/z*): 343,2 [M+H]<sup>+</sup>.

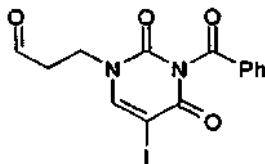
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,90 (br. s., 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H)

**Preparación 7: 3-Benzoil-1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep7)**



- 5 Se disolvieron 3-benzoil-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep 6, 2,1 g, 6,13 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (846 mg, 6,13 mmol) y 3-bromo-1,1dimetoxi-propano (1 ml, 7,4 mmol) se disolvieron en DMF seco en nitrógeno (8 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 48 h, se añadió agua y se extrajo el producto con éter dietílico. Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (35-65) para dar 2,5 g del compuesto del título.
- 10 EM (ES) ( $m/z$ ): 445,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación 8: 3-(3-Benzoil-5-yodo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep8)**



Procedimiento a)

- 15 Se disolvió 3-benzoil-1-(3,3-dimetoxi-propil)-5-yodo-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep 7, 2,6 g, 5,63 mmol) en dioxano (10 ml) y se añadió  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  1N (22,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 h. se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con una solución al 5 % de  $\text{NaHCO}_3$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se evaporó y se redisolvió el producto en bruto en dioxano (10ml) y se trató con una solución 2 M de HCl. Después del tratamiento como se describe anteriormente, se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-éter de petróleo (3-7) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,48 g).
- 20 EM (ES) ( $m/z$ ): 399,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

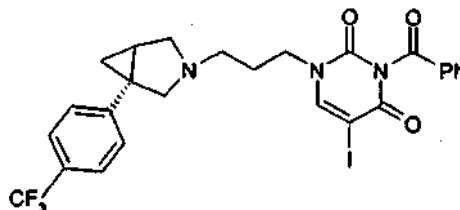
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,65 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 4,01 (t, 2 H), 2,91 (td, 2 H)

Procedimiento b)

- 25 Se disolvió 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-yodo-3-(fenilcarbonyl)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (5,77 g, 12,99 mmol) en 1,4-dioxano (33 ml), a continuación se añadió  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  1N (26,0 ml, 26,0 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora 30 minutos. Se añadieron 5 ml de  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  6N (30 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C. Después de 2 horas, se añadieron otros 5 ml de  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  6N (30 mmol) y se agitó la solución durante otra 1,5 hora (se formó un precipitado blanco). A continuación, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se dividió entre agua y AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida dando el compuesto del título (4,85 g, 12,20 mmol) como un sólido blanco.
- 30

EM (ES) ( $m/z$ ): 398,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

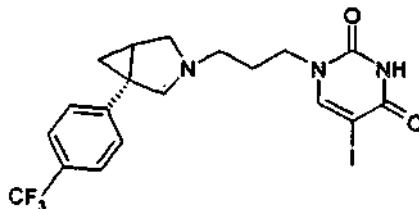
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,65 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,78 - 7,82 (m, 1 H), 7,59 - 7,63 (m, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 2,92 (t, 2 H)

**Preparación 9: 3-Benzoil-5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil} -1H-pirimidin-2,4-diona (Prep9)**

A una solución de 3-(3-benzoil-5-yodo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propionaldehído (Prep 8, 700 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadieron (1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano (Prep 4, 399 mg, 1,7 mmol), AcOH (158 mg, 2,5 mmol) y NaBH(AcO)<sub>3</sub> (410 mg, 1,9 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora adicional. Se añadió agua y se evaporó el disolvente a vacío, se redisolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la mezcla con una solución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (97-3-1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (880 mg).

EM (ES) (*m/z*): 610,2 [M+H]<sup>+</sup>.

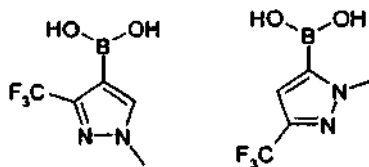
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,42 (s, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 2 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 4 H), 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 3,83 (t, 2 H), 3,33 - 3,49 (m, 2 H), 3,06 (d, 1 H), 2,54 (t, 2 H), 2,41 (dd, 1 H), 1,93 (dt, 1 H), 1,76 - 1,87 (m, 2 H), 1,43 (dd, 1 H), 0,87 (dd, 1 H)

**Preparación 10: 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil} -1H-pirimidin-2,4-diona (Prep10)**

Se disolvió 3-benzoil-5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil} -1H-pirimidin-2,4-diona (Prep 9, 840 mg, 1,38 mmol) en NH<sub>3</sub> al 10% en solución de MeOH (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida con DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (98-2-1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (515 mg).

EM (ES) (*m/z*): 506,3 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,56 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 3,73 (t, 2 H), 3,34 (d, 1 H), 3,02 (d, 1 H), 2,51 - 2,54 (m, 1 H), 2,46 (t, 2 H), 2,38 (dd, 1 H), 1,91 (ddd, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,85 (dd, 1 H)

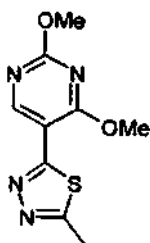
**Preparación 11: Ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]borónico y ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico (Prep11)**

A una solución agitada de 4-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (100 mg, 0,437 mmol) en tetrahidrofurano (THF) a -78 °C, se le añadió gota a gota una solución de BuLi 1,6 M en hexano (328 ml, 0,524 mmol). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 h, a continuación se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-[(1-metiletil)oxi]-1,3,2-dioxaborolano (134 ml, 0,655 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -75 °C. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a TA durante la noche. Se concentró la mitad de la mezcla a presión reducida.

Se retiró el THF de la mitad restante de la mezcla a presión reducida, se diluyó el residuo por DCM/agua (5 + 5 ml), se separó la capa orgánica por un tubo de separación y se retiró el disolvente a presión reducida. Se combinaron los dos lotes obtenidos para dar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. Se usó el producto en bruto sin ninguna purificación en la siguiente etapa.

5 EM (ES) (*m/z*): 195,2 [MH]<sup>+</sup>.

**Preparación 12: 2,4-bis(metiloxi)-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirimidina (Prep 12)**



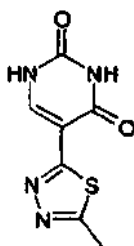
10 En un vial de microondas, se agitaron 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (0,6 g, 3,26 mmol), ácido [2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (0,780 g, 4,36 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,754 g, 0,652 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (12 ml) hasta la disolución de los reactivos, a continuación se añadió carbonato de sodio 1 M (9,78 ml, 9,78 mmol) y se sometió la mezcla a microondas durante 10 min a 150 °C.

15 En otro vial de microondas, se agitaron 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (comercialmente disponible de Akos, 0,522 g, 2,84 mmol), ácido [2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (0,780 g, 4,36 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,656 g, 0,568 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (12 ml) hasta la disolución de los reactivos, a continuación se añadió carbonato de sodio 1 M (8,51 ml, 8,51 mmol) y se sometió la mezcla a microondas durante 10 min a 150 °C.

Se combinaron las dos mezclas de reacción, se añadieron agua y AcOEt (50 +50 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (Cy: EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (637 mg, 2,272 mmol).

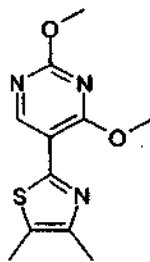
20 RMN de <sup>1</sup>H (CLOROFORMO-d) δ ppm 9,30 (s, 1 H) 4,18 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H)

**Preparación 13: 5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 13)**



25 Se suspendió 2,4-bis(metiloxi)-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirimidina (Prep. 12, 311 mg, 1,305 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (4 ml, 16,00 mmol) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 4 h. Se retiró el disolvente a presión reducida, para dar el compuesto del título (334 mg, 1,303 mmol). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

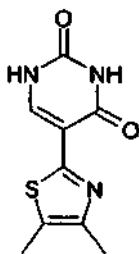
EM (ES) (*m/z*): 211,05 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 14: 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep 14)**

5 Se disolvió 2-yodo-4,5-dimetil-1,3-tiazol (preparado de manera similar a la descrita en JACS 123 (6), 1017-1022, (2001), 250 mg, 1,046 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (4,357 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (60,4 mg, 0,052 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron bicarbonato de sodio (4,183 ml, 4,18 mmol) y ácido [2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (385 mg, 2,091 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta TA y se dejó en reposo a TA durante el fin de semana.

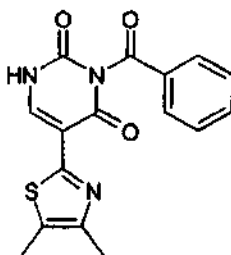
10 Se diluyó la mezcla con DCM (5 ml), se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM (2X5 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre sulfato de sodio para dar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con DCM:MeOH de 100:0 a 95:5 para proporcionar el compuesto del título como sólido amarillo pálido (143 mg).

EM (ES) (*m/z*): 252 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 15: 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 15)**

15 Se agitó (5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina) (Prep14 , 118 mg, 0,470 mmol) en HCl (5,87 ml, 23,48 mmol) 4M en dioxano en un tubo cerrado a 90 °C durante 1,5 hora. A continuación, se enfrió la mezcla hasta TA y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris pálido (153 mg)

EM (ES) (*m/z*): 224 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 16: 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 16)**

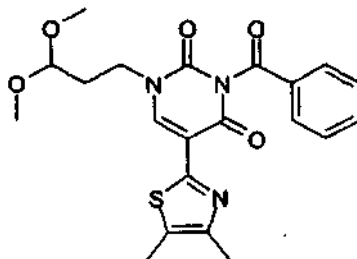
20 Se añadió lentamente (5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona) (Prep 15, 100 mg) suspendida en piridina (2ml) a una solución en agitación de cloruro de benzoilo (0,156 ml, 1,344 mmol) en piridina (1ml) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la solución amarilla resultante a TA durante 5,5 horas. Se añadió agua (3 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (10 ml). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2X2 ml) se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, vacío) para proporcionar 340 mg de un sólido amarillento que se disolvió en EtOAc (30ml) y se lavó

25

con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , vacío) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento (180 mg)

EM (ES) ( $m/z$ ): 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Preparación 17: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H) - pirimidindiona (Prep 17)**

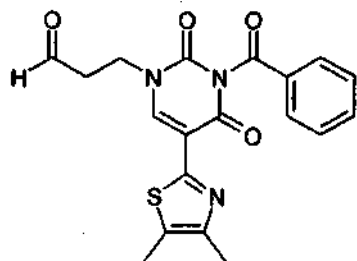


10 Se agitaron 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 16, 80 mg, 0,244 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (33,8 mg, 0,244 mmol), TBAI (9,03 mg, 0,024 mmol) y 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)propano (0,033 ml, 0,244 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (DMF) (1,5 ml) en un vial cerrado a TA durante 2 días, a continuación se dejó en reposo a TA durante el fin de semana. Se diluyó la mezcla con EtOAc (20ml) y se lavó con una pequeña porción de agua helada (3X1 ml). Se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rotaevaporador) para proporcionar un producto en bruto (95 mg) que se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con ciclohexano:EtOAc de 100:0 a 50:50 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg).

EM (ES) ( $m/z$ ): 430  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,09 - 2,17 (m, 2 H) 2,37 (s, 6 H) 3,37 (s, 6 H) 4,02 (t, 2 H) 4,50 (t, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,94 - 8,01 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H)

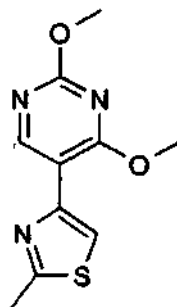
**Preparación 18: Ácido 2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidincarboxílico (Prep 18)**



20 Se disolvió 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep17, 42 mg, 0,098 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,112 ml, 0,225 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,02 ml) y se agitó la mezcla a TA durante otras 7 h.

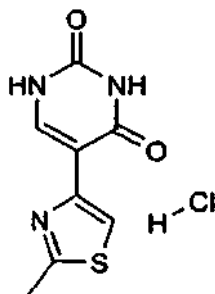
25 Se secó la mezcla (rotaevaporador, baño frío) para proporcionar un sólido amarillo pálido que se usó sin procesado adicional en la siguiente etapa de reacción considerando una conversión cuantitativa (0,098 mmol) al material objetivo y correspondiente emiacetal por CLEM.

EM (ES) ( $m/z$ ): 384, 416  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación 19: 2,4-bis(metiloxi)-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina (Prep19)**

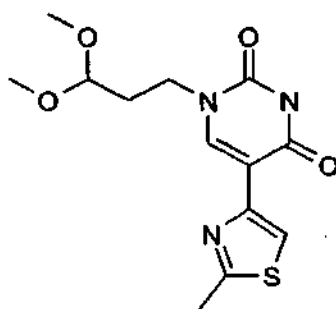
Se disolvió 4-bromo-2-metil-1,3-tiazol (comercialmente disponible de Frontier, 300mg, 1,685 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (5 ml). Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (97 mg, 0,084 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se le añadieron ácido [2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (comercialmente disponible de Aldrich, 651 mg, 3,54 mmol) y 1M/H<sub>2</sub>O sol. de NaHCO<sub>3</sub> (4,60 ml, 4,60 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 2,5 h y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se diluyó la mezcla con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separó la capa orgánica por medio de una frita hidrófoba y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido por cromatografía ultrarrápida eluyendo con ciclohexano/AcOEt 8/2. Se aislaron 290 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ES) (*m/z*): 238,1 [M+H]<sup>+</sup>, 260,1 [M+Na]<sup>+</sup>

**Preparación 20: Clorhidrato de 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep20)**

Se suspendió 2,4-bis(metiloxi)-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirimidina (Prep19, 290 mg, 1,222 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 1 h y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se retiró el disolvente *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido (287 mg).

EM (ES) (*m/z*): 210,0.

**Prep 21: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep21)**

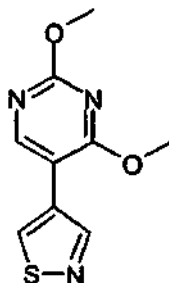
Se disolvió clorhidrato de 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep20, 287 mg, 1,110 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (460 mg, 3,33 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)propano (0,185 ml, 1,221 mmol). A continuación, se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente. Después de 4 días, se diluyó con agua, se neutralizó con HCl, y se extrajo por EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua (3 veces), salmuera, se secó sobre

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto obtenido por CL-EM preparativa. Se aislaron 58,5 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

- 5 [Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: WATERS XTerra prep MS C18 OBD, 30 x 150 mm, 10 µm; Fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH 10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 1 % (B) durante 1 min, 1% al 50% (B) en 9 min, 50% al 99% (B) en 6 min, 99% (B) durante 2 min; caudal: 40 ml/min; intervalo UV: 210-400 nm; ionización: ES+/ES-; intervalo de masas: 130-900 amu].

EM (ES) (*m/z*): 312,06 [M+H]<sup>+</sup>.

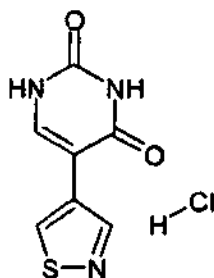
**Preparación 22: 5-(4-isotiazolil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep22)**



- 10 Se disolvió 4-bromoisotiazol (comercialmente disponible de Aurora, 500 mg, 3,05 mmol) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (DME) (5 ml). Se le añadió Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (176 mg, 0,152 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron ácido[2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (comercialmente disponible de Aldrich, 1178 mg, 6,40 mmol) y 5 ml de solución desgasificada 1M/H<sub>2</sub>O de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción bajo at. de N<sub>2</sub>. Después de 2 h 30 min de agitación a 90 °C, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se evaporaron las fases orgánicas recogidas. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con ciclohexano/EtOAc 5:1. Se aislaron 686 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

EM (ES) (*m/z*): 224,06 [M+H]<sup>+</sup>.

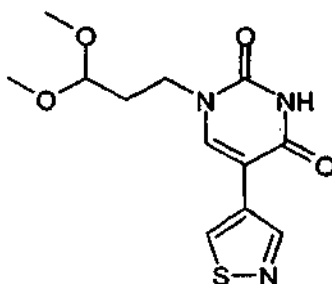
**Preparación 23: Clorhidrato de 5-(4-isotiazolil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 23)**



- 20 Se suspendió 5-(4-isotiazolil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep22, 686 mg, 2,427 mmol) en solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (25 ml). Después de 1 h a 90 °C, se evaporó el disolvente. Se aislaron 696,8 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

EM (ES) (*m/z*): 196,06.

**Preparación 24: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(4-isotiazolil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 24)**

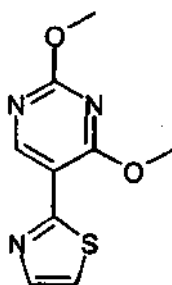




- 5 Se disolvió clorhidrato de 5-(4-isotiazolil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep23, 300 mg, 1,036 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) para dar una suspensión de color amarillo pálido. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (215 mg, 1,554 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)propano (0,173 ml, 1,140 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días, a continuación se diluyó con agua, se acidificó con HCl diluido hasta pH ~ 5, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua (3 veces), salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía ultrarrápida eluyendo con ciclohexano/EtOAc 1:1. Se obtuvieron 60 mg (rendimiento del 13,44 %) de una mezcla 9:1 del compuesto del título y el correspondiente derivado bis alquilado.

EM (ES) (*m/z*): 298,03 [M+H]<sup>+</sup>.

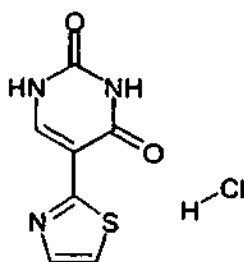
10 **Preparación 25: 2,4-bis(metiloxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirimidina (Prep 25)**



- 15 Se disolvió 2-bromo-1,3-tiazol (comercialmente disponible de Aldrich, 0,165 ml, 1,829 mmol) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (DME) (5 ml). Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (106 mg, 0,091 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron ácido [2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (comercialmente disponible de Aldrich, 707 mg, 3,84 mmol) y 5 ml de solución acuosa desgasificada 1 M de NaHCO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 2 h 30 min de agitación a 90 °C, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se evaporaron las fases orgánicas recogidas. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con ciclohexano/ EtOAc 5:1. Se aislaron 294 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

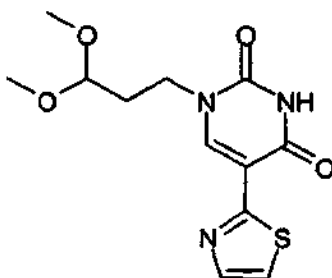
20 EM (ES) (*m/z*): 224,06 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 26: Clorhidrato de 5-(1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep26)**



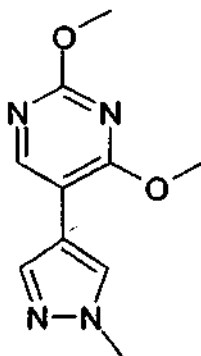
- 25 Se suspendió 2,4-bis(metiloxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirimidina (Prep25, 294 mg, 1,225 mmol) en solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (25 ml) para dar una suspensión blanca. Después de 1 h a 90 °C, se evaporó el disolvente. Se aislaron 306,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ES) (*m/z*): 196,06.

**reparación 27: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep27)**

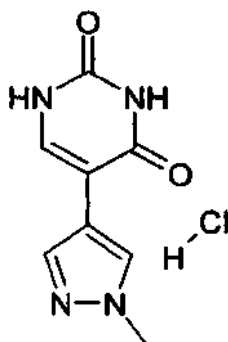
5 Se disolvió clorhidrato de 5-(1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep26, 287 mg, 1,202 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3ml) para dar una solución de color amarillo pálido. Se añadió  $K_2CO_3$  (249 mg, 1,803 mmol) seguido de 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)propano (0,200 ml, 1,322 mmol). Después de 4 días con agitación a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua (3 veces), salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía ultrarrápida eluyendo con ciclohexano/EtOAc 1:1. Se obtuvieron 33,9 mg de un sólido blanco que consistía en una mezcla 7:3 del compuesto del título y el correspondiente derivado bis alquilado.

EM (ES) (*m/z*): 298,03  $[M+H]^+$ .

**10 Preparación 28: 2,4-bis-(metiloxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidina (Prep28)**

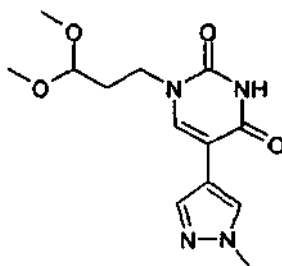
15 Se disolvió 5-bromo-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (comercialmente disponible de Aldrich, 500 mg, 2,283 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (5 ml). Se añadió  $Pd(Ph_3)_4$  (132 mg, 0,114 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (comercialmente disponible de Maybridge, 997 mg, 4,79 mmol) y 1M/ $H_2O$  sol. de  $NaHCO_3$  (5 ml, 5,00 mmol). Después de 2 h con agitación a 90 °C, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Se purificó el residuo obtenido por cromatografía ultrarrápida eluyendo en primer lugar con ciclohexano/EtOAc 4:1 y después con 1:2 ciclohexano/EtOAc. Se obtuvieron 483,7 mg del compuesto del título.

20 EM (ES) (*m/z*): 221,10  $[M+H]^+$ .

**reparación 29: Clorhidrato de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep29)**

5 Se suspendió 2,4-bis(metiloxi)-5-(1-metil-1H-pirazo)-4-il)pirimidina (Prep28, 483,7 mg, 1,977 mmol) en solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml, 40,0 mmol) para dar una suspensión blanca. Después de 1 h a 90 °C, a continuación se añadieron 5 ml de solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (5 ml, 20,0 mmol) y se agitó enérgicamente la mezcla de reacción a 90 °C. De nuevo, se añadieron 5 ml de solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (5 ml, 20,0 mmol) y se agitó enérgicamente la mezcla de reacción a 90 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente para obtener 508,4 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ES) (*m/z*): 193,11.

**Preparación 30: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep30)**

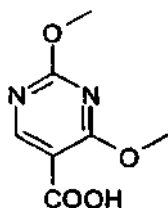
10 Se disolvió clorhidrato de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep29, 250 mg, 0,962 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (4 ml) para dar una solución de color amarillo pálido. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (270 mg, 1,954 mmol) y 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)propano (0,220ml, 1,451 mmol). Después de 4 días de agitación a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua (3 veces), salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvieron 110,6 mg de un sólido de color amarillo pálido.

15 Se acidificó la fase acuosa con HCl hasta pH -5 y se extrajo de nuevo con EtOAc (3 veces). Se lavaron las fase orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvieron 108,2 mg de un aceite espeso de color amarillo pálido.

20 Se mezclaron juntos este aceite y el sólido amarillo obtenido previamente y se purificó por CL-EM preparativa. Se obtuvieron 33,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

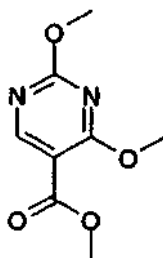
25 [Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: WATERS XTerra prep MS C18 OBD, 30 x 150 mm, 10 μm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH 10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 10% (B) durante 1 min, 10% al 95% (B) en 12,5 min, 95% al 100% (B) en 3 min. Caudal: 40 ml/min; intervalo UV: 210-400 nm; ionización: ES+/ES-; intervalo de masas: 130-900 amu].

EM (ES<sup>-</sup>) (*m/z*): 293,04 [M-H]<sup>-</sup>.

**Preparación 31: Ácido 2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidincarboxílico (Prep31)**

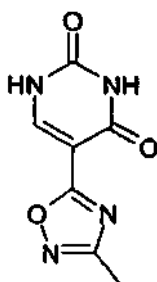
5 A una solución de 2,4-Bis(metiloxi)-5-pirimidincarbaldéido ( comercialmente disponible de Toronto, 1,400 g, 8,33 mmol) a 0 °C en *t*-butanol (14,00 ml) se le añadió una solución acuosa (7 ml) de clorito de sodio (1,807 g, 19,98 mmol) durante 25 min y dihidrogenofosfato de sodio hidratado (3,64 g, 23,33 mmol). Se calentó la mezcla amarilla obtenida hasta 25 °C y después de 6 h se añadieron 14 ml de *t*-butanol, 7 ml de agua, y clorito de sodio (2,26 g, 25 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de 24 h ,se evaporó la mezcla a vacío, y se purificó el material en bruto por cartucho SPE 25 g eluyendo con DCM/MeOH 8:2 hasta  
10 recuperar 1 g del compuesto del título.

EM (ES) (*m/z*): 185,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 32 : 2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidincarboxilato de metilo (Prep32)**

15 A una suspensión de ácido 2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidincarboxílico (Prep31, 1,000 g, 5,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (35 ml) a 0 °C se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (1,321 g, 8,15 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0 °C, a continuación se dejó en agitación a TA. Después de 4 h se añadieron a la suspensión blanca trietilamina (2,271 ml, 16,29 mmol) y N,N'-carbonildiimidazol (1,321 g, 8,15 mmol). Después de otras 4 h, se añadió a la suspensión N,N'-carbonildiimidazol (1,321 g, 8,15 mmol) de otro lote. Se dejó la reacción durante la noche a TA. A continuación, se concentró la solución a vacío y se añadió metanol. Se agitó la solución a reflujo  
20 durante 2 h. A continuación, se evaporó la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en DCM y se lavó con sol. sat. NaHCO<sub>3</sub> y a continuación, con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a vacío hasta obtener 550 mg del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (ES) (*m/z*): 199,2 [M+H]<sup>+</sup>.

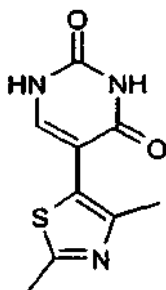
**Preparación 33: 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep33)**

25 A una suspensión de hidruro de sodio (120 mg, 3,00 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron tamices moleculares activados (0,3 nm, perlas de aproximadamente 2 mm). A continuación, se añadió *N*-hidroxietanimidamida (comercialmente disponible de ABCR, 222 mg, 3,00 mmol) disuelta en THF (8 ml).

- Después de 15 min, se añadió 2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidincarboxilato de metilo (Prep32, 540 mg, 2,72 mmol) disuelto en THF (12 ml). Después de 10 min. se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (7,00 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite rojo (195 mg). Se disolvió el residuo en HCl 4M en dioxano (15 ml, 60 mmol) y se calentó a 90 °C durante 2 h. Se evaporaron los disolventes a vacío hasta obtener 170 mg del compuesto del título como un sólido marrón.

EM (ES) (*m/z*): 196,12 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 34: 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep34)**



Etapa a:

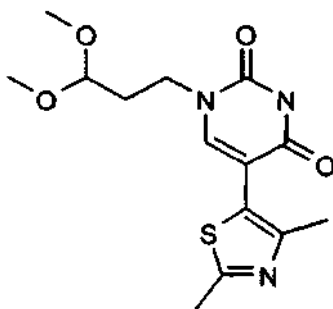
- 10 A una solución de 4-bromo-2,5-dimetil-1,3-tiazol (comercialmente disponible de Apollo Scientific Ltd, 410 mg, 2,135 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (6,5 ml), se le añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (123 mg, 0,107 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 30 minutos. A continuación, se añadieron ácido [2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (comercialmente disponible de Aldrich, 916 mg, 4,48 mmol) y solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio (5,83 ml, 5,83 mmol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 2,5 h y se dejó en agitación a TA durante la noche. Al día siguiente, se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica y se concentró a vacío. En primer lugar, se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (eluyente: Cy/AcOEt 65:35) y se purificó adicionalmente por cartucho SCX proporcionando 5-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina con impurezas desconocidas menores que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b:

- 20 Se disolvió 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (521 mg, 2,073 mmol) en metanol (30 ml), a continuación se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (16,59 ml, 16,59 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas. A continuación, se evaporaron los disolventes a presión reducida, se trituró el residuo con acetona y se filtró proporcionando el compuesto del título ( 507 mg, 2,27 mmol) como un sólido blanco.

EM (ES) (*m/z*): 224,09 [M+ H]<sup>+</sup>.

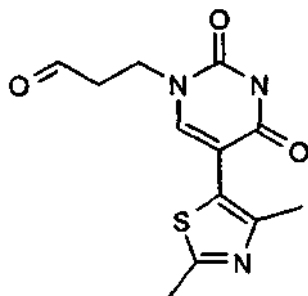
- 25 **Preparación 35: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep35)**



- 30 A una suspensión de 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep34, 250 mg, 1,120 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (124 mg, 0,896 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 hora. Después, se añadió gota a gota 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)propano (0,170 ml, 1,120 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Al día siguiente, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando un producto en bruto como un aceite transparente. Este último se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 97:3:0,1) proporcionando el compuesto del título (155 mg, 0,429 mmol) como un sólido blanco.

EM (ES) ( $m/z$ ): 326,09 [M+H]<sup>+</sup>.

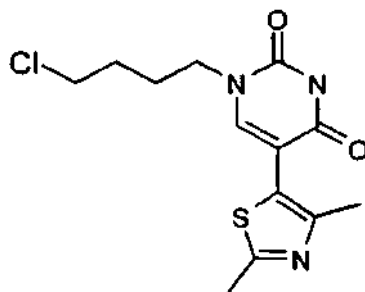
**Preparación 36: 3-[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (Prep36)**



- 5 Se disolvió 1-[3,3-bis(metilo)propil]-5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep35, 321 mg, 0,987 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml), se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (5,92 ml, 5,92 mmol) y se agitó la mezcla a 45 °C durante 1,5 horas. Se evaporaron los compuestos volátiles a vacío (baño frío), a continuación se añadieron trietilamina (0,825 ml, 5,92 mmol) y THF (6 ml). Se eliminaron los disolventes hasta sequedad y se usó la espuma blanca así obtenida en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (ES) ( $m/z$ ): 280,1 [M+H]<sup>+</sup>.

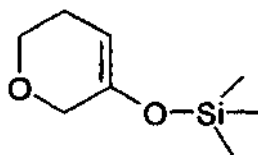
10 **Preparación 37: 1-(4-clorobutil)-5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep37)**



- 15 A una suspensión de 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep34, 227 mg, 1,017 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (112 mg, 0,813 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 20 minutos. Después, se añadió 1-bromo-4-clorobutano (0,141 ml, 1,220 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Al día siguiente, se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM a DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 95:5:0,1) proporcionando el compuesto del título (108 mg, 0,310 mmol) como un aceite transparente.

EM (ES) ( $m/z$ ): 314,02 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Preparación 38: (5,6dihidro-2H-piran-3-iloxi)(trimetil)silano (Prep38)**



A una solución agitada de la dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (comercialmente disponible de Pharm lab Product list, 21,6 g, 0,216 mol) en 160 ml de THF seco, se le añadió cloruro de trimetilsililo (58,7 g, 68,5 ml, 0,54 mol) en argón a temperatura ambiente, a continuación se dejó que la mezcla se agitara 10 minutos.

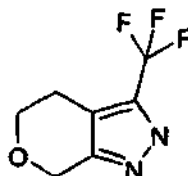
- 25 A esta mezcla se le añadió gota a gota trietilamina (59,7g, 82,2 ml, 0,59 mol) y con agitación energética (fuerte precipitación). Se calentó la suspensión resultante a reflujo durante 48 horas, a continuación, se enfrió la mezcla hasta TA y se concentró hasta 1/3 del volumen en el rotavapor (T=40 °C, p=200 mbar). A este producto en bruto, se le añadieron 300 ml de pentano para permitir la completa precipitación de TEA.HCl y se filtró la suspensión.

Se lavó el sólido con 100 ml de pentano y se separó el filtrado resultante. Se aisló el producto deseado por destilación frac.; se retiraron el pentano y el residuo de THF a presión atmosférica y se aisló el éter de silileno a  $T_{\text{dest}}=58-60\text{ }^{\circ}\text{C}$   $p=5\text{ mbar}$ . Se obtuvieron 28,7 g del compuesto del título como un aceite incoloro

EM (ES) ( $m/z$ ): 172  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,20 (s,9H), 1,92-2,32 (m, 2H), 3,67 (t,  $J=5,5\text{ Hz}$ , 2H), 3,78-3,95 (m, 2H), 4,78-5,05 (m, 1H)

**Preparación 39: 3-(trifluorometil)-2,4,5,7-tetrahidropirano (3,4-c) pirazol (Prep39)**



10 A una solución de 5,6-(dihidro-2H-3-piraniloxi)(trimetil) silano (P38, 28,7 g, 167 mmol) en THF seco (570ml), se le añadió gota a gota una solución de metillitio 1,6 M en éter dietílico ( 104 ml, 167 mmol) en argón a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se enfrió la mezcla hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y a continuación, se trató gota a gota a esta temperatura con una solución de trifluoroacetato de etilo (23,7 g, 19,9 ml, 167 mmol) en THF seco (20 ml). Se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, a continuación se desactivó con solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de  $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se separaron las dos capas y se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (cada una con 250 ml).

15 Finalmente, se secó la fase orgánica combinada resultante sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente por evaporación rotatoria para dar el intermedio 4-(trifluoroacetil)dihidro-2H-piran-3(4H)ona como un sólido amarillo espumoso (32,7 g, cuantitativo). Se disolvió este intermedio (32,7 g, 167 mmol) en etanol (570ml) y a la solución se le añadió hidrato de hidrazina (16,7 g, 16,6 ml, 334 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura de reflujo durante 6 horas, a continuación se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se retiró el disolvente por evaporación rotatoria. Se repartió el residuo entre DCM (400 ml) y agua (200 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM en dos veces (cada una con 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (200 ml), salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente por evaporación rotatoria hasta obtener 20,47 g de un sólido amarillo por cromatografía ultrarrápida con  $\text{SiO}_2$  eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 7/3 a 1/1. Se aisló el producto deseado como un sólido blanco (17,2 g) después de la purificación por

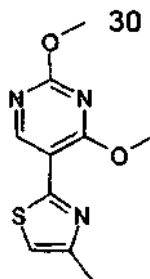
20 cromatografía ultrarrápida con  $\text{SiO}_2$  eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo de 7/3 a 1/1.

25

EM (ES) ( $m/z$ ): 191  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 13,28 (1H, br s), 4,68 (2H, s), 3,80 (2H, t), 2,61 (2H, m)

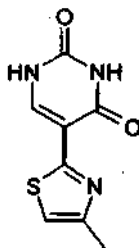
**Preparación 40: 2,4-bis(metiloxi)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina (Prep40)**



30 Se disolvió 2-yodo-4-metil-1,3-tiazol (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en JACS 123 (6), 1017-1022, (2001), 250 mg, 1,111 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (4,629 ml). Se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (64,2 mg, 0,056 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron sol. acuosa 1 M de bicarbonato de sodio (4,443 ml, 4,44 mmol) y ácido [2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (409 mg, 2,222 mmol) y se agitó la mezcla resultante a  $85\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta TA y se diluyó con

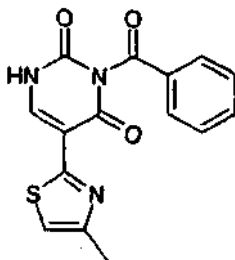
35 DCM (5 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con DCM (2X5 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación rotaevaporador) para dar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en sílice (Biotage SP1, 25+M), eluyendo con DCM: MeOH de 100:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (280 mg, rendimiento del 78 %).

EM (ES) ( $m/z$ ): 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Preparación 41: 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 41)**

5 Se disolvió 2,4-bis(metiloxi)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirimidina (Prep40, 280 mg, 0,861 mmol) en 18 ml de ácido clorhídrico 4M en dioxano y se agitó la mezcla resultante en un matraz de fondo redondo a 90 °C durante 2 horas. A continuación, se enfrió hasta TA y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (300 mg, 0,760 mmol)

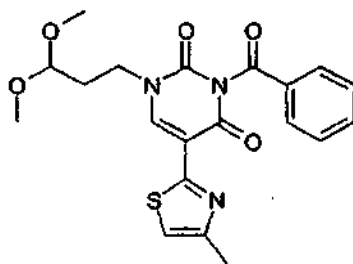
EM (ES) (*m/z*): 210 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 42: 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 42)**

10 Se añadió lentamente 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep41, 300 mg, 0,760 mmol) suspendida en piridina seca (3 ml) a una solución en agitación de cloruro de benzoilo (0,265 ml, 2,280 mmol) en piridina (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la solución amarilla resultante a TA durante 7 horas. Se añadió agua (3 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (10 ml). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2X2 ml), a  
15 continuación, con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1X3 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, vacío) para proporcionar un sólido amarillo que se diluyó en EtOAc (20 ml) y se lavó de nuevo con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2X5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, vacío) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (274 mg, 0,411 mmol) usado en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

EM (ES) (*m/z*): 314 [M+H]<sup>+</sup>

20 **Preparación 43: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep43)**



25 Se agitaron 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Pre42 100 mg, 0,150 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,73 mg, 0,150 mmol), TBAI (5,54 mg, 0,015 mmol) y 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)propano (0,020 ml, 0,150 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) seca (2 ml) en un vial cerrado a TA durante 2 días. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg) y 3-bromo-1,1-bis(metiloxi)propano (0,010 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 6 h, a continuación se dejó reposar a TA durante el fin de semana. Se agitó la mezcla de nuevo a TA durante 2 días y se dejó a TA durante una semana.

Se diluyó la mezcla con EtOAc (ca 15 ml) y se lavó con una pequeña porción hielo/agua (3X1 ml). Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rotatorio) para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en sílice

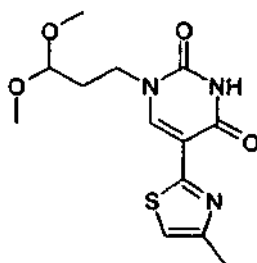


(12+M, Biotage SP1) eluyendo con ciclohexano:EtOAc 100:0 a 50:50 para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (54 mg, rendimiento del 87 %).

EM (ES) ( $m/z$ ): 416 [M+H]<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 2,10 - 2,17 (m, 2 H) 2,48 - 2,51 (m, 3 H) 3,38 (s, 6 H) 4,04 (t, 2 H) 4,51 (t, 1 H) 6,92 - 6,95 (m, 1 H) 7,45 - 7,58 (m, 2 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,95 - 8,01 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H)

**Preparación 44: 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 44)**

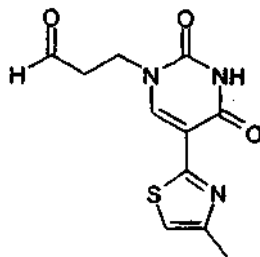


10 Se agitó 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-(fenilcarbonil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 43, 54 mg, 0,130 mmol) en solución 2 M de amoníaco en MeOH a (2 ml, 4,00 mmol) a TA durante 6 horas y a continuación, se evaporó la mezcla resultante a vacío.

Se cargó el producto en bruto en un cartucho SCX (2 g) eluyendo con DCM, MeOH, amoníaco 2 M en MeOH (8 ml cada uno). Se recogió la fracción de amoníaco y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, rendimiento del 84 %).

EM (ES) ( $m/z$ ): 312 [M+H]<sup>+</sup>

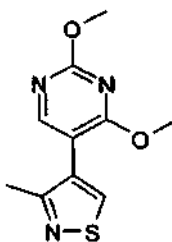
15 **Preparación 45: 3-[5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (Prep 45)**



20 A una solución de 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Pre 44, 34 mg, 0,109 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1,5 ml) se le añadió HCl acuoso 1 M (0,546 ml, 0,546 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 5 h. Se añadió más HCl acuoso 1 M (0,273 ml, 0,273 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se evaporaron los compuestos volátiles (rotatorio, baño frío) y se tomó el residuo con TEA (0,122 ml, 0,874 mmol) y THF (3 ml). Se evaporó la suspensión espesa hasta sequedad (rotatorio) para proporcionar un producto en bruto que se usó en la siguiente etapa de reacción asumiendo una conversión cuantitativa al compuesto objetivo (0,109 mmol) sin ninguna purificación adicional

EM (ES) ( $m/z$ ): 266 [M+H]<sup>+</sup>

25 **Preparación 46: 5-(3-metil-4-isotiazolil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep46)**



Se disolvió 4-bromo-3-metilisotiazol (preparado de acuerdo con literatura: Isothiazoles. II. Isothiazolealdehydes and isothiazolyl ketones. Buttimore, D.; Jones, D. H.; Slack, R.; Wooldridge, K.R.H. Journal of the Chemical Society, 1963, 2032-9), (160 mg, 0,899 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (3744  $\mu$ l). Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (51,9 mg, 0,045 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Solución acuosa 1 M. Se añadieron una solución saturada de bicarbonato de sodio (3,6 ml 3,59 mmol) y ácido [2,4-bis(metiloxi)-5-pirimidinil]borónico (331 mg, 1,797 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 85 °C durante 2 horas y a TA durante la noche.

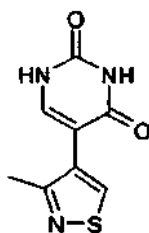
Se diluyó la mezcla con sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y DCM (2 ml de cada), se separó la capa acuosa y se extrajo con DCM (2X5 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó (rotaevaporador) para dar un sólido marrón que se purificó por cromatografía en sílice (Biotage SP1, 12+M), eluyendo con ciclohexano:EtOAc de 100:0 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (10 mg, rendimiento del 4,7%).

Se preparó un segundo lote de compuesto siguiendo el procedimiento descrito anteriormente comenzando con 46 mg de 4-bromo-3-metilisotiazol y obteniendo 21,6 mg del compuesto del título.

EM (ES) (*m/z*): 238 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) d ppm 2,43 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 8,19 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H)

#### Preparación 47: 5-(3-metil-4-isotiazolil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Prep 47)

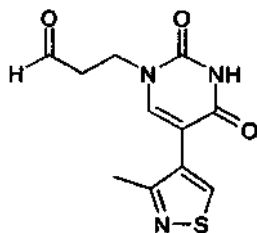


Se suspendió 5-(3-metil-4-isotiazolil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep 46, dos lotes combinados, 30 mg, 0,148 mmol) en una solución 4 M de ácido clorhídrico (1580 ml, 6,32 mmol) en dioxano, se agitó la mezcla a 90 °C durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta TA y se secó (rotatorio) para proporcionar un sólido amarillento (0,126 mmol, el rendimiento se consideró cuantitativo asumiendo la conversión completa al compuesto objetivo).

EM (ES) (*m/z*): 210 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) d ppm 2,34 (s, 3 H) 7,54 - 7,62 (m, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 11,13 - 11,22 (m, 1H) 11,30 - 11,37 (br, 1H)

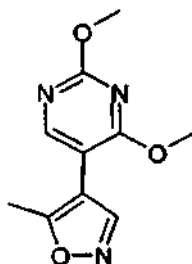
#### Preparación 48: 3-[5-(3-metil-4-isotiazolil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]propanal (Prep 48)



Se disolvió 5-(3-metil-4-isotiazolil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Pre 47, 0,126 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml). Se añadió trietilamina (0,021 ml, 0,151 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió acroleína (8,42  $\mu$ l, 0,126 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente monitorizando la progresión de la reacción por CLEM. Después de 7 h, se añadió acroleína (3  $\mu$ l) y se agitó la mezcla a TA durante la noche.

Tratamiento: Solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc (5 ml de cada), extracción con EtOAc (2X5 ml). Se filtraron las capas orgánicas a través de un cartucho de separación, se combinaron y se secó (rotatorio añadiendo ciclohexano para ayudar en la evaporación con DMF) para proporcionar un producto en bruto como un aceite de color amarillo oscuro que se usó en la siguiente etapa de reacción asumiendo una conversión cuantitativa al compuesto objetivo (0,126 mmol).

EM (ES) (*m/z*): 266 [M+H]<sup>+</sup>.

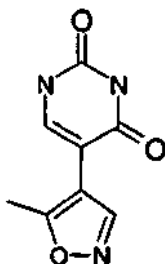
**Preparación 49: 5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep 49)**

- 5 Se agitaron ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico (comercialmente disponible de Aldrich, 0,264 g, 1,435 mmol), 4-yodo-5-metilisoxazol (0,200 g, 0,957 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,221 g, 0,191 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (5 ml) hasta disolución de los reactivos, a continuación se añadió carbonato de sodio 1 M (2,87 ml, 2,87 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 4 h.

Se separaron por filtración los sólidos por un tubo de filtración y se lavó por DCM, se lavó la fase orgánica por una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó.

- 10 Se purificó el residuo en sílice (biotage 25M, Cy/AcOEt 8:2) obteniendo N4735-2-1: 5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (0,088 g, 0,398 mmol, rendimiento del 41,6 %).

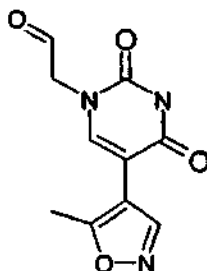
EM (ES) ( $m/z$ ): 223 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 50: 5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 50)**

- 15 Se calentó la 5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4-bis(metiloxi)pirimidina (Prep 49, 0,088 g, 0,398 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) a 80 °C durante la noche. Se completó la reacción en análisis UPLC. Se retiraron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del título 5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4(1H, 3H)-pirimidindiona (0,066 g, 0,294 mmol, rendimiento del 73,9 %).

EM (ES) ( $m/z$ ): 194 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 **Preparación 51: 5-[5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]acetaldehído (Prep 51)**



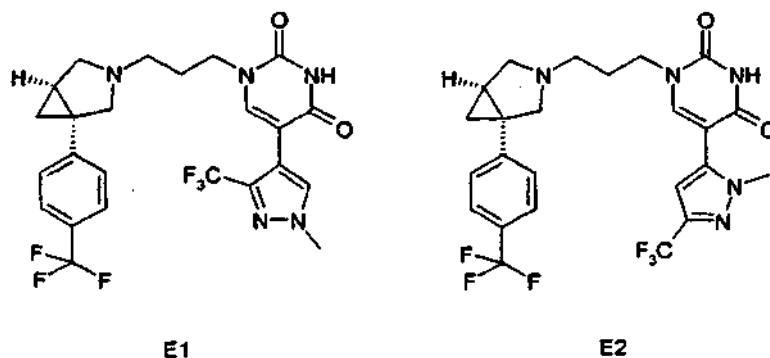
- 25 A una solución de 5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep 50, 0,033 g, 0,171 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) bajo atmósfera de argón, se le añadió trietilamina (0,030 ml, 0,215 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 5 min., a continuación se añadió acroleína (0,011 ml, 0,171 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. Se comprobó la reacción en UPLC.

Tratamiento: se añadió NH<sub>4</sub>Cl sat. (5 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la capa acuosa por DCM (2 x 5 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas por salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 3-[5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (15 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 35,2 %).

5 Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

EM (ES) (*m/z*): 250 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1 y ejemplo 2 :** 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E1) y 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol -5-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E2)



10

Se agitaron 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 148 mg, 0,293 mmol), ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]borónico y ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico (Prep11, 71 mg, 0,366 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (42,3 mg, 0,037 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (4 ml) hasta la disolución de los reactivos. Se añadió una solución de carbonato de sodio 1 M (1,098 ml, 1,098 mmol) y se calentó la mezcla en un aparato de microondas a 150 °C durante 15 min. Se añadieron DCM/agua (5 + 5 ml) y se separó la fase orgánica por un tubo de separación de fases. Se cargó la capa orgánica en un cartucho SCX (1 g), se lavó por MeOH (2 ml) y se eluyeron los productos por amoníaco metanólico 2 M. Se concentró la fase de amoníaco para dar un producto en bruto que se purificó dos veces por Fraction Lynx obteniendo:

20 **Regioisómero 1 (E1):** 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (1,4 mg).

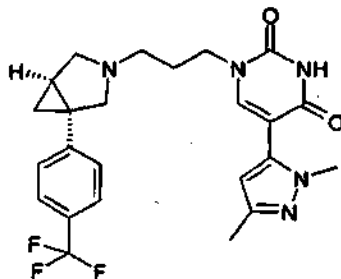
**Regioisómero 2 (E2):** 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (2,3 mg).

**Ejemplo 1:**

25 RMN de <sup>1</sup>H (CLOROFORMO-d) δ ppm 8,24 (br. s., 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,20 (d, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 3,87 (t, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 2,42 - 2,62 (m, 4 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 1,72 - 1,80 (m, 1 H) 1,39 - 1,47 (m, 1 H) 0,79 - 0,91 (m, 1 H)

**Ejemplo 2:**

30 RMN de <sup>1</sup>H (CLOROFORMO-d) δ ppm 7,53 (d, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,20 (d, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 3,74 - 3,98 (m, 5 H) 3,31 (d, 1 H) 3,06 (d, 1 H) 2,43 - 2,66 (m, 4 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 1,73 - 1,85 (m, 1H) 1,27 - 1,42 (m, 1 H) 0,79 - 0,92 (m, 1 H)

**Ejemplo 3: 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E3)**

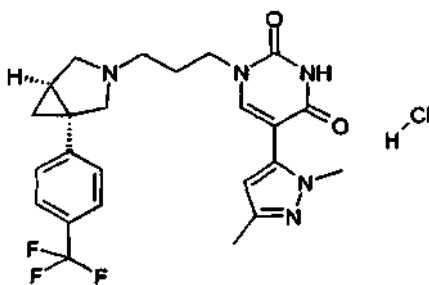
5 En un vial de microondas de 5 ml, se agitaron 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 127mg, 0,251 mmol), 1,3-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborola 2-il)-1H-pirazol (comercialmente disponible de Aurora, 112 mg, 0,503 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58,1 mg, 0,050 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (4 ml) hasta la disolución de los reactivos, a continuación se  
10 añadió carbonato de sodio 1 M (0,754 ml, 0,754 mmol) y se sometió la mezcla resultante a microondas a 150 °C durante 15 minutos.

Se añadieron EtOAc y agua (50 +50 ml), se lavó la fase orgánica con agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cargó el residuo sobre SCX (5 mg), se lavó por MeO (10 ml) y se eluyó por NH<sub>3</sub> metanólico 2 M. Se concentró la fase de amoníaco para dar un aceite que se purificó por Fraction Lynx. Se  
15 concentró el disolvente y se cargó el residuo sobre SCX, se lavó por MeOH (10 ml) y se eluyó por NH<sub>3</sub> de metanol 2 M. Se concentró la fase de amoníaco para dar el compuesto del título como base libre (90 mg, 0,177 mmol).

EM (ES) (m/z): 473,00 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (CLOROFORMO-d) δ ppm 7,55 (d, J=8,21 Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,22 (d, 2 H) 6,01 (s, 1 H) 3,83 - 3,96 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,34 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 3,09 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 2,43 - 2,70 (m, 5 H) 2,28 (s, 3 H) 1,87 - 2,03 (m, 2 H) 1,80 (dd, J=7,71, 3,92 Hz, 1 H) 1,39 (t, J=4,36 Hz, 1 H) 0,88 (dd, J=8,08, 4,42 Hz, 1 H)

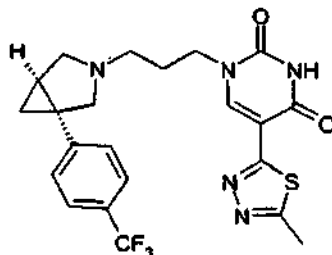
20 **Ejemplo 4: Clorhidrato de 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil] -3-azabicyclo[3.1.0]hex 3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E4)**



Se disolvió 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil) -  
2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E3, 90 mg, 0,177 mmol) en éter dietílico (2 ml) y se añadió gota a gota HCl 1 M en éter  
25 dietílico (0,177 mmol, 0,177 ml). Se trituró el sólido blanco obtenido en Et<sub>2</sub>O (2 x 4 ml) para dar, después de la filtración, el compuesto del título (50 mg, 0,078 mmol).

EM (ES) (m/z): 473,00 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (MeOD) δ ppm 7,90 (s, 1 H) 7,68 (d, J=8,21 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=8,21 Hz, 2 H) 6,23 (s, 1 H) 4,19 (d, J=11,24 Hz, 1 H) 3,83 - 4,09 (m, 3 H) 3,59 - 3,85 (m, 5 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 2,08 - 2,48 (m, 5 H) 1,06 - 1,56 (m, 3 H).  
30

**Ejemplo 5: 5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E5)**

5 A una solución agitada de 5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep, 13, 76 mg, 0,289 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (2 ml), se le añadió trietilamina (0,048 ml, 0,347 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min, después de esto se añadió acroleína (0,019 ml, 0,289 mmol) y se agitó adicionalmente la mezcla a TA durante la noche.

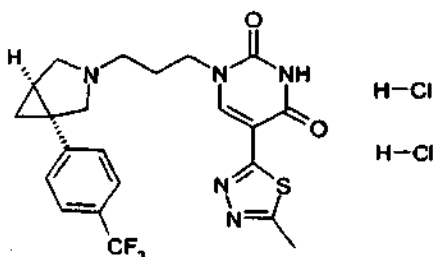
Se añadieron una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y EtOAc (10 ml) y se extrajo la fase acuosa por AcOEt (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, para dar 3-[5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (54 mg, 0,203 mmol). Se usó el producto en bruto sin ninguna purificación adicional.

10 Se diluyó el residuo en 1,2-dicloroetano (DCE) (2,000 ml), (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3,1,0]hexano (Prep4, 65,7 mg, 0,289 mmol) y se añadieron ácido acético (0,050 ml, 0,868 mmol) seguido después de 10 minutos por triacetoxiborohidruro de sodio (67,4 mg, 0,318 mmol) y se agitó la mezcla a 0° C durante 3 h.

Se añadieron una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y DCM (5 ml), se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida.

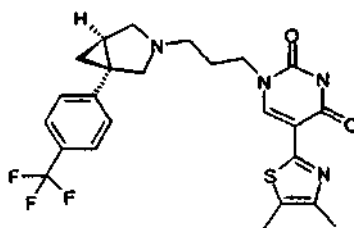
15 Se purificó el residuo por Fraction Lynx, obteniendo el compuesto del título (7 mg, 0,015 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (CLOROFORMO-d) δ ppm 8,68 (s, 1 H) 7,52 (d, 2 H) 7,22 (d, 2 H) 4,01 (m, 2 H) 3,40 (d, 1 H) 3,15 (d, 1 H) 2,80 (s, 3 H) 2,61 (m, 3 H) 2,50 (dd, 1 H) 1,97 (m, 2 H) 1,80 (m, 1 H) 1,51 (t, 1 H) 0,90 (q, 1 H).

**Ejemplo 6: Diclorhidrato de 5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E6)**

20 Se disolvió 5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1 H,3H)-pirimidindiona (E5, 7 mg, 0,015 mmol) en éter dietílico (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (0,030 ml, 0,030 mmol). Se trituró el sólido obtenido en éter dietílico (2 x 1 ml) dando el compuesto del título como un sólido blanco (8,8 mg, 0,014 mmol).

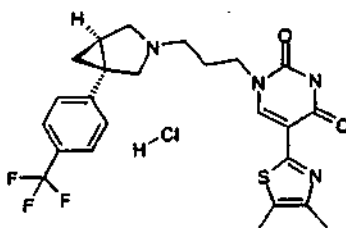
25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,06 (s, 1 H) 10,51 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 7,69 (d, J=8,30 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=8,30 Hz, 2 H) 4,05 (dd, J=10,98 Hz, 1 H) 3,91 - 4,02 (m, 2 H) 3,71 (dd, J=11,47 Hz, 1 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,20 - 3,34 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 1,69 (t, J=5,37 Hz, 1 H) 1,14 - 1,22 (m, 1 H)

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

Se disolvió [5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-3-(fenilcarbonil)-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (Prep18, 0,098 mmol a partir de reacción previa considerada cuantitativa) en acetonitrilo (1.500 ml). Se añadió (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep4, 0,022 g, 0,098 mmol) y a la suspensión resultante se le añadieron 1,2-dicloroetano (DCE) (1,5 ml) y ácido acético (0,011 ml, 0,196 mmol). Se agitó la solución de color amarillo oscuro y clara resultante a TA durante 10 minutos, a continuación se enfrió hasta 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,023 g, 0,108 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla mientras se elevaba la temperatura lentamente hasta TA (ca 5 h). Se diluyó la mezcla con EtOAc (20 ml) se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2X5 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó (Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, evaporador rotatorio) para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con DCM:MeOH 100:0 a 9:1 para proporcionar una espuma amarilla que se purificó por SCX (5g) eluyendo con DCM, MeOH, amoníaco 1 M en MeOH (10ml cada uno) para proporcionar 36 mg de compuesto que se purificó adicionalmente por Fraction Lynx. Se secó la fracción de producto para proporcionar 5 mg del compuesto del título impuro que se filtró a través de un cartucho SCX (500 mg) eluyendo con DCM, MeOH, amoníaco 2 M en MeOH. Se secó la fracción de amoníaco para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3 mg)

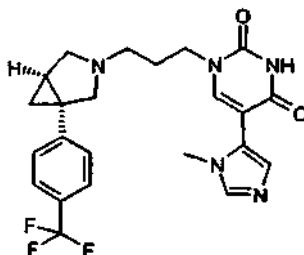
EM (ES) (*m/z*): 491 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,85 - 0,97 (m, 1 H) 1,49 - 1,72 (m, 1 H) 1,76 - 1,87 (m, 1 H) 1,90 - 2,03 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,43 - 2,69 (m, 4 H) 3,10 - 3,25 (m, 1 H) 3,37 - 3,50 (m, 1 H) 3,89 - 4,05 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,49 - 7,62 (m, 2 H) 8,45 - 8,57 (m, 1 H)

**20 Ejemplo 8: Clorhidrato de 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E 8)**

Se suspendió 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil) - 2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E 7, 3 mg, 6,12 μmol) en éter dietílico (0,5 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 M (7,34 μl, 7,34 μmol) en Et<sub>2</sub>O y se trituró el sólido resultante con Et<sub>2</sub>O (3X 0,3 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento (2,9, mg, rendimiento del 77 %)

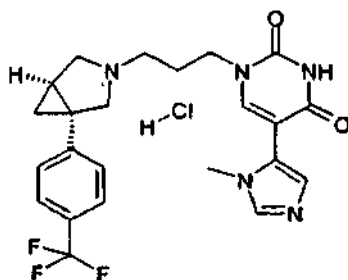
EM (ES) (*m/z*): 491 [M+H]<sup>+</sup>.

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

5 Se agitaron 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep10, 100 mg, 0,198 mmol), 1-metil-5-(tributilstannanil)-1H-imidazol (comercialmente disponible de MayBridge 73,5 mg, 0,198 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,95 mg, 9,90 mmol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (4 ml) mezclados en viales cerrados, en un PLS a 90 °C durante 1 hora, a continuación a 110 °C durante la noche (ca 14 h). Se enfrió la mezcla hasta TA y se dejó reposar a TA durante 1 día. A continuación, filtró en una almohadilla de celite lavando con DCM y MeOH y dejando que la solución pasara a través de SCX (20 g) y recogiendo las fracciones. Finalmente, se eluyó el SCX con amoníaco 2 M en MeOH.

10 Se combinaron las fracciones de amoníaco y se secó (evaporador rotatorio) para proporcionar 75 mg de un aceite amarillo que se sometió a purificación por CL/EM preparativa. Se secó la fracción recogida de la purificación por CL (evaporador rotatorio) para proporcionar el compuesto del título (10,4 mg) como un sólido blanco:

RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,87 (q, 1 H) 1,39 (t, 1 H) 1,76 - 1,83 (m, 1 H) 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,49 - 2,64 (m, 4 H) 3,10 (d, 1 H) 3,33 (d, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,82 - 3,98 (m, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,21 (d, 2 H) 7,36 - 7,39 (m, 1 H) 7,52 - 7,56 (m, 3 H) 8,28 (br. s., 1 H)

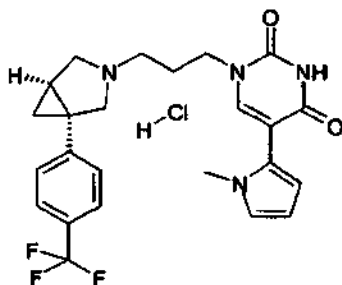
**15 Ejemplo 10: Clorhidrato de 5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E10)**

20 Se suspendió 5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil) - 2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E9, 9,4 mg, 0,020 mmol) en éter dietílico (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico (0,025 ml, 0,025 mmol) 1 M en Et<sub>2</sub>O. Se formó una goma y se disolvió en MeOH y DCM (0,3 ml de cada) y se secó. Se trituro el sólido blanco formado con Et<sub>2</sub>O (3X0,3 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,2 mg).

EM (ES) (*m/z*): 460 [M+H]<sup>+</sup>.

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: ppm 1,15- 1,25 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 2 H) 2,23 - 2,38 (m, 1 H) 3,12 - 3,28 (m, 2 H) 3,44 - 3,54 (m, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,74 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 2 H) 3,96 - 4,13 (m, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 2 H) 7,65 - 7,77 (m, 3 H) 8,13 (s, 1 H) 9,10 (brs, 1 H) 10,87 - 11,21 (brs, 1 H) 11,87 (s, 1 H)



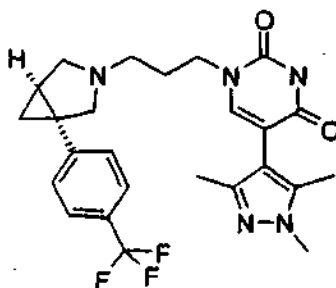
**Ejemplo 11: Clorhidrato de 5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il} propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E11)**

Se agitaron 1-metil-2-(tributilstannanil)-1H-pirrol (comercialmente disponible de Aldrich 73,3 mg, 0,198 mmol), 5-yodo-1-{3-[(1S,5R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-1H-pirimidin-2,4-diona (Prep10, 100 mg, 0,198 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,95 mg, 9,90  $\mu$ mol) en N,N-Dimetilformamida (DMF) (4 ml) en un vial cerrado, en un PLS a 90 °C durante 1 hora, a continuación a 110 °C durante la noche (15 h). Se filtró la mezcla hasta TA y se filtró en una almohadilla de celite lavando con DCM y MeOH, dejando que la solución pasara a través de un SCX (20 g) y recogiendo las fracciones. Finalmente, se eluyó el SCX con amoníaco 2 M en MeOH. Se combinaron las fracciones de amoníaco y se secó para proporcionar 103 mg de un aceite marrón que se sometió a HPLC preparativa. Se secó (evaporador rotatorio) la fracción recogida de la purificación por CL (con procedimiento básico) para proporcionar la base libre del compuesto del título como un sólido blanco (18,1 mg).

Se suspendió 5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (18,1 mg, 0,039 mmol) en éter dietílico (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico (0,047 ml, 0,047 mmol) 1 M en Et<sub>2</sub>O. Se formó una suspensión que se secó (vacío). Se trituró el sólido blanco formado con Et<sub>2</sub>O (3X0,3 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17,6 mg).

EM (ES) (*m/z*): 459 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,17 - 1,23 (m, 1 H) 1,58 - 1,63 (m, 1 H) 2,05 - 2,12 (m, 2 H) 2,27 - 2,33 (m, 1 H) 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 3,47 (s, 3 H) 3,48 - 3,54 (m, 1 H) 3,60 - 3,66 (m, 1 H) 3,70 - 3,76 (m, 1 H) 3,77 - 3,84 (m, 2 H) 4,06 (q, 1 H) 5,96 - 6,01 (m, 2 H) 6,77 - 6,81 (m, 1 H) 7,49 (d, 2 H) 7,70 (d, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 10,21 (br. s., 1 H) 11,53 (s, 1 H)

**Ejemplo 12: 1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E12)**

En el primer lote, se disolvió 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep.10, 150 mg, 0,297 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (2 ml) y a continuación, se añadió Pd (Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (103 mg, 0,089 mmol). Se agitó la solución obtenida a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadieron 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol (comercialmente disponible de Maybridge ,140 mg, 0,594 mmol) y sol. 1M/H<sub>2</sub>O de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml, 2,000 mmol). Se agitó la mezcla de reacción obtenida durante 10 min a 150 °C en el horno de MW. Se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo la fase orgánica con DCM (10 ml x 3 veces). Se evaporaron las fases orgánicas recogidas. Se purificó de forma iterativa esta mezcla (dos etapas de purificación) por CL-EM preparativa (procedimiento básico). Se obtuvieron dos fracciones: una pura (8,6 mg), la otra no lo suficientemente pura por RMN de <sup>1</sup>H (3,5 mg).

En un segundo lote, se trataron las mismas cantidades de los mismos reactivos siguiendo el mismo procedimiento informado para el primer lote. Se purificó de forma iterativa el producto en bruto obtenido (dos etapas de purificación) por CL-EM preparativa.

Se mezclaron juntas todas las fracciones no puras que se obtuvieron de la CL-EM preparativa y se purificaron de nuevo por CL-EM preparativa.

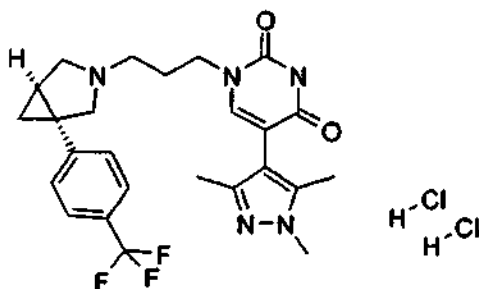
Se mezclaron juntas todas las fracciones puras obtenidas de ambos lotes el final de este procedimiento de purificación iterativo y se evaporó a vacío para proporcionar 32,7 mg (rendimiento del 11 %) del compuesto del título.

- 5 [Condiciones de CL-EM preparativa - procedimiento básico: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil: A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  sol. 10 mM, pH10; B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; Gradiente: 35% (B) durante 1 min, 35% al 45% (B) en 9 min, 45% al 100% (B) en 2 min, 100% (B) durante 1,5 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu].

EM (ES) ( $m/z$ ): 488,21  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ ) : ppm 8,72 (1 H, s) 7,55 (2 H, d) 7,22 (2 H, d) 7,10 (1 H, s) 3,81 - 3,94 (2 H, m) 3,76 (3 H, s) 3,34 (1 H, d) 3,09 (1 H, d) 2,54 - 2,66 (3 H, m) 2,50 (1 H, dd) 2,20 (3 H, s) 2,18 (3 H, s) 1,88 - 1,99 (2 H, m) 1,76 - 1,82 (1 H, m) 1,42 (1 H, t) 0,86 (1 H, dd).

**Ejemplo 13: Diclorhidrato de 1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E13)**

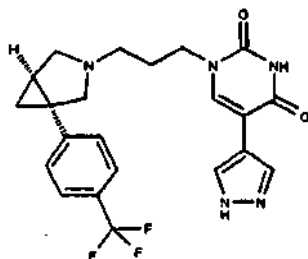


- 15 Se disolvió 1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il) - 2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E12, 32,7 mg, 0,065 mmol) y se sometió a sonicación en éter dietílico (3 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió una solución 1,25 M de HCl en MeOH (0,130 ml, 0,163 mmol) a temperatura ambiente. Se sometió a sonicación la mezcla obtenida durante 3 min y se evaporó el disolvente *in vacuo*. Se obtuvieron 27,2 mg (rendimiento del 72,4 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ES) ( $m/z$ ): 488,21.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,38 - 11,43 (1 H, m) 10,36 - 10,46 (1 H, m) 7,68 - 7,73 (2 H, m) 7,57 - 7,61 (1 H, m) 7,45 - 7,53 (2 H, m) 4,02 - 4,12 (1 H, m) 3,68 - 3,86 (4 H, m) 3,63 - 3,68 (3 H, m) 3,44 - 3,54 (1 H, m) 3,19 - 3,29 (2 H, m) 2,24 - 2,36 (1 H, m) 2,05 - 2,11 (3 H, m) 1,98 - 2,03 (3 H, m) 1,73 - 1,95 (1 H, m) 1,61 - 1,72 (1 H, m) 1,16 - 1,26 (1 H, m) 1,09 (1 H, t)

**Ejemplo 14: 5-(1H-pirazol-4-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E14)**



- 30 Se disolvió 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 60 mg, 0,119 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$  (6,86 mg, 5,94  $\mu$ mol) y se agitó la solución amarilla obtenida a temperatura ambiente durante 10 min bajo atm.  $\text{N}_2$ . A esto se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (comercialmente disponible de Focus, 69,9 mg, 0,237 mmol) y sol. 1M/ $\text{H}_2\text{O}$  de  $\text{NaHCO}_3$  (1 ml, 1,000 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90  $^\circ\text{C}$ . Después de 5 h, se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol-1-

carboxilato de 1,1-dimetiletilo (69,9 mg, 0,237 mmol) en 0,5 ml de DME a la mezcla de reacción. Se repitió de nuevo la misma adición después de 18 h.

Después de 24 h, se desactivó la reacción con 5 ml de agua. Se extrajo la fase orgánica con DCM (10 ml x 3 veces). Se evaporaron las fases orgánicas recogidas. Se purificó el producto en bruto por CL-EM preparativa (procedimiento básico) para obtener 9,2 mg (rendimiento del 16,87 %) del compuesto del título.

5

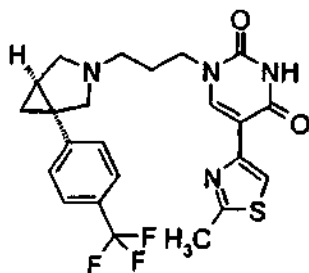
[Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 40% (B) durante 3 min, 40% al 50% (B) en 8 min, 50% al 95% (B) en 0,1 min, 95% (B) durante 1,9 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu]

10 EM (ES<sup>-</sup>) (*m/z*): 491,06, 444,06 [M-H<sup>+</sup>].

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 7,94 (2 H, br. s.), 7,74 (1 H, s), 7,61 (2 H, d), 7,32 (2 H, d), 3,83 (2 H, t), 3,37 (1 H, d), 3,08 (1 H, d), 2,52 - 2,59 (3 H, m), 2,45 (1 H, dd), 1,83 - 1,92 (3 H, m), 1,52 (1 H, t), 0,89 (1 H, dd).

15

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



20

Se disolvió 1-[3,3-bis(metilo)propil]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Prep21, 58,5 mg, 0,188 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió una sol. 1 M/H<sub>2</sub>O de HCl (0,752 ml, 0,752 mmol). Se calentó la mezcla a 50 °C. Después de 3 h, se evaporó el disolvente. Se obtuvieron 62,5 mg de un aceite espeso blanco que se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

25

Se disolvió el producto en bruto obtenido en la etapa previa (62,5 mg) en 1,2-dicloroetano (DCE) (3 ml) y acetonitrilo (3,00 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep4) 47,8 mg, 0,210 mmol) y ácido acético (0,024 ml, 0,420 mmol) y a continuación se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C. Se añadió NaBH(AcO)<sub>3</sub> (49,0 mg, 0,231 mmol). Después de 3 h, se diluyó la mezcla de reacción con 10 ml de solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto obtenido por CL-EM preparativa. Se obtuvieron 9,1 mg (rendimiento del 9,08 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

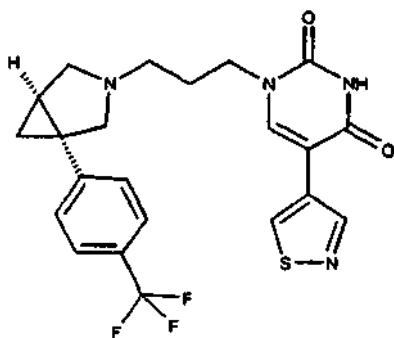
30

[Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 40% al 45% (B) en 1 min, 45% al 80% (B) en 7 min, 80% al 100% (B) en 1 min, 100% (B) durante 1,5 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu]

EM (ES) (*m/z*): 477,09 [M+H]<sup>+</sup>.

35

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 9,12 (1 H, s), 8,54 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,61 (2 H, d), 7,33 (2 H, d), 3,85 - 3,98 (2 H, m), 3,44 (1 H, d), 3,15 (1 H, d), 2,64 (3 H, s), 2,47 - 2,61 (3 H, m), 2,45 (1 H, dd), 1,82 - 1,94 (3 H, m), 1,70 (1 H, t), 0,93 (1 H, dd).

**Ejemplo 16: 5-(4-isotiazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E16)****Etapa a)**

Se disolvió 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(4-isotiazolil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep24, 60 mg, 0,139 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió sol. 1 M/H<sub>2</sub>O de HCl (0,696 ml, 0,696 mmol). Después de 4 h de agitación a 50 °C, se evaporó el disolvente. Se usó el producto en bruto obtenido (61,7 mg) sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa b).

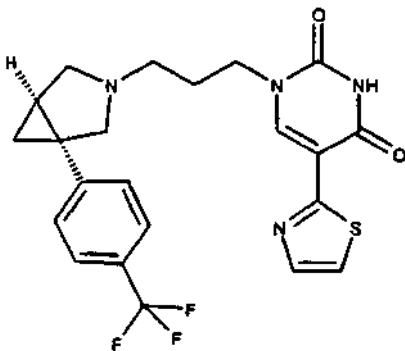
**Etapa b)**

Se disolvió el producto en bruto obtenido en la etapa previa a) (61,7 mg) en 1,2-dicloroetano (DCE) (3 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió acetonitrilo (3,00 ml) y se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C. Se añadió (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P4, 49,5 mg, 0,218 mmol) seguido de AcOH (0,025 ml, 0,436 mmol) y NaBH(AcO)<sub>3</sub> (50,8 mg, 0,240 mmol). Se agitó la suspensión blanca obtenida a 0 °C durante 4 h, a continuación se diluyó la mezcla de reacción con 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto por CL-EM preparativa. Se aislaron 16,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

[Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 mm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 35% (B) durante 1 min, 35% al 55% (B) en 9 min, 55% al 100% (B) en 0,1 min, 100% (B) durante 1,9 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu].

EM (ES) (*m/z*): 463,06 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ACETONITRILIO-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 9,15 (1 H, s), 8,83 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,61 (2 H, d), 7,32 (2 H, d), 3,88 (2 H, t), 3,37 (1 H, d), 3,08 (1 H, d), 2,54 - 2,61 (3 H, m), 2,46 (1 H, dd), 1,97 - 2,00 (1 H, m), 1,84 - 1,95 (3 H, m), 1,50 (1 H, t), 0,88 (1 H, dd).

**Ejemplo 17: 5-(1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E17)**

## Etapa a)

Se disolvió 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep27, 33,9 mg, 0,114 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió una sol. 1 M/H<sub>2</sub>O de HCl (0,570 ml, 0,570 mmol). Después de 4 h en agitación a 50 °C, se evaporó el disolvente. Se usó el producto en bruto obtenido (38,8 mg) sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa b).

## 5 Etapa b)

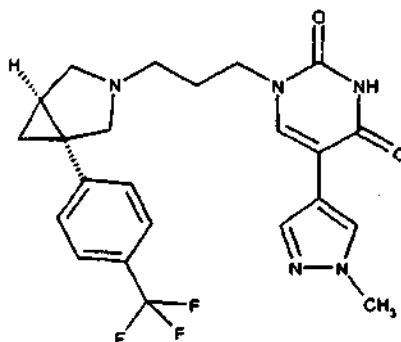
Se disolvió el producto en bruto obtenido en la etapa previa a) (38,8 mg) en 1,2-dicloroetano (DCE) (3 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió acetonitrilo (3,00 ml). Se añadió (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep4, 31,1 mg, 0,137 mmol) y se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C. Se añadieron AcOH (0,016 ml, 0,274 mmol) y NaBH(AcO)<sub>3</sub> (31,9 mg, 0,151 mmol). Se obtuvo una suspensión blanca que se agitó a 0 °C. Después de 4 h, se diluyó la mezcla de reacción con 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto por CL-EM preparativa. Se aislaron 7,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

[Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 35% (B) durante 1 min, 35% al 50% (B) en 9 min, 50% al 100% (B) en 0,1 min, 100% (B) durante 1,9 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu].

EM (ES) (*m/z*): 463,06 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, ACETONITRILÓ-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 8,61 (1 H, s) 7,81 (1 H, d) 7,61 (2 H, d) 7,47 (1 H, d) 7,33 (2 H, d) 3,96 (2 H, t) 3,40 (1 H, d) 3,11 (1 H, d) 2,50 - 2,60 (3 H, m) 2,45 (1 H, dd) 1,84 - 1,95 (4 H, m) 1,56 (1 H, t) 0,87 (1 H, dd)

**Ejemplo 18:** 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E18)



## 25 Etapa a)

Se disolvió 1-[3,3-bis(metiloxi)propil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep30, 33,9 mg, 0,115 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió solución 1 M/H<sub>2</sub>O de HCl (0,461 ml, 0,461 mmol). Después de 4 h de agitación a 50 °C, se evaporó el disolvente. Se usó el producto en bruto obtenido (33,4 mg) sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa b).

## 30 Etapa b)

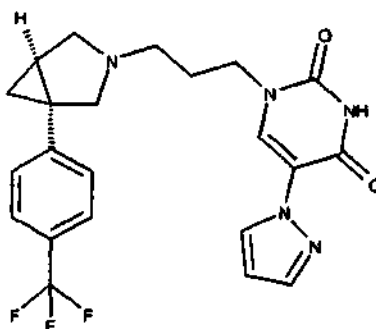
Se disolvió el producto en bruto obtenido en la etapa previa a) (33,4 mg) en 1,2-dicloroetano (DCE) (3 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadieron acetonitrilo (3,00 ml), AcOH (0,015 ml, 0,269 mmol) y NaBH(AcO)<sub>3</sub> (31,4 mg, 0,148 mmol). Se obtuvo una suspensión blanca. Después de 4 h en agitación a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto por CL-EM preparativa. Se aislaron dos fracciones del compuesto del título (19,5 mg).

[Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 35% (B) durante 1 min, 35% al 55% (B) en 9 min, 55% al 100% (B) en 0,1 min, 100% (B) durante 1,9 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu].

EM (ES) ( $m/z$ ): 460,16 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,93 - 11,70 (1 H, m), 8,04 - 8,09 (1 H, m), 7,99 - 8,04 (1 H, m), 7,70 - 7,78 (1 H, m), 7,59 (2 H, d), 7,31 (2 H, d), 3,78 - 3,89 (3 H, m), 3,71 - 3,79 (2 H, m), 3,30 (1 H, d), 3,02 (1 H, d), 2,42 - 2,55 (3 H, m), 2,29 - 2,41 (1 H, m), 1,85 - 1,95 (1 H, m), 1,71 - 1,85 (2 H, m), 1,39 - 1,50 (1 H, m), 0,58 - 0,91 (1 H, m)

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



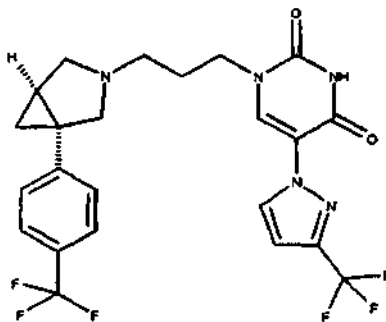
10 Se disolvieron 5-yodo-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Prep10, 60 mg, 0,119 mmol), 1*H*-pirazol (26,7 mg, 0,392 mmol), yoduro de cobre (24,88 mg, 0,131 mmol), *N,N*-dimetilglicina (13,47 mg, 0,131 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,1 mg, 0,261 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (1 ml) para dar una suspensión incolora con un sólido blanco. Después de agitación a 150 °C durante 18 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (5ml) y se lavó la fase orgánica con agua (4x10 ml), a continuación salmuera (5ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido por CL-EM preparativa para dar 9,8 mg (rendimiento del 18,48 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

15 [Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: WATERS XTerra prep MS C18 OBD, 30 x 150 mm, 10 μm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH 10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 10% (B) durante 0,5 min, 10% al 95% (B) en 12,5 min, 95% al 100% (B) en 3 min. Caudal: 40 ml/min; intervalo UV: 210-400 nm; ionización: ES+/ES-; intervalo de masas: 130-900 amu].

EM (ES) ( $m/z$ ): 446,13 [M+H]<sup>+</sup>.

20 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,79 (1 H, br. s.), 8,21 (1 H, s), 8,13 (1 H, d), 7,57 - 7,64 (3 H, m), 7,30 (2 H, d), 6,42 (1 H, d), 3,74 - 3,85 (2 H, m), 3,31 - 3,39 (1 H, m), 3,02 (1 H, d), 2,46 - 2,52 (3 H, m), 2,32 - 2,40 (1 H, m), 1,74 - 1,95 (3 H, m), 1,37 - 1,44 (1 H, m), 0,73 - 0,86 (1 H, m)

**Ejemplo 20: 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (E20)**



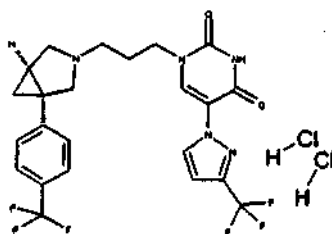
25 Se disolvieron 5-yodo-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Prep10, 60 mg, 0,119 mmol), yoduro de cobre (1+) (24,88 mg, 0,131 mmol), *N,N*-dimetilglicina (13,47 mg, 0,131 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,1 mg, 0,261 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (1 ml) para dar una suspensión de color azul claro con un sólido blanco. Se añadió 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (comercialmente disponible de Apollo, 53,3 mg, 0,392 mmol). Después de agitación a 150 °C durante 18 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (5ml) y se lavó la fase orgánica con agua (4x10 ml), a continuación salmuera (5ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto obtenido por CL-EM preparativa. Se obtuvieron 12,5 mg del compuesto del título.

30

[Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil: A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  sol. 10 mM, pH10; B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; Gradiente: 30% al 35% (B) en 1 min, 35% al 65% (B) en 7 min, 65% al 100% (B) en 1 min, 100% (B) durante 1,5 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu].

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 8,86 (1 H, br. s.) 8,46 (1 H, s) 8,33 (1 H, s) 7,52 (2 H, d) 7,21 (2 H, d) 6,65 (1 H, s) 3,91 - 3,99 (2 H, m) 3,40 (1 H, d) 3,16 (1 H, d) 2,54 (4 H, d) 1,91 - 1,97 (2 H, m) 1,76 - 1,84 (1 H, m) 1,45 - 1,55 (1 H, m) 0,87 - 0,92 (1 H, m).

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

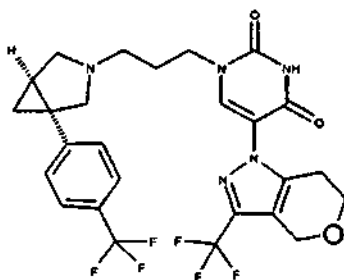


10 Se disolvió 1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E20, 10,3 mg, 0,020 mmol) en éter dietílico (2 ml). Se añadió solución 1 M de HCl en éter dietílico (0,044 ml, 0,044 mmol). Se evaporó el disolvente para obtener 11,6 mg del compuesto del título como un polvo amarillo.

15 EM (ES) (*m/z*): 514,13.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 12,02 (1 H, s) 10,41 (1 H, br. s.) 8,42 (1 H, s) 8,26 - 8,28 (1 H, m) 7,70 (2 H, d) 7,49 (2 H, d) 6,94 (1 H, d) 4,01 - 4,09 (1 H, m) 3,87 (2 H, t) 3,72 (1 H, dd) 3,57 - 3,67 (1 H, m) 3,46 - 3,54 (1 H, m) 3,21 - 3,29 (2 H, m) 2,23 - 2,35 (1 H, m) 2,05 - 2,17 (2 H, m) 1,67 (1 H, t) 1,14 - 1,23 (1 H, m).

20 **Ejemplo 22: 5-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E22)**



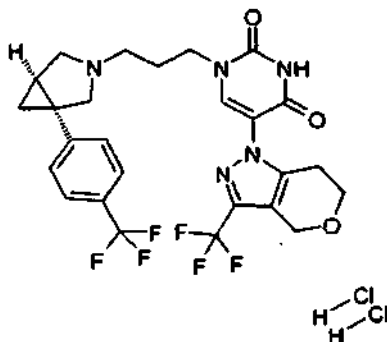
25 Se disolvieron 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 150 mg, 0,282 mmol), yoduro de cobre (1+) (59,1 mg, 0,310 mmol), N,N-dimetilglicina (32,0 mg, 0,310 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (86 mg, 0,620 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (2 ml) para dar una solución de color azul claro con un precipitado blanco. A esta mezcla, se le añadió 3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol (material de partida preparado de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en Prep38 seguido de Prep39, 179 mg, 0,931 mmol). Después de 18 h en agitación a 150  $^\circ\text{C}$ , se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (5 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (4x10 ml), a continuación salmuera (5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación se filtró y se evaporó el disolvente. Se pasó el producto en bruto obtenido a través de un cartucho SCX y se eluyó con solución 2 M de amoníaco en MeOH. Se purificó adicionalmente la mezcla resultante por CL-EM preparativa para obtener 9,6 mg del compuesto del título como una base libre.

35 [Condiciones de CL-EM preparativa: Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil: A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  sol. 10 mM, pH 10; B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; Gradiente: 20% (B) durante 1 min, 20% al 60% (B) en 9 min, 60% (B) durante 1 min, 60% al 100% (B) en 0,1 min, 100% (B) durante 1,9 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu].

EM (ES) (*m/z*): 570,16 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

RMN del  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 8,65 (1 H, br. s.) 7,84 (1 H, s) 7,53 - 7,57 (2 H, m) 7,20 - 7,25 (2 H, m) 4,77 (2 H, s) 3,91 - 3,98 (4 H, m) 3,42 (1 H, d) 3,19 (1 H, d) 2,79 (2 H, t) 2,56 - 2,67 (3 H, m) 2,51 (1 H, dd) 1,90 - 1,99 (2 H, m) 1,79 - 1,85 (1 H, m) 1,35 (1 H, t) 0,86 (1 H, dd).

5 **Ejemplo 23: Diclorhidrato de 5-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E23)**

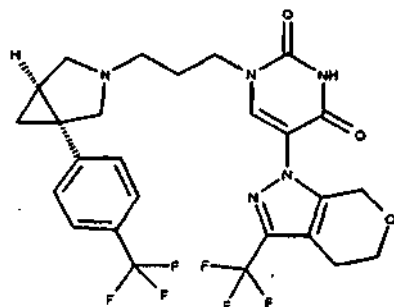


10 Se disolvió 5-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E22, 9,6 mg, 0,014 mmol) y se sometió a sonicación en éter dietílico (2 ml) para dar una solución de color amarillo pálido. Se añadió solución 1,25 M de HCl en MeOH (0,029 ml, 0,036 mmol) a temperatura ambiente. Se sometió a sonicación la mezcla obtenida durante 3 min y se evaporó el disolvente *in vacuo*. Se obtuvieron 10,1 mg (rendimiento del 99 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ES) (*m/z*): 570,14.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,96 (1 H, br. s.) 10,22 (1 H, br. s.) 8,34 (1 H, br. s.) 7,68 (2 H, br. s.) 7,25 - 7,54 (2 H, m) 4,68 (2 H, s) 4,06 (1 H, br. s.) 3,69 - 3,90 (4 H, m) 3,44 - 3,68 (1 H, m) 3,04 (1 H, br. s.) 2,61 - 2,72 (2 H, m) 2,38 (1 H, br. s.) 2,09 (1 H, br. s.) 1,73 - 1,99 (2 H, m) 1,62 (1 H, br. s.) 1,39 (1 H, br. s.) 1,14 - 1,30 (1 H, m) 0,82 (1 H, br. s.).

**Ejemplo 24: 5-[3-(trifluorometil)-4,7-dihidropirano[3,4-c]pirazol-1(5H)-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E24)**



20 Se disolvieron 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 150 mg, 0,282 mmol), yoduro de cobre (1+) (59,1 mg, 0,310 mmol), N,N-dimetilglicina (32,0 mg, 0,310 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (86 mg, 0,620 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (2 ml) para dar una solución de color azul claro con un precipitado blanco. A esta mezcla, se le añadió 3-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-c]pirazol (P38, 179 mg, 0,931 mmol). Después de 18 h en agitación a 150 °C, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (5 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (4x10 ml), a continuación salmuera (5 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación se filtró y se evaporó el disolvente. Se pasó el producto en bruto obtenido a través de un cartucho SCX y se eluyó con solución 2 M de amoníaco en MeOH. Se purificó de forma iterativa la mezcla obtenida (dos veces) por CL-EM preparativa. Se pasó la fracción obtenida a través de un cartucho SCX y se eluyó con solución 2 M de amoníaco. Se obtuvieron 8,8 mg del compuesto del título.

[Condiciones de CL-EM preparativa (primera purificación): Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  sol. 10 mM, pH 10; B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; Gradiente: 35% (B) durante 1 min, 35% al 50% (B) en 9 min, 50%



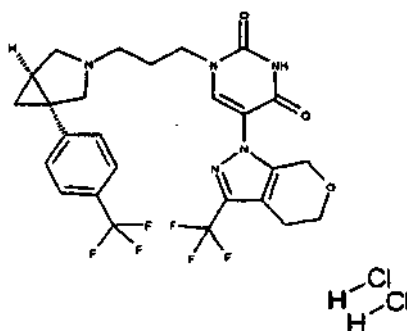
(B) durante 2 min, 50% al 100% (B) en 0,1 min, 100% (B) durante 1,9 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu.

Condiciones de CL-EM preparativa (segunda purificación): Columna: Supelco ABZ+plus, 10 cm x 21,2 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil: A: H<sub>2</sub>O + 0,1% ácido fórmico; B: CH<sub>3</sub>CN + 0,1% ácido fórmico; Gradiente: 25% (B) durante 1 min, del 25% al 55% (B) en 9 min, 55% al 100% (B) en 4,6 min, 100% (B) durante 0,4 min; caudal: 20 ml/min; intervalo UV: 210-4000 nm; ionización: ES+/ES-; intervalo de masas: 150-900 amu.

EM (ES) (*m/z*): 570,16 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 8,60 (1 H, br. s.) 7,89 (1 H, s) 7,54 (2 H, d) 7,23 (2 H, d) 4,71 (2 H, s) 3,90 - 4,00 (4 H, m) 3,42 (1 H, d) 3,19 (1 H, d) 2,80 (2 H, t) 2,54 - 2,67 (3 H, m) 2,51 (1 H, dd) 1,89 - 1,99 (2 H, m) 1,79 - 1,85 (1 H, m) 1,37 (1 H, t) 0,87 (1 H, dd).

**Ejemplo 25: Diclorhidrato de 5-[3-(trifluorometil)-4,7-dihidropirano[3,4-c]pirazol-1(5H)-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E25)**

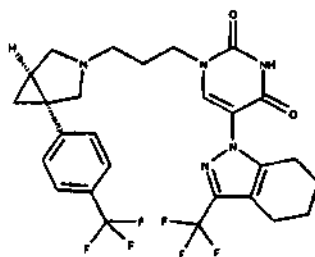


Se disolvió 5-[3-(trifluorometil)-4,7-dihidropirano[3,4-c]pirazol-1(5H)-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E24, 8,8 mg, 0,015 mmol) y se sometió a sonicación en éter dietílico (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió solución 1,25 M de HCl en MeOH (0,030 ml, 0,037 mmol) a temperatura ambiente. Se sometió a sonicación la mezcla obtenida durante 3 min y se evaporó el disolvente *in vacuo*. Se obtuvieron 9,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ES) (*m/z*): 570,14.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,81 - 12,05 (1 H, m) 10,18 (1 H, br. s.) 8,30 (1 H, br. s.) 7,55 - 7,78 (2 H, m) 7,48 (1 H, br. s.) 7,32 (1 H, br. s.) 4,54 - 4,66 (2 H, m) 4,08 (1 H, br. s.) 3,74 - 3,91 (4 H, m) 3,45 - 3,71 (1 H, m) 3,35 - 3,44 (1 H, m) 3,07 (1 H, br. s.) 2,64 - 2,74 (2 H, m) 2,27 - 2,48 (1 H, m) 2,09 (1 H, br. s.) 1,91 (1 H, br. s.) 1,82 (1 H, br. s.) 1,38 (1 H, br. s.) 1,23 (1 H, br. s.) 0,83 (1 H, br. s.).

**Ejemplo 26: 1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il]-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E26)**



Se disolvieron 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 150 mg, 0,282 mmol), yoduro de cobre (1+) (59,1 mg, 0,310 mmol), N,N-dimetilglicina (32,0 mg, 0,310 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0,620 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (2 ml) para dar una solución de color azul claro con un precipitado blanco. A esta mezcla, se le añadió 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (comercialmente disponible de ABCR, 177 mg, 0,931 mmol). Después de 18 h en agitación a 150 °C, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (5 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (4x10 ml), a continuación salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación se filtró y se evaporó el disolvente. Se pasó el producto en bruto obtenido a través de un cartucho SCX y se eluyó con solución 2 M de amoníaco en MeOH. Se purificó de forma iterativa la mezcla obtenida (dos veces) por CL-EM preparativa. Se pasó la fracción obtenida a través de un cartucho SCX y se

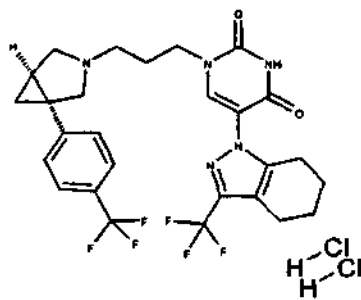
eluyó con solución 2 M de amoníaco en MeOH. Se obtuvieron 9,4 mg (rendimiento del 4,99 %) del compuesto del título.

[Condiciones de CL-EM preparativa (primera purificación): Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil: A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  sol. 10 mM, pH 10; B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; Gradiente: 40% al 45% (B) en 1 min, 45% al 80% (B) en 7 min, 80% al 100% (B) en 1 min, 100% (B) durante 2 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu. Condiciones de CL-EM preparativa (segunda purificación): Columna: Supelco ABZ+plus, 10 cm x 21,2 mm, 5 mm; fase móvil: A:  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1 % ácido fórmico; B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0,1 % ácido fórmico; Gradiente: 40% (B) durante 1min, del 40% al 70% (B) en 9 min, 70% al 100% (B) en 4,6 min, 100% (B) durante 0,4 min; caudal: 20 ml/min; intervalo UV: 210-4000 nm; ionización: ES+/ES-; intervalo de masas: 150-900 amu].

10 EM (ES) ( $m/z$ ): 568,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 8,67 (1 H, br. s.) 7,76 (1 H, s) 7,55 (2 H, d) 7,22 (2 H, d) 3,92 (2 H, t) 3,40 (2 H, t) 3,18 (1 H, d) 2,86 (2 H, s) 2,55 - 2,69 (7 H, m) 2,52 (1 H, dd) 2,40 (1 H, t) 1,99 - 2,10 (1 H, m) 1,90 - 2,00 (2 H, m) 1,37 (1 H, t) 0,86 (1 H, dd).

15 **Ejemplo 27: Diclorhidrato de 1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E27)**

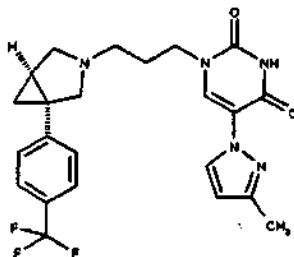


20 Se disolvió 1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E26, 9,4 mg, 0,014 mmol) y se sometió a sonicación en éter dietílico (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió solución 1,0 M de HCl en éter dietílico (0,035 ml, 0,035 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 min se evaporó el disolvente *in vacuo*. Se obtuvieron 9,7 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

EM (ES) ( $m/z$ ): 568,20.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,94 (1 H, s) 10,26 (1 H, br. s.) 8,32 (1 H, s) 7,71 (2 H, d) 7,50 (2 H, d) 4,06 (1 H, dd) 3,83 (2 H, t) 3,74 (1 H, dd) 3,63 (1 H, t) 3,47 - 3,55 (1 H, m) 3,22 - 3,29 (2 H, m) 2,66 - 2,71 (1 H, m) 2,57 (2 H, br. s.) 2,27 - 2,36 (1 H, m) 2,19 (1 H, t) 2,05 - 2,15 (2H, m) 1,85 - 1,95 (1 H, m) 1,68 - 1,78 (3 H, m) 1,63 (1 H, t) 1,17 - 1,27 (1 H, m).

**Ejemplo 28: 5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E28)**



30 Se disolvieron yoduro de cobre (56,5 mg, 0,297 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina metil[(1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil]amina (169 mg, 1,187 mmol), 5-yodo-1-(3-((1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 150 mg, 0,297 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (86 mg, 0,623 mmol) en tolueno (1,5 ml) para dar una suspensión azul con un precipitado blanco. Se le añadió 3-metil-1H-pirazol (comercialmente disponible de ABCR, 0,029 ml, 0,356 mmol). Después de agitación a 110  $^\circ\text{C}$  durante 18 h, se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto en bruto obtenido en 20 ml de DCM y se

35

añadieron 500 mg de resina PS-tiol y 2,0 g de resina MP-isocianato a la solución azul. Se agitó la suspensión obtenida durante 2 h a 35 °C, a continuación se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó de forma iterativa la mezcla resultante (dos veces) por CL-EM preparativa. Se obtuvieron 51,8 mg del compuesto del título.

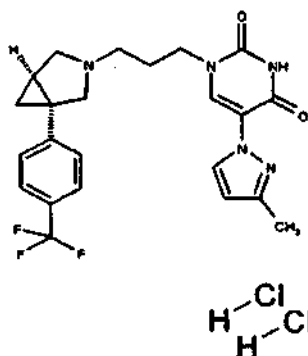
5 [Condiciones de CL-EM preparativa (primera purificación): Columna: WATERS XTerra prep MS C18 OBD, 30 x 150 mm, 10 µm; fase móvil: A: H<sub>2</sub>O + 0,1% ácido fórmico; B: CH<sub>3</sub>CN + 0,1% ácido fórmico; Gradiente: 20% al 45% (B) en 10 min, 45% al 99% (B) en 4 min, 95% al 100% (B) en 1 min. Caudal: 40 ml/min; intervalo UV: 210-400 nm; ionización: ES+/ES-; intervalo de masas: 150-900 amu.

10 Condiciones de CL-EM preparativa (segunda purificación): Columna: WATERS XTerra prep MS C18 OBD, 30 x 150 mm, 10 µm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH 10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: 10% (B) durante 0,5 min, 10% al 95% (B) en 12,5 min, 95% al 100% (B) en 3 min. Caudal: 40 ml/min; intervalo UV: 210-400 nm; ionización: ES+/ES-; intervalo de masas: 130-900 amu].

EM (ES) (*m/z*): 460,18 [M+H]<sup>+</sup>.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,76 (1 H, s) 8,29 (1 H, d) 8,14 (1 H, s) 7,55 (2 H, d) 7,23 (2 H, d) 6,21 (1 H, d) 3,86 - 4,00 (2 H, m) 3,44 (1 H, d) 3,18 (1 H, d) 2,53 - 2,67 (3 H, m) 2,50 (1 H, dd) 2,31 (3 H, s) 1,89 - 2,00 (2 H, m) 1,79 - 1,85 (1 H, m) 1,56 (1 H, t) 0,89 (1 H, dd).

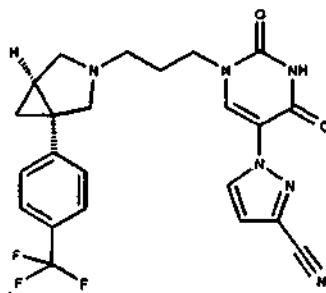
**Ejemplo 29: Diclorhidrato de 5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E29)**



20 Se disolvió 5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E28, 51,8 mg, 0,113 mmol) y se sometió a sonicación en éter dietílico (1ml) para dar una solución incolora. Se añadió solución 1,25 M de HCl en MeOH (0,225 ml, 0,282 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 min se evaporó el disolvente *in vacuo*. Se obtuvieron 50,8 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

EM (ES) (*m/z*): 460,20.

25 **Ejemplo 30: 1-[2,4-dioxo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (E30)**



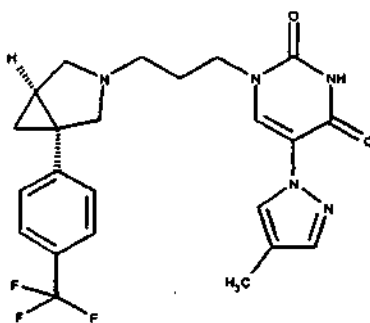
30 Se disolvieron yoduro de cobre (1+) (50,1 mg, 0,263 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina metil[(1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil]amina (0,166 ml, 1,053 mmol), 5-yodo-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 133 mg, 0,263 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76 mg, 0,553 mmol) en tolueno (1 ml) para dar una suspensión azul con un precipitado blanco. Se le añadió 1 H-pirazol-3-carbonitrilo (comercialmente disponible de Tyger, 29,4 mg, 0,316 mmol). Después de agitación a 110 °C durante 18 h, se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía

ultrarrápida (eluyente: EtOAc puro para 4CV, a continuación de EtOAc puro a EtOAc/MeOH 9:1 en 10 CV, a continuación EtOAc/MeOH 9:1 para 10 CV; columna 12M) para obtener ,5 mg del compuesto objetivo que se purificó adicionalmente en un cartucho SCX y se eluyó con una solución 2 M de amoníaco en MeOH. Se evaporó la solución resultante *in vacuo* para obtener 10,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

5 EM (ES) (*m/z*): 471,15 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,54 (1 H, d) 8,35 (1 H, s) 7,55 (2 H, d) 7,26 (2 H, d) 6,82 (1 H, d) 3,98 (2 H, t) 3,41 (1 H, d) 3,17 (1 H, d) 2,56 - 2,64 (3 H, m) 2,53 (1 H, dd) 1,91 - 2,01 (2 H, m) 1,80 - 1,87 (1 H, m) 1,50 (1 H, t) 0,94 (1 H, dd).

10 **Ejemplo 31: 5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E31)**



15 Se disolvieron yoduro de cobre (1+) (56,5 mg, 0,297 mmol), (1 R,2R)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina metil[[1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil]amina (169 mg, 1,187 mmol), 5-yodo-1-(3-((1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep10, 150 mg, 0,297 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0,623 mmol) en tolueno (1,5 ml) para dar una suspensión azul con un precipitado blanco. Se le añadió 4-metil-1 H-pirazol (comercialmente disponible de Fluka 0,029 ml, 0,356 mmol). Después de agitación durante 18 h a 110 °C, se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. Se disolvió la mezcla resultante en 20 ml de DCM para obtener una solución azul en la que se añadieron 500 mg de PS-tiol y 2,0 g de MP-isocianato. Se agitó la suspensión a 35 °C durante 2 h, a continuación se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó de forma iterativa la mezcla resultante (dos veces) por CL-EM preparativa. Se obtuvieron 4,8mg del compuesto del título.

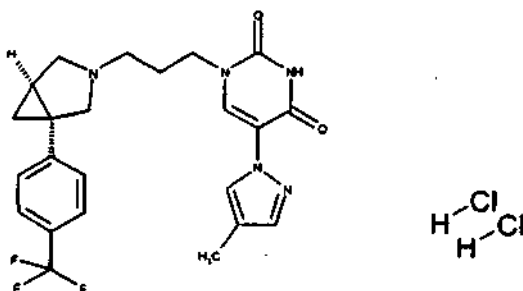
[Condiciones de CL-EM preparativa (primera purificación): Columna: WATERS XTerra prep MS C18 OBD, 30 x 150 mm, 10 μm; fase móvil: A: H<sub>2</sub>O + 0,1% ácido fórmico; B: CH<sub>3</sub>CN + 0,1% ácido fórmico; Gradiente: 20% al 45% (B) en 10 min, 45% al 99% (B) en 4 min, 95% al 100% (B) en 1 min. Caudal: 40 ml/min; intervalo UV: 210-400 nm; ionización: ES+/ES-; intervalo de masas: 150-900 amu.

25 Condiciones de CL-EM preparativa (segunda purificación): Columna: Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 μm; fase móvil: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> sol. 10 mM, pH10; B: CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: del 30%(B) al 35%(B) en 1 min, del 35%(B) al 65%(B) en 7 min, del 65%(B) al 100%(B) en 1 min, 100%(B) durante 1,5 min; caudal: 17 ml/min; intervalo UV: 210-350 nm; ionización: ES+; intervalo de masas: 100-900 amu].

EM (ES) (*m/z*): 460,16 [M+H]<sup>+</sup>.

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,40 (1 H, s) 8,12 (1 H, t) 8,06 (1 H, s) 7,55 (2 H, d) 7,45 (1 H, s) 7,23 (2 H, d) 3,88 - 3,96 (2 H, m) 3,40 (1 H, d) 3,14 (1 H, d) 2,53 - 2,65 (3 H, m) 2,49 (1 H, dd) 2,15 (3 H, s) 1,90 - 1,99 (2 H, m) 1,78 - 1,83 (1 H, m) 1,49 (1 H, t) 0,87 (1 H, dd).

**Ejemplo 32: Diclorhidrato de 5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)pirimidindiona (E32)**

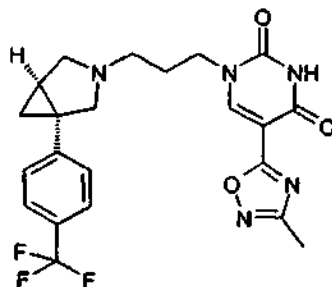


35

Se disolvió 5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E31, 4,8 mg, 9,92 mmol) y se sometió a sonicación en éter dietílico (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió solución 1,0 M de HCl en éter dietílico (0,025 ml, 0,025 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 min, se evaporó el disolvente para obtener 5,3 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

5 EM (ES) ( $m/z$ ): 460,16.

**Ejemplo 33: 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0] hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E33)**

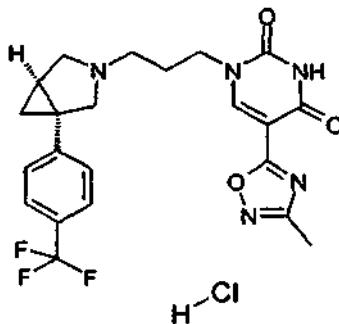


10 En un vial de MW sellado de 0,5/2 ml se disolvió (1S,5R)-3-(3-cloropropil) -1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Prep5, 62,6 mg, 0,206 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (0,8 ml), y a continuación se añadieron 6-hidroxi-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2(1H)-pirimidinona (Prep33, 40 mg, 0,206 mmol), yoduro de sodio (46,3 mg, 0,309 mmol) y Dipea (0,126 ml, 0,721 mmol). Se calentó la mezcla roja así obtenida a 120 °C durante 4 h, a continuación se dejó a 80 °C durante la noche. Al día siguiente se añadió DIPEA (0,054 ml, 0,310 mmol) y se calentó la mezcla a 120 °C durante otras 4 h. Se trató la mezcla con EtOAc y se lavó con sol. sat. NH<sub>4</sub>Cl. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida proporcionando un residuo marrón. Se purificó el producto en bruto en primer lugar por un cartucho SCX y a continuación, por un cartucho Biotage Si 12+M con un gradiente de DCM/ DCM/MeOH (9:1). Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

15 EM (ES) ( $m/z$ ): 462,16 [M+H]<sup>+</sup>.

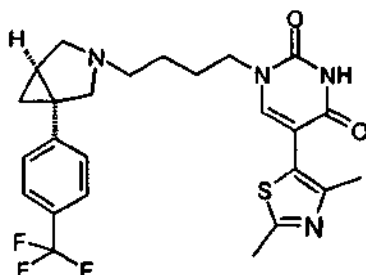
20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,45 (1 H, s) 8,21 (1 H, s), 7,48 (2 H, d), 7,2 (2 H, d) 3,88 - 4,03 (2 H, t) 3,41 (1 H, d) 3,14 (1 H, d) 2,59 - 2,64 (1H, d) 2,49 (2H, q) 2,53 (1 H, dd) 2,41 (3H, s), 1,96 (2 H, m) 1,78 - 1,81 (1 H, m) 1,48 (1 H, t) 0,91 (1 H, q).

**Ejemplo 34: Clorhidrato de 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil] -3-azabicyclo[3.1.0] hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E34)**



25 Se disolvió 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il) propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E33 , 19mg, 0,014mmoles) en DCM (1 ml) y se añadieron 45 µl de HCl (como solución 1,0 M en éter dietílico). Se evaporó la solución en una corriente de nitrógeno y se trituró el residuo con 0,5 ml de éter dietílico. A continuación, se eliminó el éter dietílico y se obtuvo el compuesto del título (17 mg, 0,034 mmol) como un sólido beige.

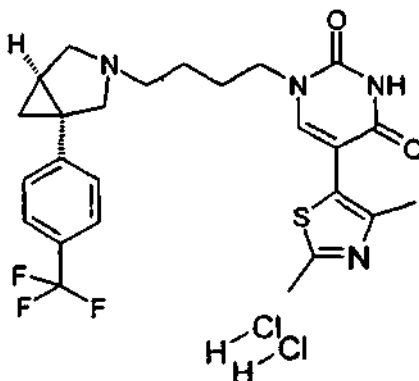
30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,8 (1H, s), 10,48 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,79 (2H, d), 4,01 (1H, m), 3,88 (2H, m), 3,67 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,44 (1 H, d), 3,30 (1H, t), 3,14 (1 H, d) 2,59 - 2,64 (1 H, d) 2,49 (2H, q) 2,53 (1 H, dd) 2,41 (3H, s), 1,96 (2 H, m) 1,78 - 1,81 (1 H, m) 1,48 (1 H, t) 0,91 (1 H, q).

**Ejemplo 35: 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E35)**

5 Se suspendieron (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (94 mg, 0,413 mmol), 1-(4-clorobutil)-5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Prep37, 108 mg, 0,344 mmol), carbonato de potasio (71,3 mg, 0,516 mmol) y yoduro de sodio (77 mg, 0,516 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante la noche. Al día siguiente, aún se detectó presencia de material de partida, por tanto se agitó la reacción a 100 °C durante otras 4 horas.

10 Después, se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cartucho SCX y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM a DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0,1) proporcionando el compuesto del título (51,7 mg, 0,102 mmol) como un aceite transparente.

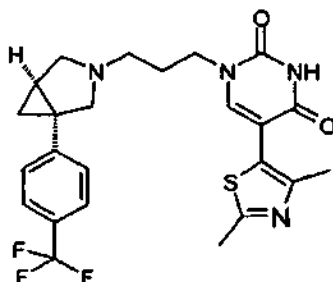
15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 8,69 (br. s., 1H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,37 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,65- 2,53 (m, 3H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,89-1,75 (m, 3H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 1H).

**Ejemplo 36: Diclorhidrato de 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E36)**

20 Se disolvió 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil) - 2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E35) en DCM y se trató con solución HCl 1N en Et<sub>2</sub>O (2,2 eq) para formar el compuesto del título (31 mg, 0,054 mmol) como un polvo blanco.

EM (ES) (*m/z*): 505,21 [M+H]<sup>+</sup>.

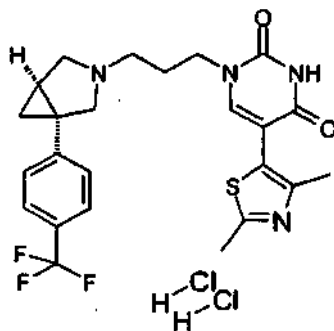
**Ejemplo 37:** 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E37)



A una solución de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (269 mg, 1,186 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se le añadieron isopropóxido de titanio (IV) (0,434 ml, 1,482 mmol) y una solución de 3-[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (Prep36, 276 mg, 0,988 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 20 minutos. Después, se enfrió hasta 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (314 mg, 1,482 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 1,5 h, a continuación se desactivó con agua. Se eliminó el acetonitrilo a presión reducida y se extrajo el residuo acuoso con DCM. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 97:3:0,1) proporcionando el compuesto del título (E37, 200 mg, 0,408 mmol) como un sólido blanco.

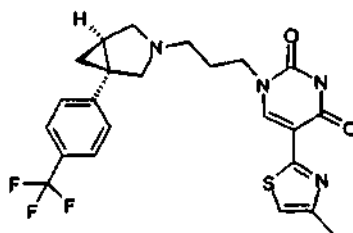
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 8,27 (br. s., 1 H), 7,54 (d, 2H), 7,38 (s, 1 H), 7,22 (d, 2H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,32 (d, 1H), 3,08 (d, 1 H), 2,69 (s, 3H), 2,65- 2,55 (m, 3H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 0,90-0,87 (m, 1H).

**Ejemplo 38:** Diclorhidrato de 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E38)



Se disolvió 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E37) en DCM y se trató con HCl 1 N en Et<sub>2</sub>O (2,2 eq) para formar la correspondiente sal diclorhidrato que se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título (E38, 226 mg, 0,40 mmol) como un sólido blanco.

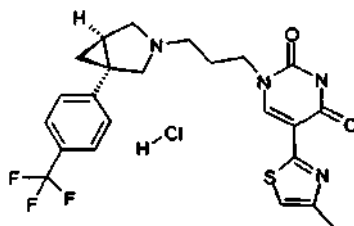
RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: ppm 11,71 (s, 1H), 10,74 (br. s., 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,05 (q, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,70 (q, 1H), 3,60 (t, 1H), 3,60 (t, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,26- 2,31 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 2H), 1,77 (t, 1 H), 1,15-1,21 (m, 1 H).

**Ejemplo 39: 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il} propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E39) EJEMPLO DE REFERENCIA**

Se suspendió 3-[5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (Prep.45, 0,109 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (1 ml) y acetonitrilo (1 ml). Se añadieron ácido acético (9,36  $\mu$ l, 0,164 mmol) seguido de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P4 24,77 mg, 0,109 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 20 minutos. A continuación, se enfrió la solución resultante hasta 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (25,4 mg, 0,120 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la TA con agitación y se dejó a TA durante la noche. Se trató la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5ml) y se extrajo con EtOAc (3X5 ml). Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y rotatorio) para proporcionar un sólido amarillo que se sometió a purificación por CL preparativa. Se recogieron las fracciones, se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,8 mg, 12 %).

EM (ES) (*m/z*): 477 [M+H]<sup>+</sup>.

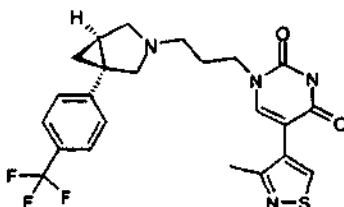
RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 0,92 (q, 1 H) 1,62 (t, 1 H) 1,79 - 1,84 (m, 1 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,47 - 2,63 (m, 4 H) 3,16 (d, 1 H) 3,41 (d, 1 H) 3,93 - 4,04 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,22 (d, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,59 (s, 1 H).

**15 Ejemplo 40: Clorhidrato de 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E40) EJEMPLO DE REFERENCIA**

Se suspendió 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil) - 2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E39, 5,8 mg, 0,012 mmol) en éter dietílico (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico 1 M (0,015 ml, 0,015 mmol) en Et<sub>2</sub>O. Se trituró el precipitado formado con Et<sub>2</sub>O (3X04 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (6 mg, rendimiento del 88 %).

EM (ES) (*m/z*): 477 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : ppm 1,13- 1,27 (m, 1 H) 1,51 - 1,61 (m, 1 H) 2,04 - 2,20 (m, 2 H) 2,24 - 2,36 (m, 1 H) 2,40 (s, 3 H) 2,65 - 2,72 (m, 1 H) 3,22 - 3,35 (m, 2 H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 3,69 - 3,81 (m, 1 H) 3,91 - 4,02 (m, 2 H) 4,02 - 4,12 (m, 1 H) 7,19 - 7,44 (m, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,67 - 7,75 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 9,95 - 10,16 (brm, 1 H) 11,85 - 12,02 (brs, 1 H)

**Ejemplo 41: 5-(3-metil-4-isotiazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il} propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E41) EJEMPLO DE REFERENCIA**

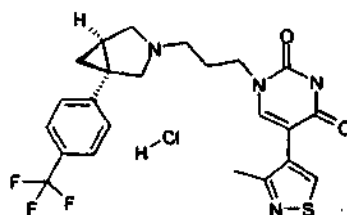


5 Se disolvió 3-[5-(3-metil-4-isotiazolil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (Prep 0,126 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (1 ml). Se añadieron (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P4, 28,6 mg, 0,126 mmol) y ácido acético (0,022 ml, 0,378 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 15 minutos. A continuación, se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (29,4 mg, 0,139 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 horas. Se trató la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y se extrajo con DCM (3X5 ml). Se filtraron las capas orgánicas en un cartucho separador, se combinó y se secó para proporcionar un producto en bruto que se sometió a purificación con CL preparativa. Se secó la fracción recogida (rotatorio) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,7 mg, rendimiento del 14 %).

EM (ES) (*m/z*): 477 [M+H]<sup>+</sup>.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: ppm 0,80 - 1,00 (m, 1 H) 1,34 - 1,47 (m, 1 H) 1,75 - 1,87 (m, 1 H) 1,89 - 2,05 (m, 2 H) 2,46 - 2,55 (m, 4 H) 2,56 - 2,69 (m, 3 H) 3,01 - 3,14 (m, 1 H) 3,26 - 3,39 (m, 1 H) 3,81 - 4,04 (m, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 8,11 - 8,42 (brm, 1 H) 8,51 - 8,74 (m, 1 H)

**Ejemplo 42: Clorhidrato de 5-(3-metil-4-isotiazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il) propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E 42) EJEMPLO DE REFERENCIA**

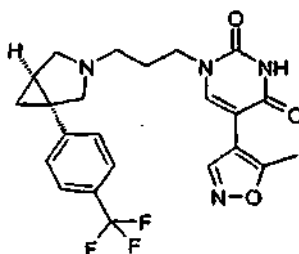


15 Se trató 5-(3-metil-4-isotiazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il) propil)-2,4 (1H,3H)-pirimidindiona (E41, 8,7 mg, 0,018 mmol) en Et<sub>2</sub>O (0,5 ml) con HCl (0,022 ml, 0,022 mmol) 1 M en Et<sub>2</sub>O. Se trituró el sólido blanco formado con Et<sub>2</sub>O (2X 0,3 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,3 mg, rendimiento del 84 %)

20 EM (ES) (*m/z*): 477 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (t, 1 H) 1,61 (t, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 2 H) 2,27 - 2,33 (m, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H) 3,62 (t, 1 H) 3,70 - 3,76 (m, 1 H) 3,78 - 3,87 (m, 2 H) 4,03 - 4,09 (m, 1 H) 7,48 (d, 2 H) 7,71 (d, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 10,21 (br. s., 1 H) 11,63 (s, 1 H)

25 **Ejemplo 43: 5-(5-metil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il) propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E 43) EJEMPLO DE REFERENCIA**



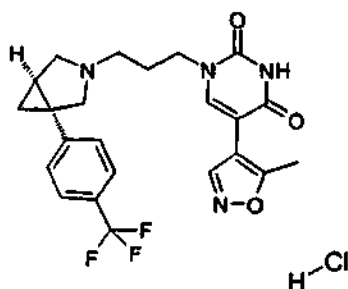
30 Se agitaron (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P4, 0,013 g, 0,057 mmol), 3-[5-(5-metil-4-isoxazolil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]propanal (0,013 g, 0,052 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0,014 g, 0,068 mmol) y ácido acético (8,96 ml, 0,156 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (2 ml) a 0 °C durante 3 h. Se completó la reacción en UPLC.

Se añadieron agua (2 ml) y DCM (2 ml), se extrajo el agua con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró para dar N4735-9-1.

Se purificó el producto en bruto por HPLC prep, obteniendo 5 mg del compuesto del título como base libre

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 0,90 (dd, 1 H) 1,36 - 1,41 (m, 1 H) 1,77 - 1,84 (m, 1 H) 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,51 - 2,64 (m, 4 H) 3,06 (d, 1 H) 3,31 (d, 1 H) 3,82 - 3,97 (m, 2 H) 7,21 (d, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,53 (d, 2 H) 8,34 (br. s., 1 H) 8,37 (s, 1 H)

**Ejemplo 44: Clorhidrato de 5-(5-metil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il} propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E 44) EJEMPLO DE REFERENCIA**

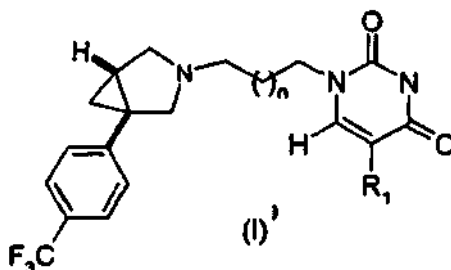


5 Se convirtió 5-(5-metil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (E43, 5mg) en la sal clorhidrato: se diluyó en éter dietílico (2,000 ml) y HCl 1M en Et<sub>2</sub>O (20 μmol, 20μl) se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno. Se trituro el sólido blanco obtenido en Et<sub>2</sub>O (2 x 1 ml), obteniendo el compuesto del título como sal clorhidrato. (5,8 mg).

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) d ppm 1,09 - 1,58 (m, 4 H), 2,12 - 2,26 (m, 2 H), 2,26 - 2,39 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 3,52 - 3,73 (m, 2 H), 3,76 - 3,89 (m, 1 H), 3,97 (t, 2 H), 4,03 - 4,21 (m, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,67 (d, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H).

## REIVINDICACIONES

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



- 5 en la que el resaltado en **negrita** de los enlaces quiere significar la configuración "cis", y en la que

R<sub>1</sub> es un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente condensado con un hetero o carbociclo de 6 miembros; dicho sistema de 5 u 11 miembros, puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcanóilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y SF<sub>5</sub>;

- 10 y n es 1 o 2;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I)' no sea:

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

clorhidrato de 5-(2-tienil)-1-(3-**-(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il**)propil)-2,4(1H,3H) - pirimidindiona;

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

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

- 20 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-**-(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il**)butil)-2,4(1H, 3H)-pirimidindiona;

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

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

- 25 clorhidrato de 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-**-(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il**)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

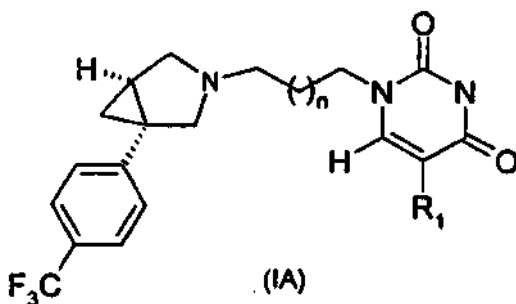
5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-**-(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il**)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;

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

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

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

- 35 2. Un compuesto de fórmula (IA), de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo



en la que  $R_1$  y  $n$  se definen como en la reivindicación 1,

y con la condición de que el compuesto de fórmula (IA) no sea:

- 5 5-(2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;  
 clorhidrato de 5-(2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H) -  
 pirimidindiona;
- 10 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H, 3H)-  
 pirimidindiona;  
 clorhidrato de 5-(3-metil-2-tienil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,  
 3H)-pirimidindiona;
- 15 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H, 3H)-  
 pirimidindiona;  
 clorhidrato de 5-(3-metil-2-tienil)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,  
 3H)-pirimidindiona;
- 20 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-  
 pirimidindiona;  
 clorhidrato de 5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-  
 2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
- 25 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4  
 (1H,3H)-pirimidindiona;  
 clorhidrato de 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)  
 propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
- 30 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1H,3H)-  
 pirimidindiona;  
 clorhidrato de 5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-1-(4-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)  
 butil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona.
3. Un compuesto, como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, que es:
- 35 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0] hex-3-  
 il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
- 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0] hex-3-  
 il)propil)-2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
- 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-  
 2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
- 5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-  
 2,4(1H,3H)-pirimidindiona;
- 5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1H,3H)-  
 pirimidindiona;

- 5-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4 (1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1*H*-pirazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- 10 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(4-isotiazolil)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1,3-tiazol-2-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- 15 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(1*H*-pirazol-1-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*, 3*H*)-pirimidindiona;
- 20 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-*c*]pirazol-1(4*H*)-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-[3-(trifluorometil)-4,7-dihidropirano[3,4-*c*]pirazol-1(5*H*)-il]-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 25 1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-5-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-1-il]-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 5-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 30 1-[2,4-dioxo-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;
- 5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*) - pirimidindiona;
- 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- 35 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(4-((1*S*,5*R*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)butil)-2,4(1*H*,3*H*) - pirimidindiona;
- 5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1-(3-((1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil)-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona;
- o una sal del mismo.
- 40 4. Un compuesto, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
5. Un compuesto, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de psicosis o una afección psicótica, de un trastorno relacionado con sustancias, o de eyaculación precoz.
- 45 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.