



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 355 056**

51) Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **06743165 .0**

96) Fecha de presentación : **13.06.2006**

97) Número de publicación de la solicitud: **1891057**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54

Título: **Derivados de azabicyclo[3.1.0]-hexano como moduladores del receptor D<sub>3</sub> de dopamina.**

30

Prioridad: **14.06.2005 GB 0512099**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.03.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.03.2011**

73

Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**  
**Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue**  
**Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB**

72

Inventor/es: **Arista, Luca;**  
**Cardullo, Frances;**  
**Checchia, Anna;**  
**Hamprecht, Dieter;**  
**Micheli, Fabrizio;**  
**Tedesco, Giovanna y**  
**Terreni, Silvia**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 355 056 T3

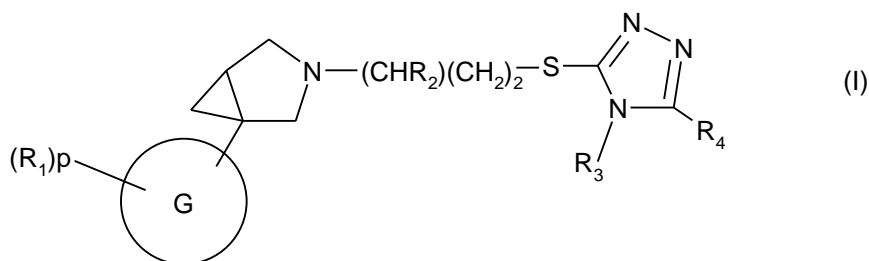
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

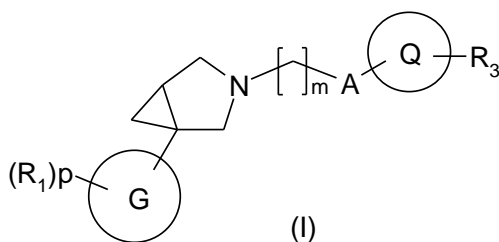
5 La patente internacional WO 2002/40471 (SmithKline Beecham) describe ciertos compuestos de benzazepina que tienen actividad en el receptor D<sub>3</sub> de dopamina.

Se ha publicado recientemente una solicitud de patente como patente internacional WO 2005/080382 y describe los siguientes compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos:



10 Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que tienen afinidad hacia los receptores de dopamina, en particular el receptor D<sub>3</sub> de la dopamina. Estos compuestos muestran potencial en el tratamiento de afecciones en las que la modulación del receptor D<sub>3</sub> es beneficiosa, por ej. para tratar la dependencia de las drogas o como agentes antipsicóticos.

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



en el que

- G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo e indazolilo;
- p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
- R<sub>1</sub> se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alcanoilo C<sub>1-4</sub> y SF<sub>5</sub> o corresponde a un grupo R<sub>2</sub>;
- R<sub>2</sub> se selecciona de un grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH<sub>2</sub>-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y 2-pirrolidinonilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcanoilo C<sub>1-4</sub>;

- m es 2, 3, 4 ó 5;
  - A es S, O o -CH<sub>2</sub>-;
  - Q es un grupo heteroaromático de 5 miembros distinto de triazolilo, grupo heteroaromático de 5 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o dos alquilo C<sub>1-4</sub>
- 5
- R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, estando cualquiera de dichos grupos opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 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>, alcanoílo C<sub>1-4</sub> y SF<sub>5</sub>

y cuando R<sub>1</sub> corresponde a R<sub>2</sub>, p es 1.

10 La terminología "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. La terminología "n-alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a los alquilos no ramificados, tal y como se definieron anteriormente.

15 La terminología "alcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo alcoxi (o "alquiloxi") de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

La terminología "grupo alcanoílo C<sub>1-4</sub>", como se usa en la presente memoria, puede ser un grupo alcanoílo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo acetilo, etilcarbonilo, *n*-propilcarbonilo, *i*-propilcarbonilo, *n*-butilcarbonilo o *t*-butilcarbonilo y similares.

20 La terminología 'haloalquilo C<sub>1-4</sub>', como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con halógeno tal como, por ejemplo, un grupo trifluorometilo y similares.

La terminología 'grupo haloalcoxi C<sub>1-4</sub>', como se usa en la presente memoria, puede ser un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor, tal como OCHF<sub>2</sub> u OCF<sub>3</sub>.

25 La terminología "SF<sub>5</sub>" se refiere a pentafluorosulfanilo.

30 La terminología "halógeno" y su abreviatura "halo" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando se utiliza la terminología "halo" antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, "halo-alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo y otros grupos derivados de grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, tal y como se definieron anteriormente y la terminología "halo-alcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a grupos tales como trifluorometoxi, bromoetoxi, trifluoropropoxi y otros grupos derivados de grupos alcoxi C<sub>1-4</sub> tal y como se definieron anteriormente.

35 La terminología "heterociclilo" se refiere a un grupo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros en el que 1, 2, 3, 4 ó 5 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N y que está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de "heterociclilo" que son anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros completamente saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolilo, tiazolilo, tetrahydrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydrotienilo, dioxanilo, tetrahydro-2H-piranilo y ditianilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros parcialmente saturados incluyen oxazolinilo, isoaxazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo y 3,6-dihidro-2H-piranilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros completamente saturados incluyen decahydroquinolinilo, octahidro-2H-1,4-benzoxazinilo y octahidro-1H-ciclopenta-[b]piridinilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros parcialmente saturados incluyen 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo y 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinilo.

45 La terminología "grupo heteroaromático de 5 miembros" se refiere a un grupo aromático de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, por ejemplo de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de O, N y S. La terminología "grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros" se refiere a un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, por ejemplo de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de O, N y S. Por ejemplo, cuando el grupo contiene 2, 3 ó 4 heteroátomos, uno se puede seleccionar de O, N y S y los heteroátomos restantes pueden ser N. Ejemplos de grupos heteroaromáticos de 5 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, furazanilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos de 6 miembros incluyen piridilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

La terminología "grupo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 ó 4 ó 5 de los átomos de carbono están sustituidos opcionalmente por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. La terminología incluye sistemas bicíclicos en los que ambos anillos son aromáticos, así como sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azuleno. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1.2.4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ej., bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ej., benzoxazol-2-ilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo y benzoazepinilo.

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

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

En una realización, G es fenilo o piridilo.

En una realización, p es 1 ó 2.

En otra realización, p es 0.

En una realización, R<sub>1</sub> es halógeno (tal como cloro, bromo o flúor), alcoxi C<sub>1-4</sub> (tal como metoxi), alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como terc-butilo), ciano, acetilo, trifluorometilo o trifluorometoxi.

En una realización, A es azufre.

En una realización, R<sub>2</sub> es un grupo seleccionado de: isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo que está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, metilo), haloalquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, metoxi), alcanóilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, acetilo). Por ejemplo, R<sub>2</sub> es isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, -CH<sub>2</sub>-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridilo o 2-tiazolilo.

En una realización, m es 4 ó 5.

Q es un anillo heteroaromático de 5 miembros que no es triazolilo. En una realización, el anillo heteroaromático contiene al menos un N.

En otra realización, G es fenilo.

En otra realización, p es 1.

En otra realización, R<sub>1</sub> es trifluorometilo

En otra realización, m es 3.

En una realización, R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo), fenilo opcionalmente sustituido (por ej.,

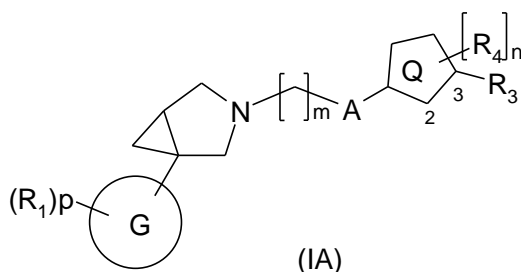
5 fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico opcionalmente sustituido tal como quinolinilo (por ej., 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo opcionalmente sustituido (por ej., 4-tetrahidro-2H-piranilo), un piridinilo opcionalmente sustituido (por ej., 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinilo), un pirazolilo opcionalmente sustituido (por ej., 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazoli-4-ilo), un pirimidilo opcionalmente sustituido (por ej., 5-pirimidinilo), un piridazinilo opcionalmente sustituido (por ej., 4-piridazinilo), un pirazinilo opcionalmente sustituido (por ej., 5-metil-2-pirazinilo), un furanilo opcionalmente sustituido (por ej., 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo), un tienilo opcionalmente sustituido (por ej., 5-cloro-2-tienilo), un oxazolilo opcionalmente sustituido (por ej., 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo opcionalmente sustituido (por ej., 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo opcionalmente sustituido (por ej., 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo opcionalmente sustituido (por ej., 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo).

10 En una realización, Q es imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, furazanilo, isotiazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

15 En una realización, R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> (tal como metilo), fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, 4-clorofenilo), un piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-piridinilo), un furanilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-furanilo), un tienilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-2-tienilo).

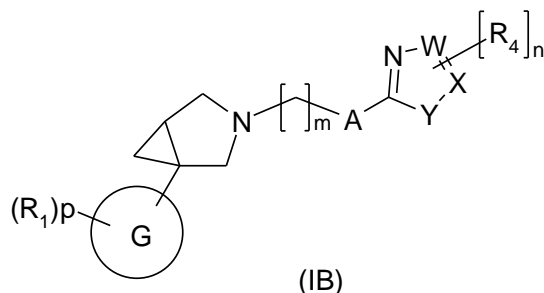
En una realización, Q es imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

20 En una realización, cuando R<sub>3</sub> es fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, se puede unir al átomo en la 3<sup>a</sup> posición del enlace con A, se proporciona un compuesto de fórmula (IA), es decir:



25 en el que R<sub>1</sub>, p, G, m, A y Q son como se define por la fórmula (I), n es 0, 1 ó 2, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>3</sub> es fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de cuyos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 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>, alcanoilo C<sub>1-4</sub> y SF<sub>5</sub>.

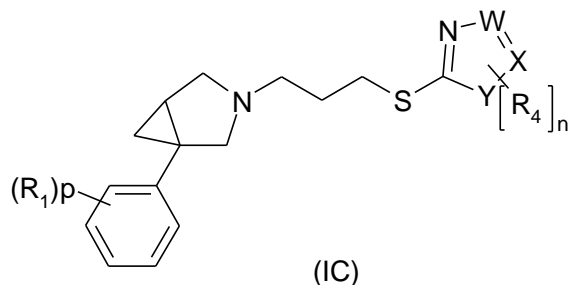
En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IB) o una sal del mismo:



5 en el que  $R_1$ ,  $p$ ,  $G$ ,  $m$  y  $A$  son como se define por la fórmula (I),  $n$  es 0, 1 ó 2,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $W$  es C o N,  $X$  es N o  $CR_3$  e  $Y$  es O, S, NH o N-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que  $R_3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de cuyos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcanóilo  $C_{1-4}$  y  $SF_5$ .

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IC) o una sal del mismo:

10



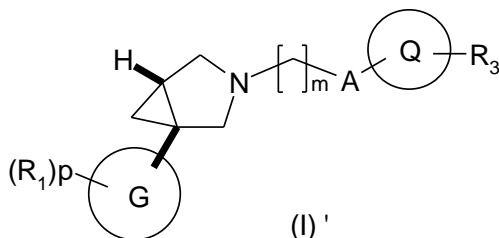
15 en el que  $R_1$  y  $p$  son como se define por la fórmula (I),  $n$  es 0, 1 ó 2,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $W$  es C o N,  $X$  es N o  $CR_3$  e  $Y$  es O, S, NH o N-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que  $R_3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de cuyos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcanóilo  $C_{1-4}$  y  $SF_5$ .

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

25 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) poseen al menos dos centros quirales, a saber en la posición 1 y 5 en la porción 3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la presencia de los compuestos condensados de ciclopropano, se cree que los compuestos de fórmula (I) tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (los dos grupos unidos al sistema de anillos bicíclicos están en el mismo lado de este sistema de anillos bicíclicos). Así, los compuestos pueden existir en dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales en el ciclopropano. Se apreciará también que, como ocurre con la mayoría de moléculas biológicamente activas, el nivel de actividad biológica puede variar entre los estereoisómeros individuales de una

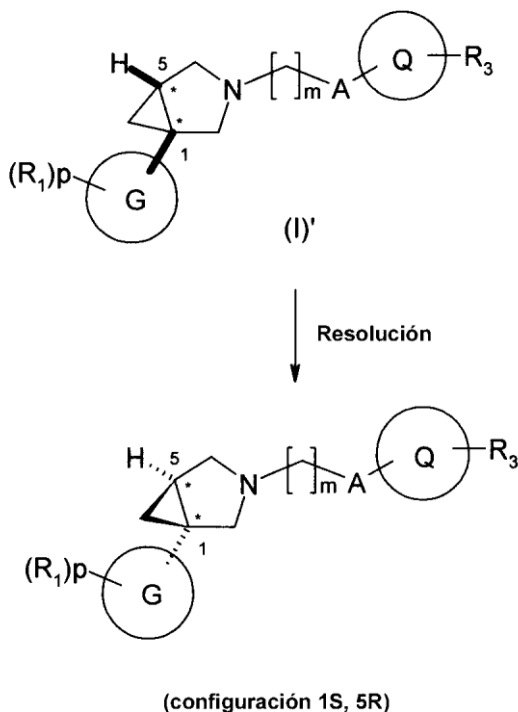
molécula dada. Se pretende que el alcance de la invención incluya todos los estereoisómeros individuales (diastereoisómeros y enantiómeros) y todas sus mezclas, que incluyen, pero no se limitan a, mezclas racémicas, que muestren actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en la presente memoria.

- 5 En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)' que corresponden a los compuestos de fórmula (I) que tienen disposición "cis", representados por los dos enlaces destacados en negrita cerca del resto ciclopropilo:



en los que G, p, R<sub>1</sub>, m, A, Q y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

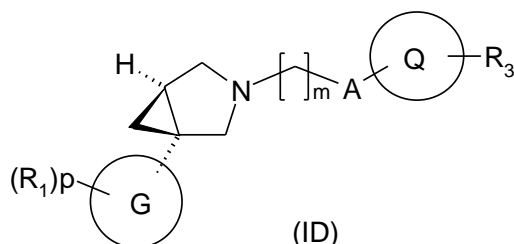
- 10 En los compuestos de fórmula (I)' existen al menos dos centros quirales, que se encuentran en la porción ciclopropano, como se representa a continuación (el resaltado en negrita de los enlaces indica la configuración "cis");



- 15 Se debería observar que cuando G es uno de los grupos heteroaromáticos descritos, la configuración de los compuestos de fórmula (IA) puede convertirse en (1R, 5R) debido a diferentes prioridades de nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog.

En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (ID) o una de sus sales que corresponde a un isómero estereoquímico de un compuesto de fórmula (I), enriquecido en la

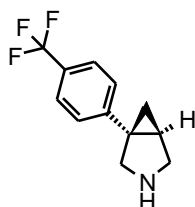
configuración (1R, 5S) (o posiblemente (1R, 5R) cuando G sea uno del grupo heteroaromático descrito):



5 en el que G, p, R<sub>1</sub>, m, A, Q y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I)'.

Se desea en el contexto de la presente invención que los isómeros estereoquímicos enriquecidos en configuración (1S, 5R) (o posiblemente (1R, 5R) cuando G es uno del grupo heteroaromático descrito ) de fórmula (I) correspondan en una realización a un exceso enantiomérico de al menos el 90%. En otra realización, los isómeros corresponden al menos al 95% de exceso enantiomérico. En otra realización, los isómeros corresponden al menos al 99% de exceso enantiomérico.

La estrategia para determinar la configuración absoluta de los compuestos de la presente invención comprendió como primera etapa la preparación del compuesto intermedio quiral, (1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



15 utilizando ácido (S)-(+)-acetil-mandélico como agente de resolución.

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

20 La asignación de la configuración absoluta del compuesto intermedio quiral, (1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, fue confirmada por una estructura de rayos X de un solo cristal obtenida a partir de un cristal de (1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, sal del ácido (S)-(+)-mandélico. Tanto el análisis basado en la configuración conocida del ácido (S)-(+)-mandélico como sobre la base de los efectos anómalos de dispersión confirmaron la asignación de este compuesto que es (1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Ya que este compuesto intermedio quiral se utilizó para la preparación de todos los compuestos del ejemplo de la presente invención, se cree que las configuraciones absolutas de todos los compuestos del ejemplo son las mismas que las del compuesto intermedio quiral, basándose en una hipótesis razonable de un experto en la materia.

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

El espectro de VCD de una molécula quiral depende de su estructura tridimensional. Con mayor importancia, el espectro de VCD de una molécula quiral es una función sensible de su configuración absoluta y, en el caso de moléculas flexibles, de su conformación. En principio, por lo tanto, el VCD permite la determinación de la

5 estructura de una molécula quiral. Los espectros de VCD se midieron primero en los años 1.970. Posteriormente, la instrumentación de VCD se ha desarrollado enormemente en el intervalo espectral y en la sensibilidad. Actualmente, los espectros de VCD de líquidos y disoluciones pueden medirse sobre la mayor parte del intervalo espectral de infrarrojos (IR) fundamental ( $\nu \geq 650 \text{ cm}^{-1}$ ) con gran sensibilidad a resolución aceptable ( $1\text{--}5 \text{ cm}^{-1}$ ) usando instrumentación de VCD tanto dispersa como de Transformada de Fourier (FT). Muy recientemente, está disponible en el mercado la instrumentación de VCD FT, que ha mejorado enormemente la accesibilidad de los espectros de VCD.

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

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

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

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

30 Para asignaciones *ab initio*, los espectros de VCD e IR no polarizado se calcularon utilizando el paquete informático Gaussian 98.

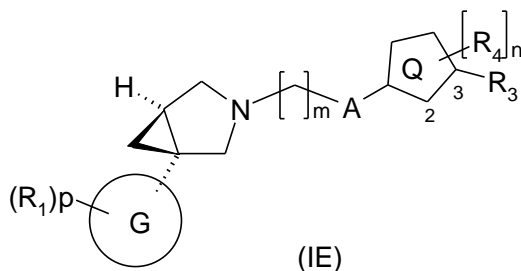
35 Cuando se sintetizan moléculas orgánicas quirales (o, si se aíslan productos naturales) sus rotaciones ópticas se miden de forma rutinaria a una frecuencia o en un pequeño número de frecuencias discretas en la región espectral visible-ultravioleta próximo. Lo más frecuentemente, se mide la rotación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

40 Cuando está disponible la rotación óptica a una frecuencia dada para el 100% ee, la rotación óptica medida a la misma frecuencia permite determinar el ee de la muestra. La determinación del ee es la aplicación predominante de las rotaciones ópticas de la región espectral transparente, con frecuencia discreta. En principio, la CA del enantiómero predominante, si es desconocida, también puede determinarse. Sin embargo, la determinación de la CA a partir de la rotación óptica requiere un algoritmo que predice de manera fiable las rotaciones ópticas de moléculas de CA conocida y se ha propuesto una serie de metodologías para predecir las rotaciones ópticas de la región espectral transparente con frecuencia discreta (Eliel EL, Wilen SH. *Stereochemistry of organic compounds*. Nueva York: John Wiley & Sons; 1.994. Capítulo 13).

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

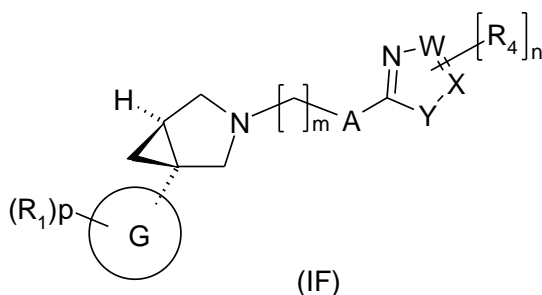
Para las asignaciones iniciales de OR, se utilizó el Programa Dalton Quantum Chemistry.

En una realización, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S, 5R) de fórmula (IE) (o posiblemente (1R, 5R) cuando G es uno del grupo heteroaromático descrito) o una sal del mismo:



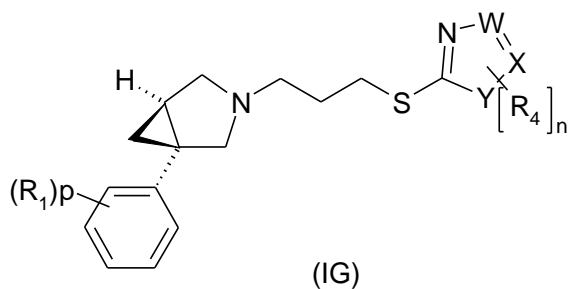
- 5 en la que  $R_1$ ,  $p$ ,  $G$ ,  $m$ ,  $A$  y  $Q$  son como se define por la fórmula (I),  $n$  es 0, 1 ó 2,  $R_4$  es alquilo  $C_{1-4}$  y  $R_3$  es fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de cuyos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcanóilo  $C_{1-4}$  y  $SF_5$ .

En una realización, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S, 5R) de fórmula (IF) (o posiblemente (1R, 5R) cuando  $G$  es uno del grupo heteroaromático descrito) o una sal del mismo:



- 10 en el que  $R_1$ ,  $p$ ,  $G$ ,  $m$  y  $A$  son como se define por la fórmula (I),  $n$  es 0, 1 ó 2,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $W$  es C o N,  $X$  es N o  $CR_3$  e  $Y$  es O, S, NH o N-alquilo  $C_{1-4}$ , en el que  $R_3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de cuyos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcanóilo  $C_{1-4}$  y  $SF_5$ .

- 15 En una realización, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S, 5R) de fórmula (IG) o una sal del mismo:



en el que  $R_1$  y  $p$  son como se define por la fórmula (I),  $n$  es 0, 1 ó 2,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $W$  es C o N,  $X$

es N o CR<sub>3</sub> e Y es O, S, NH o N-alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de cuyos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 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> y SF<sub>5</sub>.

5 Se apreciará que para utilizar en medicina las sales de los compuestos de la invención deben ser farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Pueden utilizarse otras sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de la invención y se incluyen dentro del alcance de esta invención. También están incluidos dentro del alcance de la invención los solvatos, hidratos, complejos y profármacos de compuestos de la invención. También pueden prepararse sales farmacéuticas aceptables a partir de otras sales, incluyendo otras sales, del compuesto de fórmula (I) utilizando métodos convencionales.

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

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

25 Los expertos en la materia apreciarán que en la preparación del compuesto de la invención o uno de sus solvatos, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para impedir reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para uso según la presente invención son bien conocidos por los expertos en la materia y se pueden utilizar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1.991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1.994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromáticos (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifáticos (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 alquílicos, tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo o ésteres tales como acetato.

30 En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen un peso molecular de 800 o menos. En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen un peso molecular de 600 o menos. En general, y sin limitarse a lo mismo, tales compuestos pueden tener mayor biodisponibilidad oral y algunas veces mayor solubilidad y/o penetración cerebral. El peso molecular en la presente memoria se refiere al del compuesto base libre sin solvatar, excluyendo cualquier contribución al peso molecular de las sales de adición, moléculas de disolvente (por ejemplo, agua), partes moleculares del profármaco escindidas *in vivo*, etc.

35 En general, debe interpretarse que los compuestos o las sales de la invención excluyen los compuestos (si los hay) que son tan inestables químicamente, de por sí o en agua, que son claramente inadecuados para la utilización farmacéutica por todas las vías de administración, ya sea oral, parenteral o de cualquier otra forma. Tales compuestos son conocidos por el químico experto. Los profármacos o compuestos que son estables *ex vivo* y que son convertibles en el cuerpo de los mamíferos (por ejemplo, el ser humano) en los compuestos inventivos están sin embargo incluidos.

50 Los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:

(1S, 5R)-3-{3-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ti]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

(1S, 5R)-3-{3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)ti]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

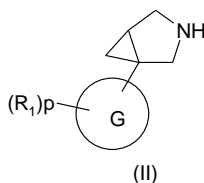
(1S, 5R)-3-{3-(1H-imidazol-2-iltio)propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano;

(1S, 5R)-3-{3-[(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)ti]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

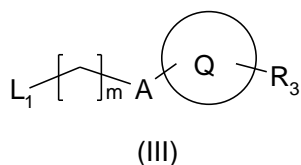
- (1S, 5R)-3-{3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-[(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-(1,3-oxazol-2-iltio)propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo [3.1.0]hexano;  
 5 (1S, 5R)-3-{3-(1,3-tiazol-2-iltio)propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo [3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)- 3-(3-[[5-(3-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-(3-[[1-metil-5-(3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-[(1-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil) fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 10 (1S, 5R)-3-{3-[(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-(3-[[5-(5-cloro-2-tienil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-(3-[[5-(2-piridinil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 15 (1S, 5R)-3-(3-[[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-(3-[[5-(2-furanil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 20 (1S, 5R)-3-(3-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-(3-[[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-[(4-fenil-1H-imidazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano  
 y sales de los mismos.

25 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales como se definieron anteriormente, procedimiento que comprende:

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



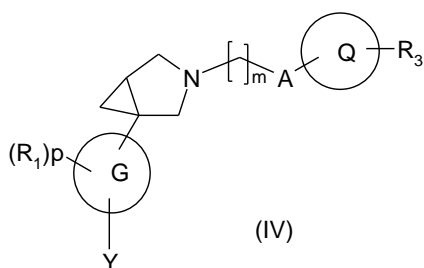
30 en el que R<sub>1</sub> y p son tal y como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III):



en el que m, Q y R<sub>3</sub> son como se define por la fórmula (I) y L<sub>1</sub> es un grupo saliente,

o

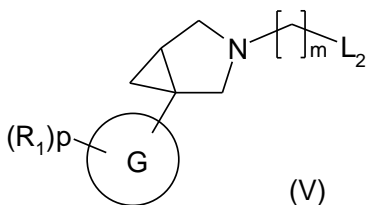
- 5 (b) para un compuesto de la fórmula (I) en el que p es 1 ó 2, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



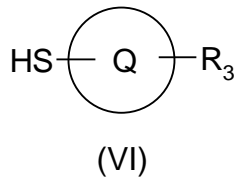
- 10 en el que R<sub>1</sub>, m, A, Q y R<sub>3</sub> son tal y como se definen para la fórmula (I), p es 0 ó 1 e Y es halógeno, un grupo perfluoroalquilsulfoniloxi (por ejemplo, trifluorometilsulfoniloxi) o Y es un grupo M seleccionado de un derivado de boro (por ejemplo, una función de ácido borónico B(OH)<sub>2</sub>) o una función metálica tal como trialquilestannilo (por ejemplo, SnBu<sub>3</sub>), haluro de zinc o haluro de magnesio; con un compuesto R<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>, en el que Y<sub>1</sub> es halógeno cuando Y es un grupo M o cuando Y es halógeno o un grupo perfluoroalquilsulfoniloxi, Y<sub>1</sub> es un grupo M, tal y como se ha definido anteriormente o hidrógeno que puede activarse mediante una base adecuada (por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en presencia de un metal de transición adecuado (por ejemplo, Pd); "grupo saliente" se entiende como por un químico especialista, es decir, un grupo que puede desplazarse por un nucleófilo, por ejemplo en una reacción de tipo S<sub>N</sub>2, S<sub>N</sub>1 o S<sub>N</sub>Ar

o

- 20 (c) para un compuesto de fórmula (I) en el que A es S, que reacciona con un compuesto de fórmula (V):



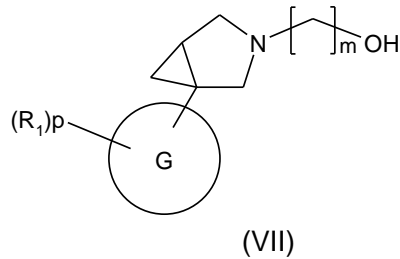
en el que R<sub>1</sub>, p, G y m son como se define por la fórmula (I) y L<sub>2</sub> es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VI):



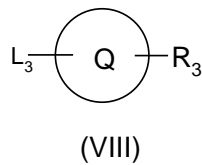
en el que Q y R<sub>3</sub> son como se define por la fórmula (I)

o

5 (d) para un compuesto de fórmula (I) en el que A es O, que reacciona con un compuesto de fórmula (VII):



en el que G, R<sub>1</sub>, p y m son como se define por la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VIII):

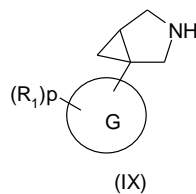


10

en el que Q y R<sub>3</sub> son como se define por la fórmula (I) y L<sub>3</sub> es un grupo saliente

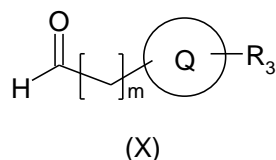
o

(e) para un compuesto de fórmula (I) en que A es CH<sub>2</sub>, que reacciona con un compuesto de fórmula (IX):



15

en el que G, R<sub>1</sub> y p son como se define por la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (X):



en el que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se define por la fórmula (I)

y después de eso opcionalmente por el procedimiento (a), (b), (c), (d) o (e):

- 5 (i) separar cualquier grupo protector y/o  
 (ii) formar una sal y/o  
 (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales en otro compuesto de fórmula (I) o una de sus sales.

- 10 El procedimiento (a) puede realizarse usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria. El grupo saliente  $L_1$  puede ser halógeno tal como cloro. Como alternativa,  $L_1$  puede ser un grupo sulfonyloxi tal como alquilsulfonyloxi  $C_{1-4}$  (por ejemplo, metanosulfonyloxi), alquilsulfonyloxi  $C_{1-4}$  o haloalquilsulfonyloxi  $C_{1-4}$  (por ejemplo, trifluorometanosulfonyloxi) o arilsulfonyloxi en el que el arilo es fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático de 5 ó 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*-toluenosulfonyloxi. Cuando  $L_1$  es un halógeno, la reacción puede realizarse usando una base tal como carbonato potásico en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro sódico en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura adecuada, por ejemplo a 60°C.

- 20 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, *J. Med. Chem.* **1.981**, 24, 481-490 o la patente internacional WO2005/080382). La interconversión de grupos  $R_1$  puede realizarse por metodología conocida en la técnica (por ejemplo, desmetilación de un grupo metoxi que produce un grupo hidroxilo usando un reactivo ácido de Lewis adecuado tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano), en presencia de un grupo protector adecuado para la amina secundaria, tal como *N*-trifluoroacetilo.

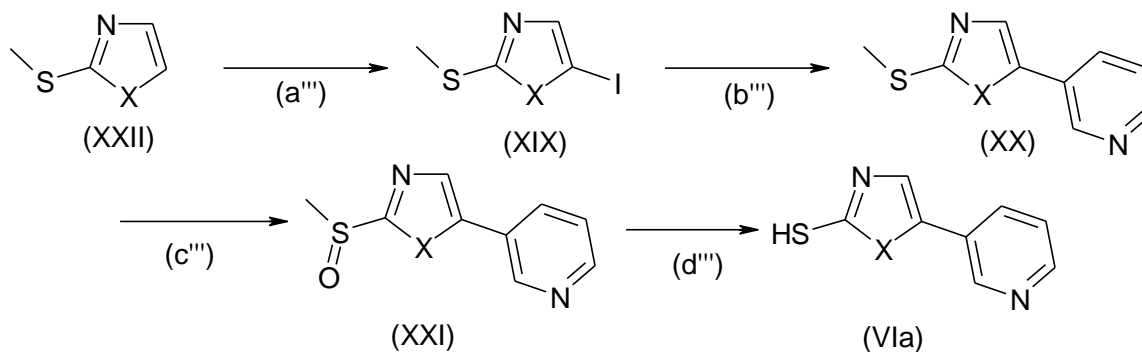
- 25 Otros compuestos de fórmula (III) se preparan por métodos conocidos en la técnica.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (V) por métodos conocidos en la técnica partiendo de compuestos de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica o pueden estar comercialmente disponibles.

- 30 Alternativamente los compuestos de fórmula (VIa), es decir los compuestos de fórmula (VI) en los que Q es imidazolilo o tiazolilo y  $R_3$  es 3-piridinilo, se pueden preparar partiendo de comercialmente disponibles según el Esquema 1 sintético siguiente:

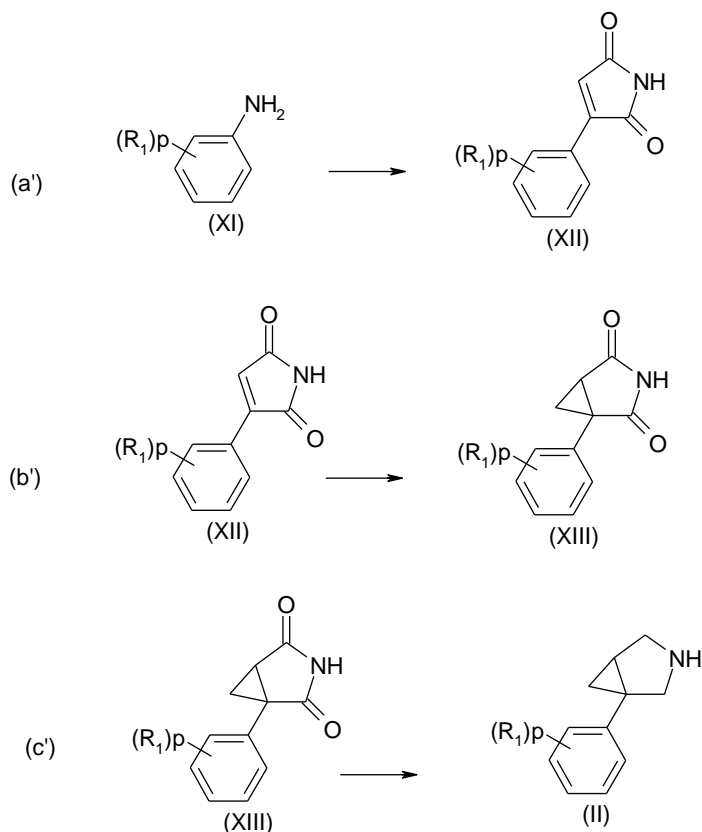
Esquema 1



en el que X representa NMe o S

y en el que:

- 5 - etapa (a''') significa yodación de compuestos de fórmula (XXII) para obtener compuestos de fórmula (XIX);
- etapa (b''') significa Acoplamiento de Suzuki realizado en compuestos de fórmula (XIX) para obtener compuestos de fórmula (XX);
- etapa (c''') significa oxidación de compuestos de fórmula (XX) para obtener el correspondiente sulfóxido de fórmula (XXI);
- 10 - etapa (d''') significa conversión de compuestos de fórmula (XXI) para obtener compuestos de sulfhidrido de fórmula (VIa).
- La etapa (a''') se puede realizar convenientemente por tratamiento con I<sub>2</sub> en DMSO a 0°C.
- La etapa (b''') se puede realizar convenientemente por reflujo de una mezcla de un compuesto de fórmula (XIX), Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y ácido piridin-3-borónico en PrOH durante 6 horas.
- 15 La etapa (c''') se puede realizar convenientemente por tratamiento de compuestos de fórmula (XX) con una disolución de MCPBA.
- La etapa (d''') se puede realizar convenientemente por tratamiento de compuestos de fórmula (XXI) con anhídrido trifluoroacético a reflujo durante 6 horas.
- 20 La reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con R1-Y1 de acuerdo con el procedimiento (b) puede efectuarse en presencia de un metal de transición por ejemplo, un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis-trifenilfosfinopaladio, tetrakis-trifenilfosfinopaladio (0) o el complejo formado *in situ* a partir de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Cuando M es una función ácido borónico tal como B(OH)<sub>2</sub>, la reacción puede realizarse en condiciones básicas, por ejemplo usando carbonato sódico acuoso en un disolvente adecuado tal como dioxano. Cuando M es trialkylestannilo, la reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como xileno o dioxano opcionalmente en presencia de LiCl. Cuando M es un haluro de cinc o magnesio, la reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. Cuando M es hidrógeno que puede estar activado con una base adecuada (por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en presencia de un metal de transición adecuado (por ejemplo, Pd) la reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como dioxano en presencia de una base adecuada tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El sustituyente Y puede ser halógeno tal como bromo o un grupo sulfoniloxi, tal como trifluorometilsulfoniloxi e Y1 puede ser un grupo M, tal como hidrógeno que puede estar activado con una base adecuada (por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en presencia de un metal de transición adecuado (por ejemplo, Pd).
- 25
- 30
- 35 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento sintético para la preparación de los compuestos de fórmula (II), en los que G es fenilo. El procedimiento se puede realizar convenientemente también preparando compuestos de fórmula (IIa), en los que el resto fenilo se sustituye por piridina. Este procedimiento comprende las siguientes etapas:



en el que:

la etapa (a') significa diazotación de una anilina (XI) seguida de la reacción con maleimida para dar la 3-  
 arilmaleimida (XII);

5

la etapa (b') significa ciclopropanación de (XII) para proporcionar la imida bicíclica (XIII);

la etapa (c') significa la reducción de la imida (XIII) para dar compuestos de fórmula (II).

La etapa (a') puede realizarse usando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (*por ejemplo*,  
*J. Am. Chem. Soc.* **1.955**, *77*, 2.313 describe la formación de arilmaleimidias usando este planteamiento).  
 Alternativamente, en muchos casos esta etapa se realiza adecuadamente aplicando un procedimiento en el que a  
 10 una mezcla de maleimida, una sal de cobre (II) apropiada tal como  $\text{CuCl}_2$  anhidro y un organonitrato adecuado, tal  
 como nitrito de *tert*-butilo, en un disolvente compatible, tal como acetonitrilo, se añade lentamente una disolución  
 de un compuesto de fórmula (XI). Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar  
 según sea apropiado y un tratamiento final adecuado.

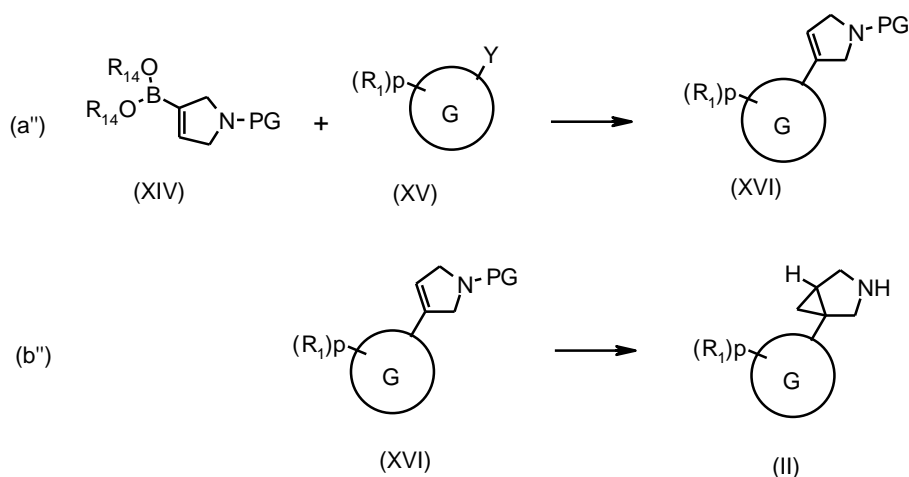
15

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

20

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

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso de síntesis alternativo para la  
 preparación de compuestos de fórmula (II), que comprende las etapas siguientes.



en el que:

$\text{R}_1$ ,  $p$  y  $G$  son como se han definido para la fórmula (I),  $\text{R}_{14}\text{O}$  es un grupo alcoxi adecuado,  $\text{PG}$  es un grupo protector adecuado e  $Y$  puede ser halógeno tal como bromo o un grupo sulfonilo tal como trifluorometilsulfonilo;

5 en el que:

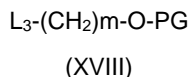
la etapa (a'') se refiere a la reacción de acoplamiento de un (2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)boronato (XIV) con el derivado de halógeno o sulfonilo aromático (XV);

la etapa (b'') se refiere a la ciclopropanación de (XVI) seguido, si es apropiado, de desprotección para proporcionar la amina bicíclica (II).

10 La etapa (a'') puede realizarse usando métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki, por ejemplo usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) como fuente de paladio (0) catalítico en presencia de fluoruro de cesio, en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada.  $(\text{R}_{14}\text{O})_2\text{B}$  puede ser de manera adecuada 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y bencilo  $\text{PG}$ , que representa un compuesto de estructura (X) tal como se informa en *Synlett* **2002**, 5, 829-831.

15 La etapa (b'') consiste en una reacción de ciclopropanación efectuada, por ejemplo, utilizando el reactivo generado a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio y una base adecuada tal como hidruro sódico, en un disolvente compatible, por ejemplo, dimetilsulfóxido. Esto va seguido de una reacción de desprotección.

20 En el procedimiento (d), los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, *J. Med. Chem.* **1.981**, 24, 481-490. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (XVIII):



25 en el que  $m$  es como se define por la fórmula (I),  $\text{L}_3$  es un grupo saliente tal como bromo y  $\text{PG}$  es un grupo protector tal como demetileildimetilsilano, seguido por un procedimiento de desprotección apropiado.

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

(i) convertir uno o varios  $\text{R}_1$  de alcoxi (por ejemplo, metoxi) en hidroxilo,

30 (ii) convertir uno o varios  $\text{R}_1$  de hidroxilo en sulfonilo, tal como alquilsulfonilo o haloalquilsulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo o alquilsulfonilo o trifluorometanosulfonilo,

(iii) convertir uno o varios R<sub>1</sub> de halógeno o perfluoroalquilsulfonilo en ciano

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

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) presentan afinidad hacia los receptores de dopamina, en particular los receptores D<sub>3</sub> y cabe esperar que sean útiles en el tratamiento de estados patológicos que requieren la modulación de dichos receptores, tal como en afecciones psicóticas. Tal afinidad se calcula por lo general a partir de la IC<sub>50</sub> como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar el 50% del ligando radiomarcado del receptor y se presenta como un valor de "K<sub>i</sub>" calculado mediante la ecuación siguiente:

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

en la que L = radioligando y K<sub>D</sub> = afinidad del radioligando por el receptor (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22: 3.099, 1.973).

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

También se ha descubierto que muchos de los compuestos de fórmula (I) tienen una afinidad mayor hacia los receptores D<sub>3</sub> de dopamina que hacia los receptores D<sub>2</sub>. Se cree que, en general, el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolépticos) se ejerce por el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub>; sin embargo, también se cree que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales ("eps") indeseables, asociados con muchos agentes neurolépticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D<sub>3</sub> recientemente caracterizado puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin episodios significativos (véanse por ejemplo Sokoloff et al, *Nature*, 1.990; 347: 146 – 151 y Schwartz et al., *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 16, Nº 4, 295-314, 1.993). En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención que tienen mayor (por ejemplo, ≥10x o ≥100x mayor) afinidad hacia los receptores D<sub>3</sub> de dopamina que hacia los receptores D<sub>2</sub> de dopamina (tal afinidad puede medirse usando metodología estándar, por ejemplo, usando receptores de dopamina clonados - véase la presente memoria). Dichos compuestos pueden utilizarse convenientemente como moduladores selectivos de los receptores D<sub>3</sub>.

Por la localización de los receptores D<sub>3</sub>, también se puede prever que los compuestos también podrían ser útiles para el tratamiento del abuso de sustancias, en el que se ha sugerido que están implicados los receptores D<sub>3</sub> (por ej. véase Levant, 1.997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen la adicción al alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras dolencias que se pueden tratar con los compuestos incluyen los trastornos discineticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo que incluye trastornos de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica, por ej., IBS.

Otras afecciones que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen alteraciones del espectro obsesivo compulsivo (OC), tal y como se definen más abajo.

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

Los compuestos de fórmula (I) son de uso potencial como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes. Además, podrían ser útiles como terapia auxiliar en la Enfermedad de Parkinson, en particular con compuestos tales como la L-DOPA y si es posible agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos secundarios experimentados con estos tratamientos en la utilización a largo plazo (por ej., véase Schwartz et al., Brain Res. Reviews, 1.998, 26, 236-242).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento de trastornos obsesivo compulsivos (OCD) y de trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos relacionados con ellos (trastornos de espectro OC).

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de la disfunción sexual, tal como la eyaculación precoz.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles para el tratamiento del deterioro cognitivo.

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

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

La esquizofrenia incluyendo los subtipos de Tipo Paranoide (295.30), de Tipo Desorganizado (295.10), de Tipo Catatónico (295.20), de Tipo No Diferenciado (295.90) y de Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastorno Esquizoafectivo (295.70), incluyendo los subtipos de Tipo Bipolar y de Tipo Depresivo; Trastorno Delirante (297.1) incluyendo los subtipos de Tipo Erotomaníaco, de Tipo Delirio de Grandeza, Celotipia, de Tipo Persecutorio, de Tipo Somático, de Tipo Mixto y de Tipo No Especificado; Trastorno Psicótico Breve (298.8); Trastorno Psicótico Compartido (297.3); Trastorno Psicótico Debido a una Dolencia Médica Generalizada incluyendo los subtipos Con Delirios y Con Alucinaciones; Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, incluyendo los subtipos Con Delirios (293.81) y Con Alucinaciones (293.82) y Trastorno Psicótico No Especificado de otra manera (298.9).

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

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los Trastornos por Uso de Sustancias tales como la Dependencia de Sustancias, Ansia por el Consumo de Sustancias y Abuso de Sustancias; Trastornos Inducidos por Sustancias, tales como Intoxicación por Sustancias, Abstinencia de Sustancias, Delirio Inducido por Sustancias, Demencia Persistente Inducida por Sustancias, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Sustancias, Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Sustancias, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias, Disfunción Sexual Inducida por Sustancias, Trastorno del Sueño Inducido por Sustancias y Trastorno con Percepción Alucinógena Persistente (escenas retrospectivas); Trastornos Relacionados con el Alcohol tales como la Dependencia al Alcohol (303.90), Abuso del Alcohol (305.00), Intoxicación por Alcohol (303.00), Abstinencia de Alcohol (291.81), Delirio por Intoxicación de Alcohol, Delirio por Abstinencia de Alcohol, Demencia Persistente Inducida por Alcohol, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Alcohol, Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Alcohol, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alcohol, Disfunción Sexual Inducida por Alcohol, Trastorno del Sueño Inducido por Alcohol y Trastorno No Especificado de otra manera Relacionado con el Alcohol (291.9); Trastornos Relacionados con las Anfetaminas (o sustancias Similares a Anfetaminas) tales como la Dependencia de Anfetaminas (304.40), Adicción a las Anfetaminas (305.70), Intoxicación por Anfetaminas (292.89), Abstinencia de Anfetaminas (292.0), Delirio por Intoxicación de Anfetaminas, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetaminas, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Ansiedad Inducido por Anfetaminas, Disfunción Sexual Inducida por Anfetaminas, Trastorno del Sueño Inducido por Anfetaminas y Trastorno no Especificado Relacionado con las Anfetaminas (292.9); Trastornos Relacionados con la Cafeína tales como la Intoxicación por Cafeína (305.90), Trastorno de Ansiedad Inducido por Cafeína, Trastorno del Sueño Inducido por Cafeína y Trastorno No Especificado Relacionado con la Cafeína (292.9); Trastornos Relacionados con el Cannabis tal como la Dependencia al Cannabis (304.30), Abuso de 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 No Especificado Relacionado con el Cannabis (292.9); Trastornos Relacionados con la Cocaína, tales como la Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicación por Cocaína (292.89), Abstinencia de Cocaína (292.0), Delirio por Intoxicación con Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por Cocaína y Trastorno Relacionado con la Cocaína No Especificado de otra Manera

(292.9); Trastornos Relacionados con Alucinógenos, tales como la Dependencia de Alucinógenos (304.50), Adicción a los Alucinógenos (305.30), Intoxicación con Alucinógenos (292.89), Trastorno Alucinógeno con Percepción Persistente (Escenas retrospectivas) (292.89), Delirio por Intoxicación con Alucinógenos, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Consumo de Alucinógenos y Trastorno Relacionado con Alucinógenos No Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Inhaladores tales como la Dependencia de Inhaladores (304.60), Adicción a Inhaladores (305.90), Intoxicación con Inhaladores (292.89), Delirio por Intoxicación con Inhaladores, Demencia Persistente Inducida por Inhaladores, Trastorno Psicótico Inducido por Inhaladores, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Inhaladores, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhaladores y Trastorno Relacionado con Inhaladores no Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Nicotina tales como la Dependencia de la Nicotina (305.1), Abstinencia de Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con la Nicotina no Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Opioides, tales como la Dependencia de Opioides (304.00), Abuso de Opioides (305.50), Intoxicación con Opioides (292.89), Abstinencia de Opioides (292.0), Delirio de Intoxicación con Opioides, Trastorno Psicótico Inducido por Opioides, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Opioides, Disfunción Sexual Inducida por Opioides, Trastorno del Sueño Inducido por Opioides y Trastorno Relacionado con Opioides no Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con la Fenciclidina (o Análogos de Fenciclidina) tales como Dependencia de Fenciclidina (304.60), Abuso de la Fenciclidina (305.90), Intoxicación con Fenciclidina (292.89), Delirio por Intoxicación con Fenciclidina, Trastorno Psicótico Inducido por Fenciclidina, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Fenciclidina, Trastorno de Ansiedad Inducido por Fenciclidina y Trastorno Relacionado con Fenciclidina No Especificado de otra Manera (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, tales como la Dependencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (304.10), Abuso de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (305.40), Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.89), Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.0), Delirio por Intoxicación con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Psicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Estado Emocional Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Sueño Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos y Trastorno Relacionado con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos No Especificado de otra Manera (292.9); Trastorno Relacionado con varias Sustancias tal como la Dependencia de varias Sustancias (304.80) y Otros Trastornos Relacionados con Sustancias (o Desconocidos) tales como Esteroides Anabolizantes, Inhaladores de Nitrato y Óxido Nitroso.

En el contexto de la presente invención, la terminología "trastorno de espectro obsesivo-compulsivo" incluye:

Trastornos Obsesivo Compulsivos (300.3), Trastornos Somatoformes incluyendo trastorno dismórfico corporal (300.7) e hipercondriasis (300.7), bulimia nerviosa (307.51), anorexia nerviosa (307.1), trastornos de la alimentación no clasificados en otras partes (307.50) tales como comer en exceso, trastornos del control de impulsos no clasificados en otras partes (incluyendo trastorno explosivo intermitente (312.34), compra compulsiva, automutilación repetitiva, onicofagia, excoriación psicogénica, cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), tricotilomanía (312.39) y adicción a internet), parafilia (302.70) y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydeham, tortícolis, trastornos autistas (299.0), acumulación compulsiva y trastornos del movimiento, incluyendo el síndrome de la Tourette (307.23).

En el contexto de la presente invención, la terminología "disfunción sexual" incluye también la eyaculación precoz (302.75).

En la presente invención, la terminología "deterioro cognitivo" incluye deterioro cognitivo en otras enfermedades, tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y afecciones psicóticas asociadas con el deterioro cognitivo, por ej., la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar una dolencia para la cual es beneficiosa la modulación [especialmente la inhibición/antagonismo (que también se puede traducir en agonismo inverso en sistemas receptores constitutivamente activos)] de los receptores de dopamina (especialmente los receptores D<sub>3</sub> de dopamina), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables.

Así, un aspecto adicional más la invención proporciona un método para tratar un estado psicótico (por ejemplo, esquizofrenia) o trastornos de drogadicción o del espectro obsesivo compulsivo (tal como comer en exceso) o disfunciones sexuales (tal como eyaculación precoz) que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, ser humano) con necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en terapia.

5 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en el tratamiento de una dolencia en un mamífero para la cual es beneficiosa la modulación [especialmente la inhibición/antagonismo (que también puede traducirse en agonismo inverso en sistemas receptores constitutivamente activos)] de los receptores de dopamina (especialmente los receptores D<sub>3</sub> de dopamina).

10 La invención también proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia en un mamífero para la cual es beneficiosa la modulación [especialmente la inhibición/antagonismo (que también puede traducirse en agonismo inverso en sistemas receptores constitutivamente activos)] de los receptores de dopamina (especialmente los receptores D<sub>3</sub> de dopamina).

15 En una realización, los antagonistas de D<sub>3</sub> según la presente invención se usan en el tratamiento de psicosis, tales como esquizofrenia, en el tratamiento de la adicción a sustancias, en el tratamiento de los trastornos de espectro obsesivo compulsivo, en el tratamiento de la disfunción sexual y en el tratamiento del deterioro cognitivo.

20 También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia psicótica (por ej. esquizofrenia), adicción a sustancias en un mamífero, trastornos de espectro obsesivo compulsivo, disfunciones sexuales y deterioro cognitivo.

También se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una dolencia psicótica (por ej. esquizofrenia), adicción a sustancias, trastornos del espectro obsesivo compulsivo, disfunción sexual y deterioro cognitivo en un mamífero.

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

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

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

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

40 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales que son activas cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas.

Una formulación líquida, en general, consistirá en una suspensión o disolución del compuesto o sal en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, aromatizante o colorante.

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

50 Una composición en forma de cápsula se puede preparar utilizando los procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo utilizando vehículos normales y después cargándolos en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión utilizando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

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

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

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

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

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

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

- 25 Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene por ejemplo de 1 a 250 mg (y para la administración parenteral contiene por ejemplo de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales calculada como base libre.

- 30 Los compuestos de la invención farmacéuticamente aceptables normalmente se administrarán en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, por ejemplo entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo calculada como base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

### **Métodos de Ensayo Biológicos**

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

## Estirpe Celular

CHO\_D2

CHO\_D3

Los compuestos pueden ensayarse según dos protocolos alternativos:

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

Leupeptina  $10^{-6}$  M (Sigma L2884) – disolución madre x 5.000 = 5 mg/ml en el tampón

Bacitracina 25 ug/ml (Sigma B0125) - disolución madre x 1.000 = 25 mg/ml en el tampón

PMSF 1 mM - disolución madre x 1.000 = 17 mg/ml en etanol al 100%

Pepstaína A  $2 \times 10^{-6}$  M - disolución madre x 1.000 = 2 mM en DMSO al 100%

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

- 20 En el ensayo, la concentración superior final de fármaco del ensayo es 3 uM y se realizan curvas de dilución 1:4 en serie de 11 puntos en DMSO al 100% utilizando un Biomek FX. Se añade el fármaco del ensayo en un volumen total de ensayo (TAV) del 1% a una placa de ensayo de 384 pozos, sólida, blanca. Se añade 50% del TAV de membranas preacopladas (durante 90 minutos a  $4^{\circ}$  C), 5  $\mu$ g/pozo y perlas de Centelleo por Proximidad de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pozo, en HEPES 20 mM pH 7,4, 25 NaCl 100 mM,  $MgCl_2$  10 mM, 60  $\mu$ g/ml de saponina y GDP 30  $\mu$ M. La tercera adición fue una adición de 20% del TAV de tampón (formato de agonista) o una concentración de ensayo final  $CE_{80}$  de agonista, Quinelorano, 35 preparado en el tampón de ensayo (formato de antagonista). El ensayo empezó mediante la adición de 29% del TAV de  $GTP\gamma[^{35}S]$  0,38 nM final (37 MBq/ml, 1.160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones se centrifugan las placas de ensayo durante 1 minuto a 105 rad/s (1.000 rpm). Las placas de ensayo se cuentan sobre un filtro Viewlux 613/55, durante 5 min, entre 2-6 horas después de la adición final.

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

- 40 b) Las membranas celulares se preparan como sigue. Se vuelven a poner en suspensión los sedimentos celulares en 10 volúmenes de HEPES 50 mM, AEDT 1 mM pH 7,4, utilizando KOH. El mismo día se añaden al tampón las siguientes proteasas justo antes de administrar el tampón de homogeneización.

Leupeptina  $10^{-4}$  M (Sigma L2884) – disolución madre x 5.000 = 5 mg/ml en el tampón

Bacitracina 25 ug/ml (Sigma B0125) - disolución madre x 1.000 = 25 mg/ml en el tampón

PMSF 1 mM - disolución madre x 1.000 = 17 mg/ml en etanol al 100%

Pepstaína A  $2 \times 10^{-6}$  M - disolución madre x 1.000 = 2 mM en DMSO al 100%

Las células se homogeneizaron dentro de un mezclador Waring de vidrio durante 2 x 15 s en 200 ml de HEPES 50 mM + leupeptina  $10^{-4}$  M + 25 µg/ml de bacitracina + AEDT 1 mM + PMSF 1 mM + Pepstatina A 2 µM (los últimos dos reactivos se añaden como disoluciones madre recién preparadas x 100 y x 500, respectivamente, en etanol). Se sumergió el mezclador en hielo durante 5 minutos después de la primera ráfaga y 10-40 minutos después de la ráfaga final para permitir que se disipara la espuma. Después se centrifugó el material a 500 g durante 20 minutos y el sobrenadante se centrifugó durante 36 minutos a 48.000 g. El sedimento se volvió a poner en suspensión en el mismo tampón como antes pero sin PMSF y Pepstatina A. A continuación, el material se forzó por medio de una aguja de 0,6 mm, ajustada al volumen requerido (usualmente 4 veces el volumen del sedimento celular original), se dividió en partes alícuotas y se conservaron congeladas a -80°C.

En el ensayo, la concentración superior final de fármaco del ensayo es 3 µM y se realizan curvas de dilución 1:4 en serie de 11 puntos en DMSO al 100% utilizando un Biomek FX. Se añade el fármaco del ensayo en un volumen total de ensayo (TAV) del 1% a una placa de ensayo de 384 pozos, sólida, blanca. Se añade 50% del TAV de membranas preacopladas (durante 60 minutos a TA), 5 µg/pozo y perlas de Centelleo por Proximidad de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pozo, en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 60 µg/ml de saponina y GDP 30 µM. La tercera adición fue una adición de 20% del TAV de tampón (formato de agonista) o una concentración de ensayo final CE80 de agonista, Quinelorano, preparado en el tampón de ensayo (formato de antagonista). El ensayo se empezó mediante la adición de 29% del TAV de GTP[35S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1.160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones se centrifugan las placas de ensayo durante 1 minuto a 1.000 rpm. Se hace el recuento de las placas de ensayo en un filtro Viewlux 613/55, durante 5 min, 3 a 6 horas después de la adición final.

El efecto del fármaco de ensayo sobre la situación inicial genera el valor CE<sub>50</sub> con un programa de ajuste iterativo de curvas por mínimos cuadrados, que se expresa en la tabla como pCE<sub>50</sub> (es decir, -log CE<sub>50</sub>). La relación entre el efecto máximo del fármaco de ensayo y el efecto máximo del agonista total, Quinelorano, genera el valor de Actividad Intrínseca (AI) (es decir, AI = 1 agonista total, AI < 1 agonista parcial). Los valores fpKi del fármaco de ensayo se calculan a partir del CI<sub>50</sub> generado por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación Cheng & Prusoff:  $fKi = CI_{50}/1 + ([A]/CE_{50})$  en la que: [A] es la concentración del agonista Quinelorano en el ensayo y CE<sub>50</sub> es el valor de CE<sub>50</sub> de Quinelorano obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como -logfKi.

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

Los compuestos de la invención enumerados anteriormente tienen una selectividad sobre D<sub>2</sub> mayor que 30.

### Ejemplos

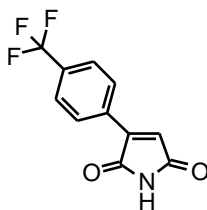
La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos no limitativos.

Todas las temperaturas se expresan en °C. Los espectros de infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los compuestos se analizaron por infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en espectros de masas operados en modo de ionización positiva por electroatomización (ES+). Los espectros de Resonancia Magnética del Protón (RMN <sup>1</sup>H) fueron registrados a 400 MHz, los desplazamientos químicos se informan en ppm a campo bajo (δ) desde Me<sub>4</sub>Si, usado como patrón interno y se asignan como singletes (s), singletes anchos (s a), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (c) o multipletes (m).

Se midieron espectros de dicroísmo circular vibratorio (VCD, por sus siglas en inglés) experimental utilizando un espectrómetro ChiralIRTM VCD que opera en el intervalo de frecuencias 2.000-800 cm<sup>-1</sup>. Se midieron espectros a temperatura ambiente (23°C) utilizando una celda de transmisión sellada con ranuras de fluoruro de bario y una longitud de la trayectoria de 100 micras. (Los tiempos de exploración variaron desde 60 hasta 120 minutos por isómero.) Las disoluciones de la muestra se prepararon por lo general disolviendo 10 miligramos de cada enantiómero en 100 microlitros de deuterio-cloroformo (CDCl<sub>3</sub>). Para las asignaciones ab initio, se calcularon los espectros de VCD e IR no polarizado utilizando el paquete informático Gaussian 98 v.1.

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

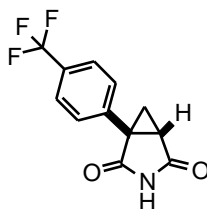
La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: AcOEt = acetato de etilo, Et<sub>2</sub>O = éter dietílico, TFAA = anhídrido de ácido trifluoroacético, DMSO = dimetilsulfóxido, MCPBA = ácido metacloroperbenzoico, SCX = intercambiador de cationes fuerte, Tlc se refiere a cromatografía de capa fina sobre placas de sílice y secado se refiere a una disolución secada sobre sulfato sódico anhidro, t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente, Rt = tiempo de retención.

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

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

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

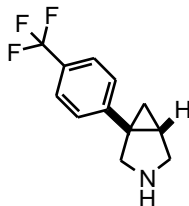
**EM (m/z):** 242,2 [MH<sup>+</sup>].

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

20 Se añadió en pequeñas porciones hidróxido sódico molido (40 g) a una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (219 g) en DMSO (anhidro, 2 l). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió gota a gota 3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (120 g) disuelta en DMSO (anhidro, 0,5 l) y se dejó la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. La temperatura se redujo después a 0°C y se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl (disolución acuosa saturada, 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). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 l) y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente dio un sólido pardo claro que se suspendió en 1 l de diclorometano y 1 l de ciclohexano.

25 La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (116 g) como un sólido blanco (rend. = 71 %).

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

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

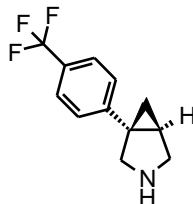
30 Se cargó borano (1 M en tetrahidrofurano, 1,4 l) en un reactor de 5 l en N<sub>2</sub> y se enfrió a 0°C. Después se añadió gota a gota (1R, 5S/1S, 5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (101 g) disuelta en tetrahidrofurano (anhidro, 1 l) con agitación vigorosa por lo que se mantuvo la temperatura constantemente por

debajo de 5°C y se vigiló el desprendimiento de gas. Al final de la adición, se dejó la mezcla resultante en agitación a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche.

5 La mezcla se dejó enfriar después a 0°C y se añadió cuidadosamente metanol (200 ml) seguido de ácido clorhídrico (disolución 6 M, 0,8 l) vigilando el desprendimiento de gas. Después se eliminó el tetrahidrofurano a vacío, se enfrió el residuo a 0°C y se añadió hidróxido sódico (disolución 5 M) hasta que se alcanzó un pH 9-10. La capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 1 l). La retirada del disolvente a vacío dio el compuesto del título (140 g) como un aceite incoloro.

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

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



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

15 Después, este material se suspendió en hidróxido sódico (disolución 1 M, 400 ml) y Et<sub>2</sub>O (400 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se completó la disolución. Después de la separación de las dos fases, se extrajo de nuevo la capa acuosa con Et<sub>2</sub>O (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico (disolución 1 M, 3 x 200 ml) y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (19 g) como sólido blanco (rend. = 37%).

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

25 La configuración del compuesto el título se asignó comparando su espectro de VCD experimental y la rotación específica observada a los datos observados para (1S, 5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 11) como muestra de referencia.

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

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

**Cromatografía analítica**

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

Fase móvil: A: n-Hexano; B: Isopropanol + Isopropilamina al 0,1%

35 Gradiente: 2% de B isocrático

Caudal: 1 ml/min

intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm

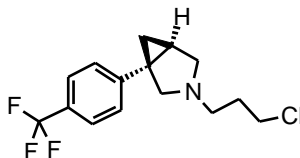
Duración del análisis 25 min

**tiempo de ret. (min) % a/a**

16,5 0,4 (1*R*, 5*S*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano  
 21,7 99,6 compuesto del título

Rotación Óptica Específica:  $[\alpha]_D = -10^\circ$  (CDCl<sub>3</sub>, T = 20°C, c = 0,004 g/0,8 ml).

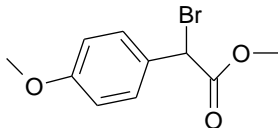
#### Preparación 5: (1*S*, 5*R*)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



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

**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 (m/z):** 304 [MH<sup>+</sup>].

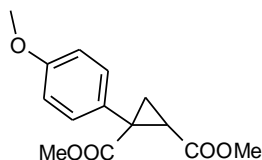
#### Preparación 6: bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo



15  
 20  
 A una mezcla de 4-metoxifenilacetato de metilo (20 g, 0,11 moles) y NBS (0,11 moles) en CCl<sub>4</sub> (0,2 l) se le añadieron 3 gotas de HBr al 48% y esta mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La disolución enfriada se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y el líquido filtrado se evaporó a vacío para proporcionar 29 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

**RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,3 (d, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 5,1 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (s, 3H).

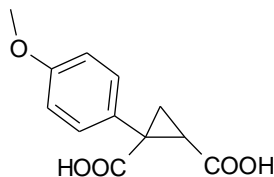
#### Preparación 7: 1-(4-metoxifenil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo



25  
 30  
 A una suspensión agitada de NaH (4,4 g, 60% en aceite de parafina) en Et<sub>2</sub>O anhidro (0,3 l) se le añadió metanol (10,3 ml) seguido de una disolución de bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo (29 g) en acrilato de metilo (19,8 ml) (por ejemplo, partiendo de un derivado de fenilacetato de etilo, se usó etanol y acetato de etilo, respectivamente) y metanol (3 ml) a 0°C, a lo largo de 30 min. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h y después el NaH sin reaccionar se descompuso con 3 ml de metanol. Se añadió agua (75 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío para proporcionar 31,5 g del compuesto del título en forma de un aceite, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

**RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,3 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,18 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,46 (dd, 1H). **EM (m/z):** 265,4 [MH]<sup>+</sup>.

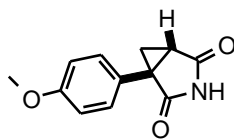
**Preparación 8: ácido 1-(4-metoxifenil)-1,2-ciclopropanodicarboxílico**



5 Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (31,5 g) y KOH (13,5 g) en EtOH:H<sub>2</sub>O 1:1 (240 ml) durante 6 h y después se concentró hasta la mitad del volumen original. La disolución acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se enfrió en hielo y después se acidificó con 25 ml de HCl 12 N. El producto cristalino blanco se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar 12,8 del compuesto del título (rendimiento total de bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo: 50%).

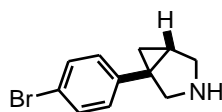
10 **RMN (<sup>1</sup>H, DMSO):** δ 12,5 (s a, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,7 (s, 3H), 2,0 (dd, 1H), 1,85 (dd, 1H), 1,38 (dd, 1H). **EM (m/z):** 235,0 [M-H]<sup>-</sup>.

**Preparación 9: (1R, 5S/1S, 5R)-1-[4-(metoxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona**



15 Se calentó a reflujo una mezcla de 12,8 g del ácido 1-(4-metoxifenil)-1,2-ciclopropanodicarboxílico y 6,5 g de urea en 300 ml de m-xileno durante 8 h y después se concentró hasta sequedad a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt:ciclohexano=1:10 a 4:6) para proporcionar 5,5 g del compuesto del título (rend. = 46%). **EM (m/z):** 218,1 [MH]<sup>+</sup>.

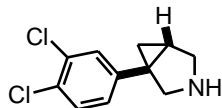
**Preparación 10: (1R, 5S/1S, 5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



20

25 A 20 ml de BH<sub>3</sub>-tetrahidrofurano 1 M, agitado a 0°C bajo N<sub>2</sub>, se le añadió lentamente una disolución de 1,32 g (5 mmoles) de (1R, 5S/1S, 5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, preparada en analogía con las Preparaciones 6-9, en 20 ml de tetrahidrofurano seco. Esta disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó en un baño de vapor durante 1 h. La disolución se enfrió después en un baño de hielo, se añadieron 2,5 ml de HCl 6 M cuidadosamente y el disolvente se eliminó a vacío. El material residual se combinó con 12,5 ml de NaOH 5 M y la mezcla se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró para proporcionar 1,19 g del compuesto del título (rend. = 100%).

30 **RMN (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,35 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 3,25-2,96 (m, 4H), 1,63 (dd, 1H), 1,55 (dd, 1H), 1,30 (dd, 1H), NH no observado. **EM (m/z):** 238,1 [MH]<sup>+</sup>, 1 Br.

**Preparación 11: (1R, 5S/1S, 5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**

5 El compuesto del título bruto se preparó con 0,36 g de rendimiento a partir de 3,4-diclorofenilacetato de metilo (1 g, 4,57 mmoles) disponible comercialmente, siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 6-10.

10 Se separó el compuesto del título para dar los enantiómeros separados por cromatografía preparativa, usando una columna quiral Chiralcel AD 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 2% B, caudal 7 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron mediante el uso de una HPLC analítica con el uso de una columna quiral Chiralcel AD 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + Isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 2% de B, caudal 1,2 ml/min. detección UV a 200-400 nm.

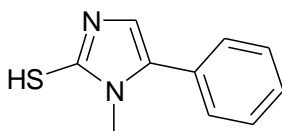
El Enantiómero 1, (1R, 5S)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, se recuperó con 20 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco a partir del racemato (60 mg). Tr = 41 min.

15 El Enantiómero 2, (1S, 5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, se recuperó con 28 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco a partir del racemato (60 mg). Tr = 43,4 min.

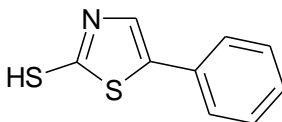
La configuración absoluta de (1S, 5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano se asignó mediante el uso de los análisis de VCD *ab initio* y de OR *ab initio*.

Rotación Óptica Específica de (1S, 5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano:  $[\alpha]_D = -67,9^\circ$  ( $\text{CDCl}_3$ , T = 20°C, c  $\cong$  0,01 g/ml).

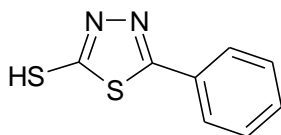
20 **RMN ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,35 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,13 (m a, 2H), 3,06 (d, 1H), 1,71 (m, 1H), 0,93 (m, 2H),  $\text{NH}$  no observado. **EM (m/z):** 228 [ $\text{MH}^+$ ].

**Preparación 12: 1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiona**

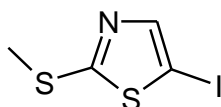
25 El compuesto del título se preparó como se informa en la patente de EE.UU. 3505350.

**Preparación 13: 5-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-tiona**

30 El compuesto del título se preparó como se indica en *Chem. Ber.* **1.976**, 109, 139-153.

**Preparación 14:** 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-tionea

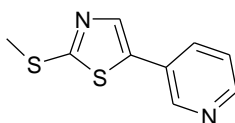
5 El compuesto del título se preparó como se indica en *Acta Chemica Scandinavica* **1.961**, 15, 1.124-1.129.

**Preparación 15:** 5-iodo-2-(metiltio)-1,3-tiazol

10 A una disolución de 2-(metiltio)-1,3-tiazol (2 g, 15,2 mmoles) en DMSO (20 ml) se le añadió I<sub>2</sub> (5,78 g, 22,8 mmoles) poco a poco a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (150 ml) y se alcalinizó la mezcla con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% y se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El bruto se purificó por cromatografía por desorción súbita eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo (1-9). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (2,4 g).

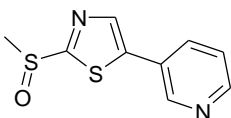
15

**EM (m/z):** 258 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 16:** 3-[2-(metiltio)-1,3-tiazol-5-il]piridina

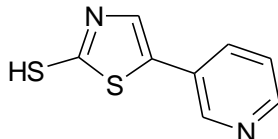
20 Se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla de 5-iodo-2-(metiltio)-1,3-tiazol (2,1 g, 8,17 mmoles), PPh<sub>3</sub> (0,221 g, 0,84 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,057 g, 0,25 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,04 g, 10 mmoles) y ácido piridin-3-borónico (1,0 g, 8,17 mmoles) en *n*-PrOH (50 ml) durante 6 horas. Se evaporó el disolvente y se diluyó el bruto con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se purificó el producto bruto por cromatografía por desorción súbita eluyendo con diclorometano-metanol-amoniaco al 30% ac. (95-5-0,5). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, rendimiento 82%). **EM (m/z):** 209,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Preparación 17:** 3-[2-(metilsulfinil)-1,3-tiazol-5-il]piridina

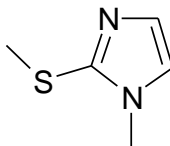
- 5 Se enfrió una disolución de 3-[2-(metiltio)-1,3-tiazol-5-il]piridina (1,4 g, 6,73 mmoles) en diclorometano (140 ml) a 0°C y se añadió gota a gota una disolución de MCPBA (77%, 1,51 g, 6,73 mmoles) en diclorometano (30 ml) durante 1 hora. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, después se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, acuoso saturado, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. Se trituro el bruto con *i*-Pr<sub>2</sub>O. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, rendimiento 79%). **EM (m/z):** 225,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 18: 5-(3-piridinil)-1,3-tiazol-2(3H)-tiona**



- 10 A una disolución de 3-[2-(metilsulfinil)-1,3-tiazol-5-il]piridina (1,2 g) en diclorometano (20 ml), se añadió TFAA (12 ml) y se agitó la mezcla a reflujo durante 6 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía por desorción súbita con diclorometano-metanol-amoníaco al 30% ac. (90-10-0,5). Se obtuvo un sólido pardo oscuro (0,515 g) y se trituro secuencialmente con *i*-PrOH, EtOH y MeOH. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido pardo claro (0,34 g) (p.f. 299-300°C). **EM (m/z):** 194,9 [M+H]<sup>+</sup>.

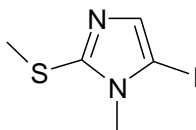
- 15 **Preparación 19: 1-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol**



El compuesto del título se preparó como se indica en *J. Heteroc. Chem.* 1.995, 227-234.

**Preparación 20: 5-iodo-1-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol**

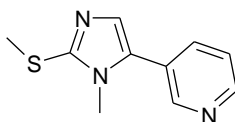
20



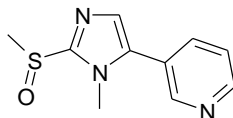
Se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo (2,8 g) partiendo de 1-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol (12,8 g) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 5-iodo-2-(metiltio)-1,3-tiazol. **EM (m/z):** 254,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 21: 3-[1-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol-5-il]piridina**

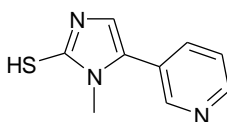
25



- 30 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (0,8 g) partiendo de 5-iodo-1-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol (2,8 g) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 3-[2-(metiltio)-1,3-tiazol-5-il]piridina. **EM (m/z):** 206,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 22: 3-[1-metil-2-(metilsulfinil)-1H-imidazol-5-il]piridina**

5 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (0,55 g) partiendo de 3-[1-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol-5-il]piridina (0,8 g) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 3-[2-(metilsulfinil)-1,3-tiazol-5-il]piridina. **EM (m/z):** 222,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 23: 1-metil-5-(3-piridinil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiona**

10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,117 g) partiendo de 3-[1-metil-2-(metilsulfinil)-1H-imidazol-5-il]piridina (0,5 g) siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de 5-(3-piridinil)-1,3-tiazol-2(3H)-tiona. **EM (m/z):** 192,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**15 Ejemplos 1-16 (Tabla 1):**

20 A una disolución de tioarilo (0,082 mmoles) en acetonitrilo seco (2 ml) se le añadió 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina en poliestireno (56 mg, 2,2 mmoles/g) y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se añadió (1S, 5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (25 mg) y se agitó la mezcla resultante a 50° C durante la noche. Después de enfriar la resina, se separó por filtración, se lavó con metanol (2 ml) y después se eliminó el disolvente a presión reducida. Se realizaron purificaciones utilizando HPLC dirigida a las masas utilizando una columna Waters XTerra Prep MS C18 de 10 µm, 100 x 19 mm, que utiliza las condiciones siguientes:

Fase móvil: A: disol. 10 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, pH 10; B: CH<sub>3</sub>CN

Gradiente 1: 30% (B) durante 1 min, de 30% (B) a 95% (B) en 9 min, 95% (B) durante 3 min

25 Caudal: 17 ml/min

Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

Intervalo de masas: 100-900 uma

Ionización: ES<sup>+</sup>

30 A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida para dar los compuestos del título en forma de bases libres.

**HPLC:****Analítica**

Columna: X Terra MS C18 5 µm, 50 x 4,6 mm

Fase móvil: A: disol. 10 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, pH 10; B: CH<sub>3</sub>CN

35 Gradiente: 30% (B) durante 1 min, de 30% (B) a 95% (B) en 9 min, 95% (B) durante 3 min

Caudal: 1 ml/min

Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

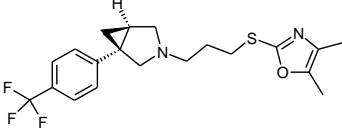
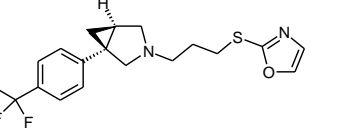
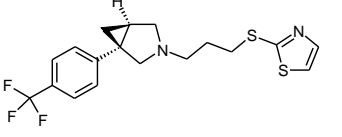
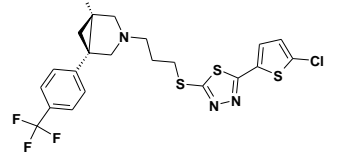
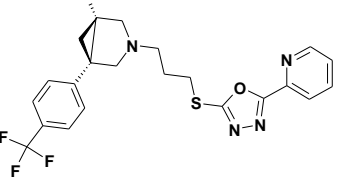
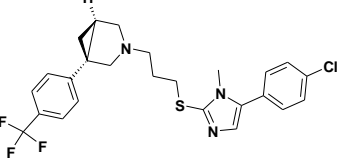
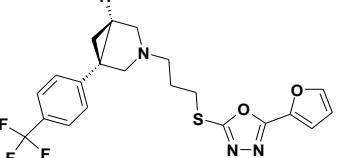
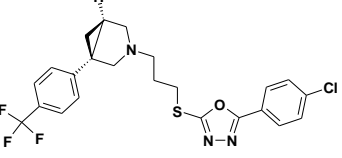
Intervalo de masas: 100-900 uma

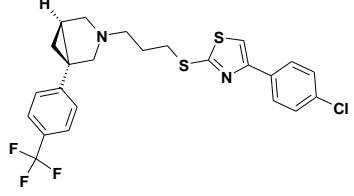
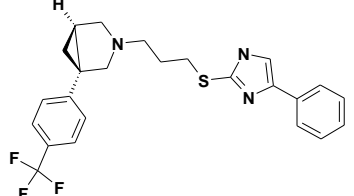
Ionización: ES+

5 Los tioarilos, no descritos en la presente memoria, usados en las preparaciones pueden estar comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos descritos en la bibliografía (véase por ejemplo: Kjellin, Gunnar; Sandstrom, Jan. Chem; Center, Univ. Lund, Lund, Swed; *Acta Chemica Scandinavica* (1.947-1.973) (1.969), 23 (8), 2.879-87; Solicitud de Patente Europea EP263066).

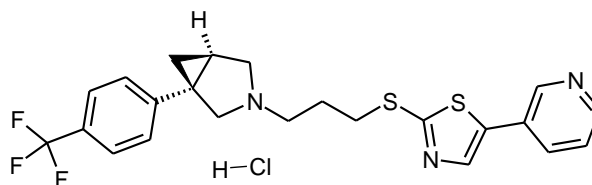
Tabla 1

Ej. Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Tiempo de retención (min)	EM (m/z) [MH] <sup>+</sup>
1		(1S, 5R)-3-{3-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicio[3.1.0]hexano	7,74	384
2		(1S, 5R)-3-{3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicio[3.1.0]hexano	7,52	382
3		(1S, 5R)-3-{3-(1H-imidazol-2-iltio)propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicio[3.1.0]hexano	6,57	368
4		(1S, 5R)-3-{3-[(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicio[3.1.0]hexano	7,14	396
5		(1S, 5R)-3-{3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicio[3.1.0]hexano	8,49	401
6		(1S, 5R)-3-{3-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicio[3.1.0]hexano	7,95	384

7		(1S, 5R)-3-{3-[(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	9,84	397
8		(1S, 5R)-3-[3-(1,3-oxazol-2-iltio)propil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	8,84	369
9		(1S, 5R)-3-[3-(1,3-tiazol-2-iltio)propil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	9,46	385
10		(1S, 5R)-3-(3-{[5-(5-cloro-2-tienil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	5,92	501
11		(1S, 5R)-3-(3-{[5-(2-piridinil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	4,19	446
12		(1S, 5R)-3-(3-{[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	5,10	491
13		(1S, 5R)-3-(3-{[5-(2-furanil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	4,61	435
14		(1S, 5R)-3-(3-{[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	5,54	479

15		(1S, 5R)-3-(3-[[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	6,28	494
16		(1S, 5R)-3-(3-[[4-fenil-1H-imidazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano	4,12	443

**Ejemplo 17: Hidrocloruro de (1S, 5R)-3-(3-[[5-(3-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano**

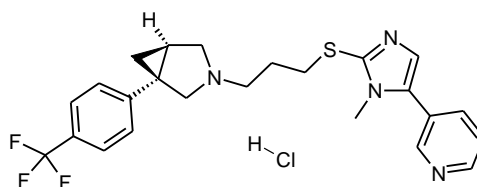


5

El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 en rendimiento de 19 mg como un sólido ligeramente higroscópico, blanco, partiendo de (1S, 5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo [3.1.0]hexano (50 mg) y 5-(3-piridinil)-1,3-tiazol-2(3H)-tiona (38 mg).

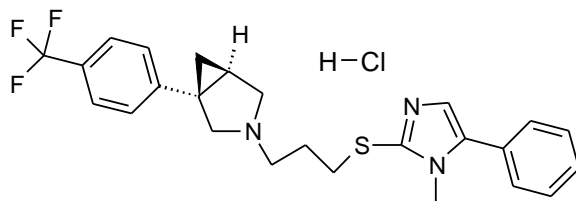
10 **RMN de 1H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** ppm 10,57 (s. a., 1 H), 8,88 - 8,93 (m, 1 H), 8,55 - 8,59 (m, 1 H), 8,29 - 8,30 (m, 1 H), 8,11 - 8,11 (m, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 4,06 (dd, 1 H), 3,73 (dd, 1 H), 3,48 - 3,66 (m, 2 H), 3,29 - 3,39 (m, 4 H), 2,25 - 2,31 (m, 1 H), 2,17 - 2,25 (m, 2 H), 1,68 - 1,74 (m, 1 H), 1,15 - 1,20 (m, 1 H). **EM (m/z):** 462 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18: Hidrocloruro de (1S, 5R)-3-(3-[[1-metil-5-(3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano**



15

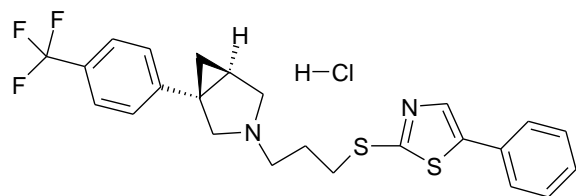
20 El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 en rendimiento de 18 mg como un sólido ligeramente higroscópico, blanco, partiendo de (1S, 5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo [3.1.0]hexano (50 mg) y 1-metil-5-(3-piridinil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiona (35 mg). **EM (m/z):** 459 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19: Hidrocloruro de (1S, 5R)-3-{3-[(1-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**

5

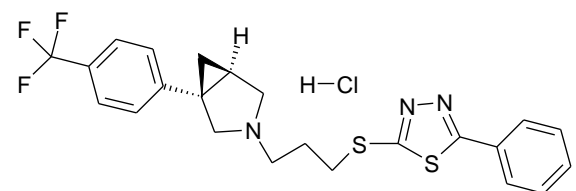
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 en rendimiento de 20 mg como un sólido ligeramente higroscópico, blanco, partiendo de (1S, 5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg) y 1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-tiona (25 mg).

10 **RMN (1H, DMSO- $d_6$ )** ppm 1,18 - 1,26 (m, 1 H), 1,60 - 1,78 (m, 1 H), 2,00 - 2,18 (m, 2 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 3,08 - 3,79 (m, 7 H), 3,66 (s, 3 H), 4,04 (d, 1 H), 7,39 - 7,58 (m, 7 H), 7,70 (d, 2 H), 10,59 (s. a., 1 H).

**Ejemplo 20: Hidrocloruro de (1S, 5R)-3-{3-[(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**

15 El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 en rendimiento de 58 mg como un sólido ligeramente higroscópico, blanco, partiendo de (1S, 5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano (40 mg) y 5-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-tiona (31 mg).

**RMN (1H, DMSO- $d_6$ )** ppm 1,10 - 1,30 (m, 1 H), 1,50 - 1,71 (m, 1 H), 2,12 - 2,24 (m, 2 H), 2,24 - 2,32 (m, 1 H), 3,25 - 3,45 (m, 4 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,58 - 3,68 (m, 1 H), 3,67 - 3,79 (m, 1 H), 3,95 - 4,14 (m, 1 H), 7,34 (t, 1H), 7,43 (t, 2 H), 7,49 (d, 2H), 7,61 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 8,12 - 8,16 (m, 1 H), 10,32 (s a., 1 H).

**Ejemplo 21: Hidrocloruro de (1S, 5R)-3-{3-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**

25 El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 en rendimiento de 45 mg como un sólido ligeramente higroscópico, blanco, partiendo de (1S, 5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano (40 mg) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-tiona (31 mg).

---

**RMN (1H, DMSO-d<sub>6</sub>)** ppm 1,00 - 1,28 (m, 1 H), 1,56 - 1,76 (m, 1 H), 2,19 - 2,33 (m, 3 H), 3,23 - 3,42 (m, 2 H), 3,43 (t, 2 H), 3,48 - 3,56 (m, 1 H), 3,62 (dd, 1 H), 3,69 - 3,80 (m, 1 H), 4,01 - 4,15 (m, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,53 - 7,59 (m, 3 H), 7,69 (d, 2 H), 7,90 (d, 2 H), 10,40 (s. a., 1 H).

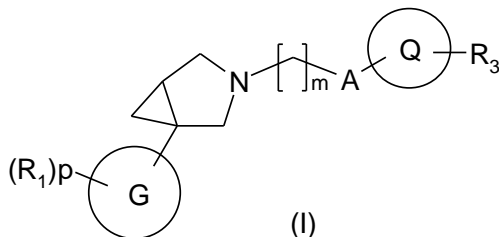
---

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares descritos anteriormente en esta memoria.

- 5 La solicitud de la que forman parte esta descripción y las reivindicaciones se puede utilizar como una base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente memoria. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, procedimiento o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

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

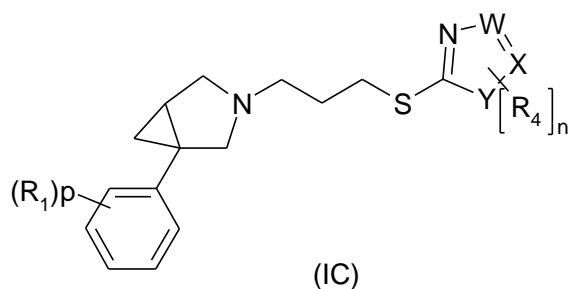


en el que:

- 5
- G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo e indazolilo;
  - p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
  - R<sub>1</sub> se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alcanóilo C<sub>1-4</sub> y SF<sub>5</sub> o corresponde a un grupo R<sub>2</sub>;
- 10
- R<sub>2</sub> se selecciona de un grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH<sub>2</sub>-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo y 2-pirrolidinonilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcanóilo C<sub>1-4</sub>;
  - m es 2, 3, 4 ó 5;
- 15
- A es S, O o -CH<sub>2</sub>-;
  - Q es un grupo heteroaromático de 5 miembros distinto de triazolilo, grupo heteroaromático de 5 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o dos alquilo C<sub>1-4</sub> y
  - R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, estando cualquiera de los grupos opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 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> y SF<sub>5</sub>
- 20

y cuando R<sub>1</sub> corresponde a R<sub>2</sub>, p es 1.

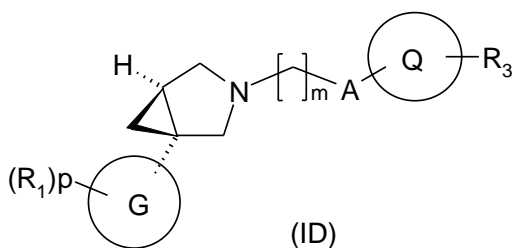
- 25
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que G es fenilo.
  3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es trifluorometilo.
  4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es azufre.
  5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que m es 3.
  6. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula general (IC) o una sal del mismo:



5 en el que  $R_1$  y  $p$  son como se define por la fórmula (I),  $n$  es 0, 1 ó 2,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $W$  es C o N,  $X$  es N o  $CR_3$  e  $Y$  es O, S, NH o Nalquilo  $C_{1-4}$ , en el que  $R_3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de cuyos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alcanoílo  $C_{1-4}$  y  $SF_5$ .

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Q es imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo  $C_{1-4}$ .

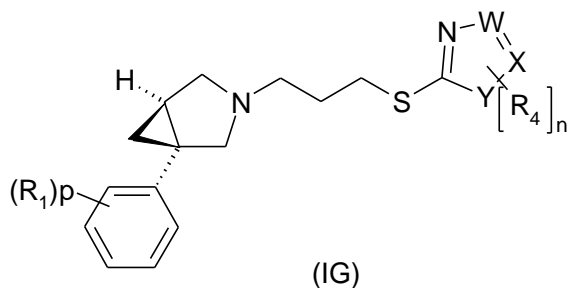
10 8. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula (ID) o una sal del mismo:



en el que G,  $p$ ,  $R_1$ ,  $m$ , A, Q y  $R_3$  se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula general (IG) o una sal del mismo:

15

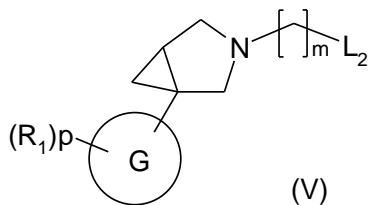


en el que  $R_1$  y  $p$  son como se define por la fórmula (I),  $n$  es 0, 1 ó 2,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $W$  es C o N,  $X$  es N o  $CR_3$  e  $Y$  es O, S, NH o Nalquilo  $C_{1-4}$ , en el que  $R_3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de cuyos grupos está

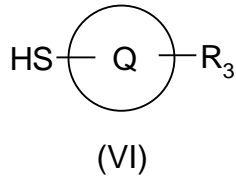
opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcanóilo C<sub>1-4</sub> y SF<sub>5</sub>.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:
- 5 (1S,5R)-3-{3-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-(1H-imidazol-2-iltio)propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 10 (1S,5R)-3-{3-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-(1,3-oxazol-2-iltio)propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-(1,3-tiazol-2-iltio)propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[[5-(3-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 15 (1S,5R)-3-{3-[[1-metil-5-(3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-[(1-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil) fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 20 (1S,5R)-3-{3-[[5-(5-cloro-2-tienil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[[5-(2-piridinil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[[5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-zabicyclo [3.1.0]hexano;  
 25 (1S,5R)-3-{3-[[5-(2-furanil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil) fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S,5R)-3-{3-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo [3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-[[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;  
 (1S, 5R)-3-{3-[[4-fenil-1H-imidazol-2-il]tio]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano  
 30 o una sal de los mismos.

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto como se define en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento para un compuesto de fórmula (I) en el que A es S, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



- 35 en el que R<sub>1</sub>, p, G y m son como se define en la reivindicación 1 y L<sub>2</sub> es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VI):



en el que Q y R<sub>3</sub> son como se define en la reivindicación 1

y después opcionalmente:

- 5 (i) separar cualquier grupo protector y/o  
(ii) formar una sal y/o  
(iii) convertir un compuesto según la reivindicación 1 u otro compuesto según la reivindicación 1.
12. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de psicosis o una afección psicótica, adicción a sustancias, eyaculación precoz o deterioro cognitivo en un mamífero.
- 10 13. El uso según la reivindicación 12, en el que la dolencia es el abuso de sustancias.  
14. El uso según la reivindicación 12, en el que la dolencia psicótica es esquizofrenia.  
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para el uso en terapia.
- 15 16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para el uso en el tratamiento de la psicosis o de una dolencia psicótica, del abuso de sustancias, de la eyaculación precoz o del trastorno cognitivo.  
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia.  
18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para el uso en el tratamiento del abuso de sustancias.
- 20 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.