



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 699**

51 Int. Cl.:
C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06791595 .9**
96 Fecha de presentación : **18.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1917242**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2008**

54 Título: **Derivados de azabíciclo[3.1.0]hexilfenilo como moduladores de receptores D₃ de dopamina.**

30 Prioridad: **22.08.2005 GB 0517175**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2009

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

72 Inventor/es: **Gentile, Gabriella;**
Hamprecht, Dieter;
Micheli, Fabrizio;
Prandi, Adolfo y
Terreni, Silvia

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 320 699 T3

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

DESCRIPCIÓN

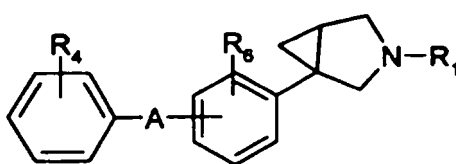
Derivados de azabicyclo[3.1.0.]hexilfenilo como moduladores de receptores D₃ de dopamina.

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

El documento WO 2002/40471 (SmithKline Beecham) describe ciertos compuestos de benzazepina que tienen actividad en el receptor D₃ de la dopamina.

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que tienen afinidad por los receptores de la dopamina, en particular el receptor D₃ de la dopamina. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de dolencias en las que es beneficiosa la modulación, especialmente el antagonismo/inhibición, del receptor D₃, por ejemplo para tratar la dependencia de las drogas o como agentes antipsicóticos.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales:



(IA)

en la que:

A está unido al grupo fenilo en la posición meta o en la posición para relativa al grupo ciclopropilo, y se selecciona del grupo que consiste en: -SO₂NR₅-, -SO₂CR₂R₃-, -CR₂R₃SO₂- y -NR₅SO₂-;

R₁ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆ o alquilenos de C₂₋₆;

R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆ o halo-alcoxi de C₁₋₆;

R₅ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o un fenilo opcionalmente sustituido por R₄; y

R₆ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆ o halo-alcoxi de C₁₋₆.

La expresión “alquilo de C₁₋₆”, que se usa en este documento como un grupo o como una parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo, y similares.

La expresión “alquilenos de C₂₋₆”, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo, y similares.

La expresión “alcoxi de C₁₋₆”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo -O-(alquilo de C₁₋₆), en el que alquilo de C₁₋₆ es como se define en este documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi, y similares.

El término “halógeno” y su abreviatura “halo” se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando se usa el término “halo” antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, “halo-alquilo de C₁₋₆” se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo, y otros grupos derivados de grupos alquilo de C₁₋₆ como se definieron anteriormente; y la expresión “halo-alcoxi de C₁₋₆” se refiere a grupos tales como trifluorometoxi, bromoetoxi, trifluoropropoxi, y otros grupos derivados de grupos alcoxi de C₁₋₆ como se definieron anteriormente.

Cuando se usa en la presente memoria, el término sal se refiere a cualquier sal de un compuesto de acuerdo con la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones mé-

dicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos originales. Evidentemente, tales sales tienen que tener 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, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, 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-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales internas. Las sales que tienen un anión o catión que no es fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

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

En una realización, R_4 es alquilo de C_{1-6} tal como isopropilo.

En otra realización, R_4 es halo-alquilo de C_{1-6} (tal como $-CF_3$).

En una realización adicional, R_4 es halógeno (tal como yodo).

En una realización, A es $-SO_2NR_5-$ en el que R_5 es hidrógeno o metilo, o A es $-SO_2CR_2R_3-$ en donde R_2 y R_3 son hidrógeno.

En una realización adicional, A es $-SO_2NR_5-$ en donde R_5 es hidrógeno.

En otra realización, A es $-CR_2R_3SO_2-$ en donde R_2 y R_3 son hidrógeno.

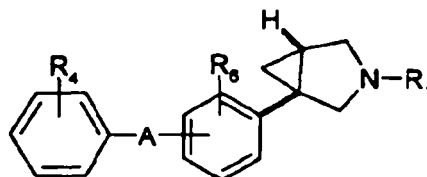
En una realización, R_1 es hidrógeno, alquilo de C_{1-2} o alquileo de C_{2-4} .

En otra realización, R_1 es halo-alquilo de C_{1-6} .

En una realización, R_6 es hidrógeno o alcoxi de C_{1-2} .

Se apreciará que los compuestos de fórmula (IA) poseen al menos dos centros quirales, a saber en las posiciones 1 y 5 en la porción 3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la presencia del ciclopropano condensado, se cree que los compuestos de fórmula (IA) tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (ambos grupos unidos al sistema bicíclico de anillos están sobre la misma cara de este sistema bicíclico de anillos). 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 demuestren actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en la presente memoria.

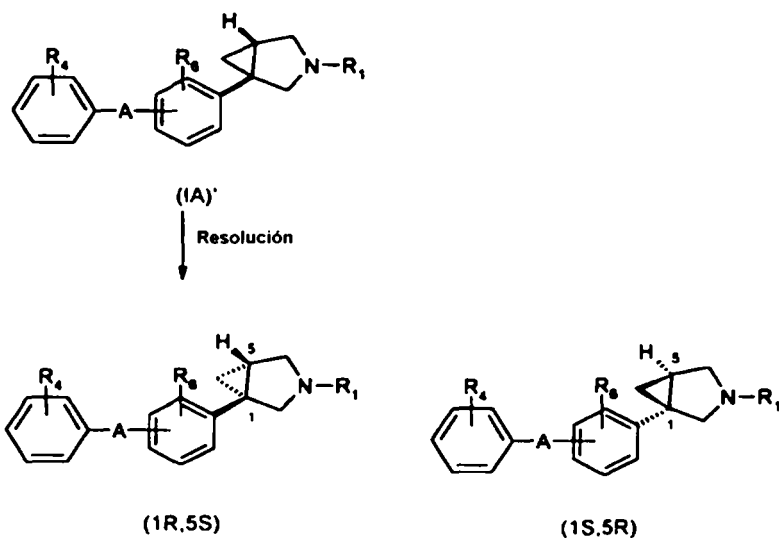
En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IA)' que corresponden a los compuestos de fórmula (IA) que tienen disposición "cis", representados por los dos enlaces destacados en negrita cerca del resto ciclopropilo:



(IA)'

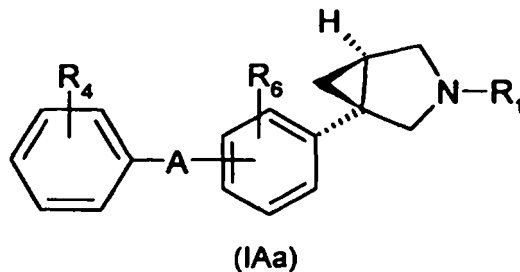
en la que R_4 , R_1 y A se definen como anteriormente para los compuestos de fórmula (IA).

En los compuestos de fórmula (IA)' existen al menos dos centros quirales, que están localizados en la porción ciclopropano, como se representa a continuación (el resaltado en **negrita** de los enlaces indica la configuración "cis"):

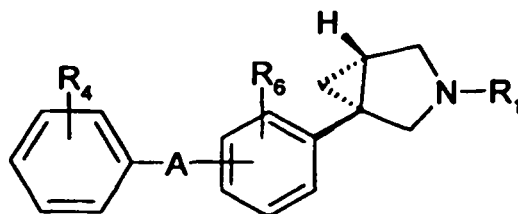


En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IAa) o una de sus sales que se corresponden con un isómero estereoquímico de un compuesto de fórmula (IA), enriquecido en la configuración (1S,5R):

en la que R₁, R₄, R₆ y A se definen como anteriormente para los compuestos de fórmula (IA).



En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IAb) o una de sus sales que se corresponden con un isómero estereoquímico de un compuesto de fórmula (IA), enriquecido en la configuración (1R,5S):



en la que R₁, R₄, R₆ y A se definen como anteriormente para los compuestos de fórmula (IA).

Los compuestos ejemplares de la presente invención incluyen:

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-(4-[(1R,5S ó 1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil)-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

ES 2 320 699 T3

4-(1-metiletil)-N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-(2-propen-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-{3-[(1S,5R/1R,5S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-N-metil-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-[4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

(1S,5R/1R,5S)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil}metil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-yodobencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-butilbencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1,1-dimetilpropil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-[(trifluorometil)oxi]-bencenosulfonamida;

N-{4(1S,5R/1R,5S)-3-(3-fluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida;

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}sulfonil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano;

(1R,5S/1S,5R)-3-(3-fluoropropil)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}sulfonil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

y sales de los mismos.

Se apreciará que para usar en medicina las sales de los compuestos de la invención deben ser farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metanosulfónico o naftalensulfónico. 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 del compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales.

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 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.

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

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, los cuales están incluidos en la presente invención.

Los expertos en la técnica 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 usar según la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden utilizar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis," de T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons, 1991), o "Protecting Groups," de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994). 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, benciloxycarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifáticos (por ejemplo, 9-fluorenilme-

toxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxycarbonilo (Boc), isopropiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Ejemplos de grupos protectores adecuados para el oxígeno pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos, tales como tetrahidropirranilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato.

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), éste se puede obtener, por ejemplo, mediante resolución de la mezcla de enantiómeros correspondiente de un compuesto de fórmula (I) utilizando métodos convencionales. Por tanto, el enantiómero requerido puede obtenerse a partir del compuesto racémico de fórmula (I) mediante el uso de un procedimiento de HPLC quiral.

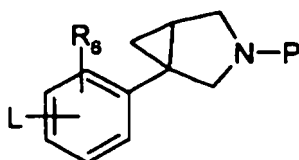
La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y siguientes, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sus sales incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos de la presente invención y sales de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y el isótopo ^{125}I es particularmente útil en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotones únicos), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen un peso molecular de 800 ó menos. En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen un peso molecular de 600 ó 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. En el presente documento, el peso molecular 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.

En general, debe interpretarse que los compuestos o sales de la invención excluyen los compuestos (si los hay) que son tan inestables químicamente, *per se* o en agua, que son claramente inadecuados para uso farmacéutico por todas las rutas de administración, ya oral, ya 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.

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

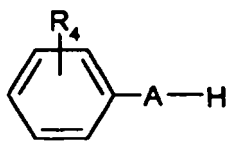
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

ES 2 320 699 T3

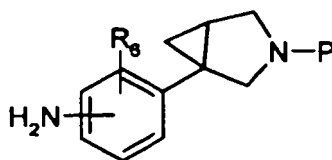
en la que P puede ser un grupo protector adecuado o un sustituyente R_1 como se definió para la fórmula (IA) y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

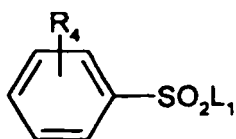
en la R_4 y A son como se definieron para la fórmula (IA); o

- (b) para un compuesto de fórmula (Ia), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que A es $-\text{SO}_2\text{NH}-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

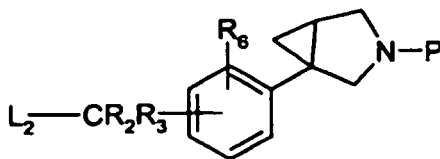
en la que P puede ser un grupo protector adecuado o un sustituyente R_1 como se definió para la fórmula (IA) y R_6 es como se definió para la fórmula (IA) con un compuesto de fórmula (V):



(V)

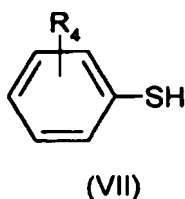
en la que R_4 es como se definió para la fórmula (IA) y L_1 es un grupo saliente; o

- (c) para un compuesto de fórmula (Ib), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que A es $-\text{SO}_2\text{CR}_2\text{R}_3-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



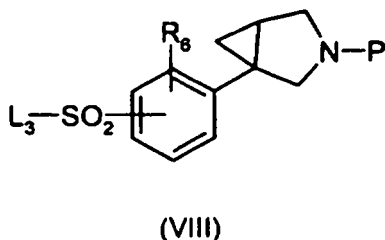
(VI)

en la que P puede ser un grupo protector adecuado o un sustituyente R_1 como se definió para la fórmula (IA), R_2 , R_3 , y R_6 son como se definieron para la fórmula (IA) y L_2 es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VII) (etapa I):

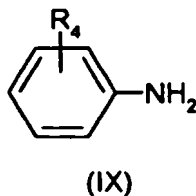


en la que R_4 es como se definió para la fórmula (IA), seguido por una etapa de oxidación del átomo de azufre (etapa II);

- (d) para un compuesto de fórmula (Ic), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que A es $-NR_5SO_2-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):

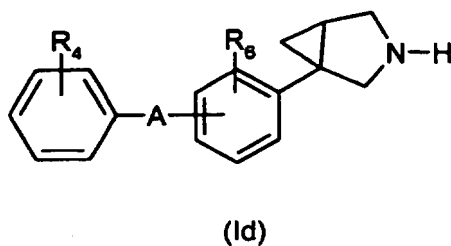


en la que P puede ser un grupo protector adecuado o un sustituyente R_1 como se definió para la fórmula (IA) y R_6 es como se definió para la fórmula (IA) y L_3 es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (IX):



en la que R_4 es como se definió para la fórmula (IA);

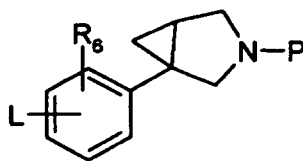
- (e) para un compuesto de fórmula (Id), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que R_1 no es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ie), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que R_1 es hidrógeno:



con un compuesto de fórmula R_1L_4 , en la que R_1 es como se definió para la fórmula (IA) y L_4 es un grupo saliente;

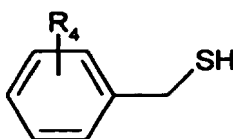
ES 2 320 699 T3

- (f) para un compuesto de fórmula (Ie), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que A es $-\text{CR}_2\text{R}_3\text{SO}_2-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (X) (etapa I):



(X)

en la que R_4 es como se definió para la fórmula (IA), seguido por una etapa de oxidación del átomo de azufre (etapa II);

y seguida y opcionalmente para el procedimiento (a), (b), (c), (d), (e) o (f):

- (i) separar cualquier grupo protector; y/o
- (ii) formar una sal; y/o
- (iii) convertir un compuesto de fórmula (IA) o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (IA) o una sal del mismo.

En el procedimiento (a), L es un grupo saliente tal como un halógeno, por ejemplo bromo o yodo.

En el procedimiento (b), L_1 es un grupo saliente tal como un halógeno, por ejemplo cloro.

En el procedimiento (c), L_2 es un grupo saliente tal como un halógeno, por ejemplo bromo.

En el procedimiento (c), L_3 es un grupo saliente tal como un halógeno, por ejemplo cloro.

En el procedimiento (e), L_4 es un grupo saliente tal como un halógeno, por ejemplo bromo o yodo.

En el procedimiento (f) L es un grupo saliente tal como un halógeno, por ejemplo bromo o yodo.

Las condiciones típicas de reacción del procedimiento (a) comprenden calentar la mezcla de reacción en un aparato de microondas en un disolvente adecuado (por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona o tolueno) en presencia de un agente de condensación (tal como yoduro de cobre), de una base (tal como carbonato de potasio o hidróxido de potasio o fosfato de potasio), y de un agente quelante (tal como N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina) a una temperatura comprendida entre 130 y 200°C.

Las condiciones típicas de reacción del procedimiento (b) comprenden agitar a temperatura ambiente en un disolvente adecuado (tal como DCM), en presencia de una base (tal como TEA o piridina junto con DMAP en cantidades catalíticas). Las condiciones de reacción alternativas del procedimiento (b) comprenden calentar en un aparato de microondas (por ejemplo, a 100°C sin ningún disolvente).

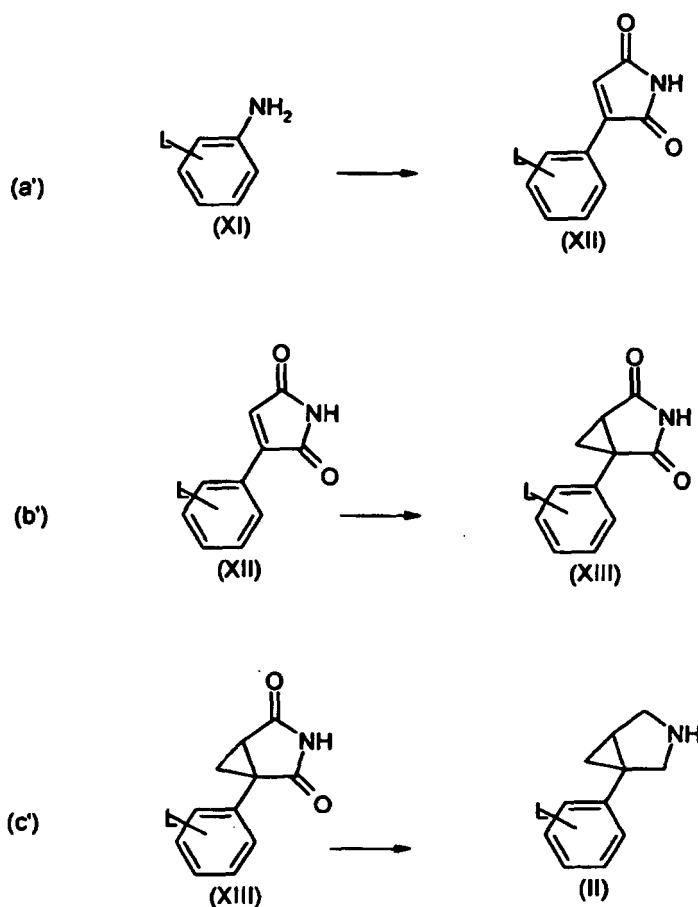
Las condiciones típicas de reacción del procedimiento (c) - (etapa I) comprenden agitar la mezcla a temperatura ambiente en un disolvente dipolar (tal como DMF), en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio). Las condiciones típicas de oxidación (etapa II) comprenden reacción a temperatura ambiente con MCPBA en un disolvente adecuado (tal como DCM), en presencia de KHCO_3 .

Las condiciones típicas de reacción del procedimiento (d) comprenden agitar la mezcla a temperatura ambiente en un disolvente adecuado (tal como DCM), en presencia de una base (tal como TEA).

Las condiciones típicas de reacción del procedimiento (e) comprenden reacción en un disolvente adecuado (tal como DCM o DMF), en presencia de una base (por ejemplo 2,6-lutidina o carbonato de potasio) a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 60°C.

Las condiciones típicas del procedimiento (f) - (etapa I) comprenden reacción a reflujo en un disolvente adecuado (tal como dioxano), en presencia de una base (tal como DIPEA) y de un catalizador apropiado (por ejemplo, paladio-dibencilidenacetona). Las condiciones típicas de oxidación (etapa II) comprenden reacción a temperatura ambiente con MCPBA en un disolvente adecuado (tal como DCM).

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento sintético para la preparación de compuestos de fórmula (IIa), es decir compuestos de fórmula (II) en la que P es hidrógeno. Este procedimiento comprende las siguientes etapas:



en las que:

L es un grupo saliente;

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

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

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

La etapa (a') puede efectuarse usando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2313, describe la formación de arilmaleimidias usando este planteamiento). Alternativamente, en muchos casos esta etapa se realiza adecuadamente aplicando un procedimiento en el que a una mezcla de maleimida, una sal de cobre (II) apropiada tal como CuCl_2 anhidro, y un organonitrito adecuado, tal como nitrito de terc-butilo,

en un disolvente compatible, tal como acetonitrilo, se añade lentamente una disolución de un compuesto de fórmula (XI). Esto se sigue de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado.

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 se sigue de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado.

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

En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (IIb), es decir los compuestos de fórmula (II) en la que P no es hidrógeno, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (IIa) por medio de procedimientos bien conocidos en la técnica.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (IA) exhiben afinidad por los receptores de la dopamina, en particular el receptor D₃, y se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades que requieran la modulación de tales receptores, tales como la dependencia de las drogas o dolencias psicóticas. Tal afinidad se calcula típicamente a partir de la CI₅₀ como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar el 50% del ligando radiomarcado del receptor, y se presenta como un valor de "K_i" calculado mediante la siguiente ecuación:

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

en la que L = radioligando y K_D = afinidad del radioligando por el receptor (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973).

En el contexto de la presente invención, en lugar de K_i se usa el pK_i (correspondiente al antilogaritmo de K_i) y los compuestos de la presente invención muestran típicamente un pK_i mayor que 6,5. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IA) que tienen un pK_i comprendido entre 6,5 y 8. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IA) que tienen un pK_i comprendido entre 8 y 9. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IA) que tienen un pK_i mayor que 9.

También se ha encontrado que muchos de los compuestos de fórmula (IA) tienen mayor afinidad por los receptores D₃ de la dopamina que por los D₂. Se cree que, en general, el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolépticos) se ejerce por el bloqueo de los receptores D₂; 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 D₃ de la dopamina recientemente caracterizado puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin eps significativos (véanse, por ejemplo, Sokoloff *et al.*, *Nature*, 1990; 347: 146-151; y Schwartz *et al.*, *Clinical Neuropharmacology*, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993). En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención que tienen mayor (por ejemplo, ≥10x o ≥100x mayor) afinidad por los receptores D₃ de la dopamina que por los receptores D₂ de la dopamina (tal afinidad puede medirse usando metodología estándar, por ejemplo usando receptores clonados de la dopamina - véase el presente documento). Dichos compuestos pueden usarse convenientemente como moduladores selectivos de los receptores D₃.

A partir de la localización de los receptores D₃, podría también imaginarse que los compuestos también podrían tener utilidad para el tratamiento de un trastorno relacionado con una sustancia en el que se ha sugerido que están implicados los receptores D₃ (por ejemplo, véase Levant, 1997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Los compuestos de fórmula (IA) pueden usarse para el tratamiento de todos los aspectos de la dependencia de las drogas que incluyen la toma de drogas, recaída en el comportamiento de búsqueda de drogas tras la abstinencia y el síndrome de abstinencia de drogas de abuso tales como el alcohol, la cocaína, los opiáceos, la nicotina, las benzodiazepinas y la inhibición de la tolerancia inducida por los opioides. Además, los compuestos de fórmula (IA) y sus sales y solvatos pueden usarse para reducir el deseo y por lo tanto serán útiles en el tratamiento del deseo por las drogas. El deseo compulsivo de consumir drogas se puede definir como la motivación del incentivo para autoadministrar una sustancia psicoactiva que fue consumida previamente. En el desarrollo y mantenimiento del deseo compulsivo de consumir drogas están implicados tres factores principales: (1) Los estados disfóricos durante la abstinencia de drogas pueden funcionar como un reforzador negativo que conduce al deseo compulsivo de consumir drogas; (2) Los estímulos ambientales asociados con los efectos de las drogas pueden tornarse progresivamente más potentes (sensibilización) para controlar la búsqueda o el deseo compulsivo de consumir drogas, y (3) Una cognición (memoria) de la capacidad de las drogas para promover efectos placenteros y aliviar un estado disfórico durante la abstinencia. El deseo compulsivo puede explicar la dificultad que tienen las personas para abandonar las drogas y, por lo tanto, contribuye significativamente al desarrollo y mantenimiento de la dependencia de las drogas.

Los compuestos de fórmula (IA) 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 adjunta en la enfermedad de Parkinson, en particular con compuestos tales como L-DOPA, y posiblemente agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos secundarios experimentados con estos
 5 tratamiento en el uso a largo plazo (p. ej. véase Schwartz *et al.*, Brain Res. Reviews, 1998, 26, 236-242). Otras dolencias que se pueden tratar con los compuestos incluyen los trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo incluyendo trastornos de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, agresión,
 10 autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano, y trastornos de la motilidad gástrica, p. ej. SII.

Una amplia serie de trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos parecen estar relacionados con el trastorno obsesivo-compulsivo, y constituyen una familia de trastornos relacionados denominados trastornos de espectro obsesivo-compulsivo (OC). Los compuestos de fórmula (IA) pueden usarse para el tratamiento de un trastorno de espectro
 15 obsesivo-compulsivo, incluyendo trastornos somatoformes tales como el trastorno dismórfico corporal e hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydeham, tortícolis, autismo, síndrome de Diógenes y trastornos del movimiento, incluyendo el síndrome de Tourette. Como se usa en este documento, se entiende que la frase “trastorno de espectro obsesivo-compulsivo” incluye el trastorno obsesivo-compulsivo.

20 Los compuestos de fórmula (IA) también son útiles para el tratamiento de la eyaculación precoz.

Dentro del contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones usadas en este documento están clasificadas en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, publicado por la American
 25 Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la International Classification of Diseases, 10ª edición (ICD-10). Los 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.

30 Dentro del contexto de la presente invención, la expresión “trastorno relacionado con sustancias” incluye:

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los trastornos por uso de sustancias tales como la dependencia de sustancias, adicción a sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como la intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por
 35 sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado emocional inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia del alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación con 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,
 40 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 las 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 de otra manera 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 de otra manera relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con la marihuana, tales como la dependencia de la marihuana (304.30), abuso de marihuana (305.20), intoxicación con marihuana (292.89), delirio por intoxicación con marihuana, trastorno psicótico inducido por marihuana, trastorno de ansiedad inducido por marihuana y trastorno relacionado con la marihuana no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación
 50 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 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
 65

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 la 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 emocional 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 de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con polifármacos tal como la dependencia de polifármacos (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos) tales como esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y óxido nítrico.

En el contexto de la presente invención, la expresión trastorno psicótico comprende:

La esquizofrenia que incluye los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo no diferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una dolencia médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

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 traduce en agonismo inverso en sistemas receptores constitutivamente activos)] de los receptores de la dopamina (especialmente los receptores D₃ de la dopamina), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables. En una realización, la dolencia es un trastorno relacionado con sustancias, un trastorno psicótico o un trastorno de espectro obsesivo compulsivo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (IA) o de una de sus sales en la fabricación 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 la dopamina (especialmente los receptores D₃ de la dopamina).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales para usar 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 la dopamina (especialmente los receptores D₃ de la dopamina).

En una realización, los compuestos de la presente invención se usan en el tratamiento de un trastorno relacionado con sustancias, un trastorno psicótico, un trastorno de espectro obsesivo compulsivo o eyaculación precoz.

Así, un aún otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar un trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia), un trastorno relacionado con sustancias o un trastorno de espectro obsesivo compulsivo, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (IA) como se define en este documento o una de sus sales.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (IA) o de una de sus sales en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia), un trastorno relacionado con sustancias, un trastorno de espectro obsesivo compulsivo o eyaculación precoz.

También se proporciona un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales para usar en el tratamiento de un trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia), un trastorno relacionado con sustancias, un trastorno de espectro obsesivo compulsivo o eyaculación precoz.

También se proporciona un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales para usar como una sustancia terapéutica en un mamífero, por ejemplo, para usar en el tratamiento de cualquiera de las dolencias descritas en este documento.

ES 2 320 699 T3

El “tratamiento” incluye la profilaxis, donde ésta es apropiada para la(s) dolencia(s) pertinentes.

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

Los compuestos de fórmula (IA) se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral (p. ej., intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas se adaptan en consecuencia.

Los compuestos de fórmula (IA) y sus sales que son activas cuando se dan oralmente 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 pueden contener un agente de suspensión, conservante, aromatizante o colorante:

Se puede preparar una composición en forma de comprimido usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables usados rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Una composición en forma de cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, se pueden preparar pelets que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y después cargarlos en una cápsula de gelatina dura; alternatively, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos, o aceites, y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten 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. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

Las composiciones para administración por vía nasal se pueden formular de modo conveniente como aerosoles, gotas, geles y polvo. Las formulaciones de aerosol típicamente comprenden una disolución o 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 cerrado, que puede tener forma de un cartucho o recargarse para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase cerrado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis individual 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 fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

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

Las composiciones para administración por vía rectal están, de modo conveniente, en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorio, tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración por vía transdérmica incluyen ungüentos, geles y parches.

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

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 la base libre.

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 entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular entre 0,1 mg y 100 mg, por ejemplo entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculada como la base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces por día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

ES 2 320 699 T3

Métodos de ensayo biológicos

La potencia funcional y la actividad intrínseca de los compuestos de esta invención pueden medirse mediante el siguiente ensayo de proximidad por centelleo para GTP γ S (GTP γ S-SPA). Las células usadas en el estudio son células de Ovario de Hámster Chino (CHO).

Línea celular

CHO_D2

CHO_D3

Los compuestos pueden ensayarse según dos protocolos alternativos:

a) Las membranas celulares se preparan como sigue. Se resuspenden pelets celulares en 10 volúmenes de HEPES 50 mM, EDTA 1 mM pH 7,4, usando KOH. En el día se añaden al tampón las siguientes proteasas justo antes de administrar el tampón de homogeneización.

Leupeptina $2,12 \times 10^{-6}$ M (Sigma L2884) - 5000 x disolución madre = 5 mg/mL en el tampón

Bacitracina 25 ug/mL (Sigma B0125) - 1000 x disolución madre = 25 mg/mL en el tampón

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

Pepstatina A 2×10^{-6} M - 1000 x disolución madre = 2 mM en DMSO al 100%.

Las células se homogeneizan por estallidos de 2 x 15 segundos en una mezcladora Waring de vidrio de 1 litro en una cabina de riesgo biológico de clase dos. La suspensión resultante se centrifuga a 500 g durante 20 min, (centrífuga Beckman T21: 1550 rpm). El sobrenadante se retira con una pipeta de 25 mL, se vierte en partes alícuotas en tubos de centrífuga pre-enfriados y se centrifuga a 48.000 g para peletizar los fragmentos de membrana (Beckman T1270: 23.000 rpm durante 30 min). El pelet final de 48.000 g se resuspende en el tampón de homogeneización, (4 x el volumen del pelet celular original). El pelet de 48.000 g se resuspende agitando formando un vórtice durante 5 s y se homogeneiza en un homogeneizador dounce de 10-15 golpes. La preparación se distribuye en partes alícuotas del tamaño apropiado, (200-1000 ul), en tubos de polipropileno y se almacena a -80°C. El contenido de proteínas en las preparaciones de membranas se evalúa con un ensayo de proteínas Bradford.

En el ensayo, la concentración superior final de fármaco de ensayo es 3 uM y se realizan curvas de dilución 1:4 seriadas de 11 puntos en DMSO al 100% usando un Biomek FX. Se añade fármaco de ensayo a un volumen de ensayo total (TAV) de 1% a una placa de ensayo de 384 pocillos sólida y blanca. Se añade 50% del TAV de membranas preacopladas (durante 90 minutos a 4°C), 5 μ g/pocillo, y perlas para Ensayo de Centelleo por Proximidad de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, 60 μ g/ml de saponina y GDP 30 μ M. La tercera adición es 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 empieza mediante la adición de 29% del TAV de GTP γ [³⁵S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones, las placas de ensayo se centrifugan durante 1 minuto a 1.000 rpm. Las placas de ensayo se cuentan en un Viewlux, filtro 613/55, durante 5 min, entre 2-6 horas después de la adición final.

El efecto del fármaco de ensayo sobre la situación inicial genera el valor CE₅₀ con un programa de ajuste de curvas mínimo-cuadrático iterativo, que se expresa en la tabla como pCE₅₀ (es decir, -logCE₅₀). La relación entre el efecto máximo del fármaco de ensayo y el efecto máximo del agonista total, genera el valor de Actividad Intrínseca (IA) (es decir, IA = 1 agonista total, IA < 1 agonista parcial). Los valores fpKi del fármaco de ensayo se calculan a partir del CI₅₀ generado por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación de Cheng & Prusoff: $fKi = CI_{50}/1 + ([A]/CE_{50})$ donde: [A] es la concentración del agonista 5HT en el ensayo y CE50 es el valor de 5-HT CE50 obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como -logfKi.

b) Las membranas celulares se preparan como sigue. Se resuspenden pelets celulares en 10 volúmenes de HEPES 50 mM, EDTA 1 mM pH 7,4, usando KOH. En el día las siguientes proteasas se añaden al tampón justo antes de administrar el tampón de homogeneización.

Leupeptina 10^{-4} M (Sigma L2884)

Bacitracina 25 ug/mL (Sigma B0125)

ES 2 320 699 T3

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

Pepstatina A 2×10^{-6} M - 500 x disolución madre = 1 mM en etanol al 100%

5

Las células se homogeneizaron dentro de un mezclador Waring de vidrio durante 2×15 s en 200 mL de HEPES 50mM + leupeptina 10^{-4} M + 25 ug/mL de bacitracina + EDTA 1 mM + PMSF 1 mM + Pepstatina A 2 uM, (los últimos dos reactivos se añaden como recién preparados x 100 y x 500 disolución madre 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 pelet se resuspendió 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 x 4 el volumen del pelet celular original), se dividió en partes alícuotas y se almacenaron congeladas a -80°C .

15

En el ensayo, la concentración superior final de fármaco de ensayo es 3 uM y se realizan curvas de dilución 1:4 seriadas de 11 puntos en DMSO al 100% usando un Biomek FX. Se añade el fármaco de ensayo en un volumen total de ensayo (TAV) del 1% a una placa de ensayo de 384 pocillos sólida y blanca. Se añade 50% del TAV de membranas precopladas (durante 60 minutos a RT), 5 ug/pocillo, y perlas para Ensayo de Centelleo por Proximidad de Poliestireno con Aglutinina de Germen de Trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, 60 ug/ml de saponina y GDP 30 uM. La tercera adición es 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 empieza mediante la adición de 29% del TAV de GTP [35S] 0,38 nM final (37 MBq/mL, 1160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones, las placas de ensayo se centrifugan durante 1 minuto a 1.000 rpm. Las placas de ensayo se cuentan en un Viewlux, filtro 613/55, durante 5 min, entre 3-6 horas después de la adición final.

25

El efecto del fármaco de ensayo sobre la situación inicial genera el valor CE50 con un programa de ajuste iterativo de curvas por mínimos cuadrados, que se expresa en la tabla como pCE50 (es decir, $-\log\text{CE}_{50}$). La relación entre el efecto máximo del fármaco de ensayo y el efecto máximo del agonista total, quinelorano, genera el valor de Actividad Intrínseca (IA) (es decir, IA = 1 agonista total, IA < 1 agonista parcial). Los valores fpKi del fármaco de ensayo se calculan a partir del CI₅₀ generado por el experimento de "formato antagonista", usando la ecuación de Cheng & Prusoff: $\text{fKi} = \text{CI}_{50}/(1 + ([A]/\text{CE}_{50}))$ en la que: [A] es la concentración del agonista quinelorano en el ensayo y CE₅₀ es el valor de CE₅₀ de quinelorano obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como $-\log\text{fKi}$.

35

Los compuestos de la invención descritos en este documento tienen valores de pKi dentro del intervalo de 6,5-10,5 en el receptor D3 de la dopamina. En otra realización, los compuestos de la invención descritos en este documento tienen valores de pKi dentro del intervalo de 7,5-10,5 en el receptor D3 de la dopamina. En otra realización, los compuestos de la invención descritos en este documento tienen valores de pKi dentro del intervalo de 8,0-10,5 en el receptor D3 de la dopamina. Se estima que los resultados del pKi son sólo exactos en aproximadamente $\pm 0,3-0,5$.

40

Los compuestos de la invención ejemplificados antes en este documento tienen una selectividad sobre D2 mayor que 10. En otra realización, los compuestos de la invención ejemplificados antes en este documento tienen una selectividad sobre D2 mayor que 20. En otra realización adicional, los compuestos de la invención ejemplificados antes en este documento tienen una selectividad sobre D2 mayor que 30.

45

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

50

Todas las temperaturas están indicadas en $^{\circ}\text{C}$. Los espectros de infrarrojos fueron medidos 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 positivo por electropulverización (ES+). Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN ¹H) fueron registrados a 400 MHz, los desplazamientos químicos se dan en ppm a campo bajo (d) desde Me₄Si, usado como patrón interno, y se asignan como singletes (s), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m).

55

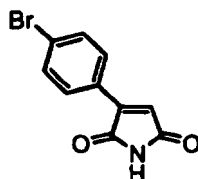
La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: Vitride = "Red-Al[®]", EtOAc = acetato de etilo, Et₂O = dietil éter, DMF = N,N'-dimetilformamida, MeOH = metanol, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, TEA = trietilamina, EA = acetato de etilo; MCPBA = ácido metacloroperbenzoico; DCM = diclorometano; EtOH = etanol; cy = ciclohexano; SCX = intercambiador de cationes fuertes, Tlc se refiere a cromatografía de capa fina sobre placas de sílice, y secado se refiere una disolución secada sobre sulfato de sodio anhidro, r.t. (RT) se refiere temperatura ambiente, Tr = tiempo de retención, DMSO = dimetilsulfóxido; DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo.

65

ES 2 320 699 T3

Preparación 1

3-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2,5-diona (P1)

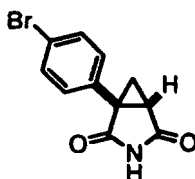


Se añadió una disolución de ácido clorhídrico (37%, 27 mL) en agua (11 mL) a 4-bromoanilina (15 g) a temperatura ambiente con agitación vigorosa y se permitió que el precipitado formado continuara agitándose durante otros 30 minutos. La temperatura se redujo a 0°C y se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (6,60 g) en agua (17 mL) a la suspensión agitada. Al final de la diazotación, se obtuvo una disolución amarilla transparente. Se añadió gota a gota maleimida (16,90 g) en acetona (70 mL) a 0°C y después el pH de la solución se ajustó a 3-3,5 añadiendo acetato de sodio. A la mezcla agitada vigorosamente se añadió cloruro de cobre (II) (1,76 g). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 1 h y durante una noche a temperatura ambiente. La acetona se separó a vacío, el residuo se filtró y se secó durante una noche a vacío para dar el compuesto bruto del título (14,12 g) que se usó sin más purificación.

EM (m/z): 251 [M-H]⁻.

Preparación 2

(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (P2)

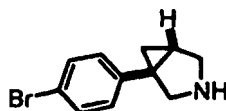


Se añadió hidróxido de potasio molido (6,29 g) en pequeñas porciones a una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (24,66 g) en DMSO anhidro (224 mL). Se permitió que la mezcla resultante continuara agitándose a temperatura ambiente durante 1,5 h, a continuación se añadió gota a gota 3-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2,5-diona (P1, 14,12 g) disuelta en DMSO (90 mL) y se permitió que la mezcla resultante continuara agitándose a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se llevó la temperatura de reacción a 0°C y se añadió lentamente una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (150 mL), seguida por Et₂O (200 mL). Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo repetidamente con Et₂O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio el compuesto bruto del título (9,61 g) que se usó sin más purificación.

EM (m/z): 265,1 [M-H]⁻.

Preparación 3

(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P3)



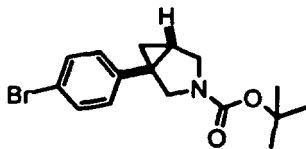
Se añadió lentamente una disolución de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (P2, 9,61 g) en 180 mL de tetrahidrofurano seco al complejo BH₃-THF agitado en THF (1 M, 145 mL) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se calentó a reflujo durante 4 h, a continuación se enfrió a 0°C y se añadió con precaución una disolución acuosa de HCl (6 N, 7,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió NaOH sólido hasta pH 9, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con éter y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el compuesto bruto del título (8,5 g) que se usó sin más purificación.

ES 2 320 699 T3

RMN (^1H , CDCl_3): 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 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 4

(1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano-3-carboxilato (P4)

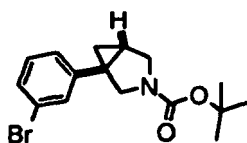


A una disolución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano (P3, 8,5 g) en diclorometano (130 mL) a temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (6,5 mL) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (8,6 g). Se continuó la agitación durante 6 h, a continuación la mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se trató con dietil éter y agua. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/ETOAC 9/1) dando el compuesto del título con 11,50 g de rendimiento.

EM (m/z): 282,1 $[\text{MH} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$.

Preparación 5

(1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil-1-(3-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano-3-carboxilato (P5)

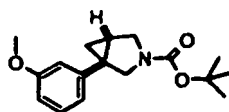


El compuesto del título se preparó por analogía con el método descrito para las Preparaciones 1-4 partiendo de 3-bromoanilina.

EM (m/z): 282,1 $[\text{MH} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$.

Preparación 6

(1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P6)

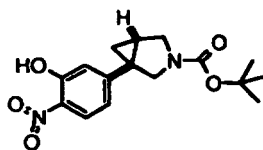


El compuesto del título se preparó por analogía con el método descrito para las Preparaciones 1-4 partiendo de 3-metoxianilina.

EM (m/z): 233,1 $[\text{MH} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$.

Preparación 7

(1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil-1-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P7)



ES 2 320 699 T3

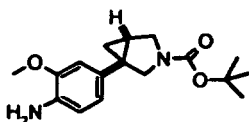
A una disolución de (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P6, 1,81 g) en diclorometano se añadió gota a gota a -78°C BBr₃ en diclorometano (1 M, 19,1 mL). Después de 3 h a 25°C la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una disolución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 38,3 mL) con agitación. Después de 10 min, el diclorometano se evaporó a vacío, se añadieron tetrahidrofurano (72 mL) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (4,18 g) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 14 h. Se separó la mayor parte del tetrahidrofurano por evaporación a vacío, el residuo se llevó a pH = 6 añadiendo una disolución acuosa de HCl (2 M), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los compuestos volátiles se separaron a vacío. A partir de este material se obtuvieron, tras cromatografía en columna, 1,33 g de una goma amarilla que solidificó.

Al material así obtenido (1,55 g) en diclorometano (15 mL) que contenía gel de sílice 60 (5 g), con refrigeración en un baño frío a 0°C, se añadió gota a gota ácido nítrico (70%, 0,36 mL) en 10 min con agitación vigorosa. Después de 10 min, se añadió ácido nítrico (70%, 0,036 mL) adicional. Después de 5 min adicionales, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. La disolución resultante se concentró y se envió a cromatografía en columna (Cy/EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo tenue (0,47 g).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 10,65 (s ancho, 1H), 8,01 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,02 (m, 1 H), 3,77 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). EM (m/z): 319 [M-H]⁻.

Preparación 8

(1S,5R/1R,5S)-1,1-dimetiletil-1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P8)

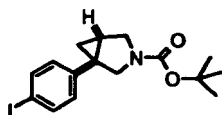


Se permitió que (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil-1-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P7, 0,47 g) reaccionara con yodometano (0,14 mL) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en presencia de carbonato de potasio (0,41 g) con agitación. Después de 7 h se añadió agua, la mezcla se mantuvo durante 14 h antes de repartirla entre agua y EtOAc:ciclohexano 2:1. La fase orgánica se lavó (salmuera) y se concentró a vacío para dar un aceite marrón (0,52 g). El material así obtenido (0,52 g) se hidrogenó con agitación vigorosa a presión atmosférica y 25°C durante 4 h en presencia de paladio (10%) sobre carbón activado (0,1 g) en EtOH (10 mL) y EtOAc (10 mL). La filtración, el lavado de los sólidos con EtOAc, seguidos por evaporación de los compuestos volátiles de la disolución resultante a vacío, dio el compuesto del título como un sólido verde (0,46 g).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 6,6-6,7 (m, 3H), 3,35-3,97 (múltiple m, 7H), aprox. 1,5-4 (vbr, 2H), 1,70 (s ancho, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,07 (m ancho, 1H), 0,77 (m ancho, 1H).

Preparación 9

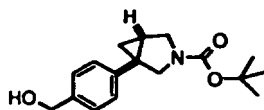
(1S,5R/1R,5S)-1,1-dimetiletil-1-(4-yodofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano-3-carboxilato (P9)



El compuesto del título se preparó por analogía con el método descrito para las Preparaciones 1-4 partiendo de 4-yodoanilina.

EM (m/z): 329 [MH -C₄H₈]⁺.

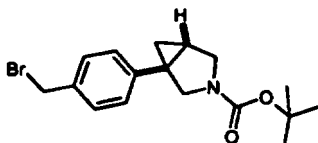
Preparación 10

(1S,5R/1R,5S)-1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P10)

A una disolución agitada de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-yodofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P9, 1,2 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió lentamente vía una jeringa a -13°C cloruro de isopropil-magnesio (2 M en tetrahidrofurano, 3,1 mL). La disolución marrón clara se mantuvo durante 1 h, momento en el cual había alcanzado -10°C. Se añadió N,N-dimetilformamida (0,6 mL) y se permitió que la mezcla se calentara a 25°C durante 3 h. Se añadieron cuidadosamente agua (10 mL) y disolución acuosa de HCl (2 M, 4,6 mL) y se aplicó brevemente vacío para evaporar los componentes muy volátiles. Se añadieron con agitación borohidruro de sodio (0,12 g) y metanol (30 mL). Después de 90 min, se añadió cuidadosamente HOAc (3,6 mL), la mezcla se repartió entre agua y Et₂O, la capa orgánica se lavó consecutivamente con una disolución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se envió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (Cy/EtOAc 20:80) (0,51 g) como un aceite incoloro que solidificó lentamente.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,32 (d, 2H), 7,20 (d ancho, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,50-3,78 (m, 3H), 1,81 (m, 1 H), 1,68 (s ancho, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,10 (m, 1H), 0,88 (m, 1 H). *EM* (*m/z*): 233 [MH -C₄H₈]⁺.

Preparación 11

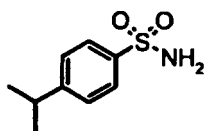
(1S,5R/1R,5S)-1-[4(bromometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P11)

A una disolución agitada de (1S,5R/1R,5S)-1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P10, 181 mg) y trifenilfosfina (166 mg) en 6 mL de diclorometano seco, se añadió tetrabromuro de carbono (210 mg).

Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadió agua (6 mL) y la capa orgánica se extrajo con DCM, se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano:EtAc = 100 a 5) para dar el compuesto del título como un aceite (130 mg).

EM (*m/z*): 296 [MH -C₄H₈]⁺.

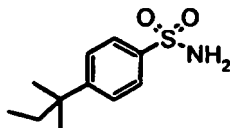
Preparación 12

4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (P12)

Se añadió cloruro de 4-(1-metiletil)bencenosulfonilo (3,3 g) a una disolución acuosa concentrada de amoníaco (1,75 mL) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C con agitación en 2 min vía una jeringa. Se observó un precipitado blanco. Después de 5 min, se añadió disolución acuosa concentrada adicional de amoníaco (1,75 mL). Después de 4 h, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se repartió entre EtOAc y disolución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y los componentes volátiles se evaporaron para dar el compuesto bruto del título como un polvo incoloro que se usó sin más purificación.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,83 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,8 (s ancho, 2H), 2,95 (sept, 1H), 1,25 (d, 6H).

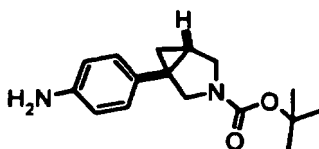
Preparación 13

4-(1,1-dimetilpropil)benzenosulfonamida (P13)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 80% como se describe en la Preparación 12 partiendo de cloruro de 4-(1,1-dimetilpropil)-benzenosulfonilo (70 mg).

EM (m/z): 228 [MH]⁺.

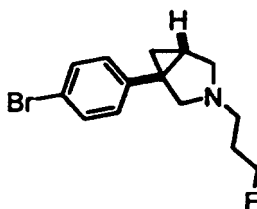
Preparación 14

1,1-dimetiletil (1S,5R/1R,5S) 1-(4-aminofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P14)

A una disolución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P4, 570 mg) en tolueno seco (20 mL), se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,276 mL de una disolución 1 M en THF). A continuación, se añadieron 15 mg de tributilfosfina y 44 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron 20 mL de una disolución 2 M de ácido clorhídrico y la mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales, a continuación se trató con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 90:10) para dar el compuesto del título (220 mg).

EM (m/z): 275 [MH]⁺.

Preparación 15

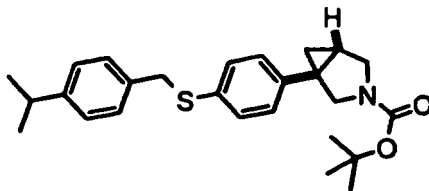
(1S,5R/1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-(3-fluoropropil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano (P15)

A una disolución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano (P3, 570 mg) en DMF (2,5 mL) seco, se añadieron 1-bromo-3-fluoropropano (70 mg), carbonato de potasio (100 mg) y una cantidad catalítica de KI y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1,5 h. El producto bruto se cargó en una columna SCX eluida con MeOH/NH₃ para obtener el compuesto del título (120 mg).

EM (m/z): 297 [MH]⁺.

Preparación 16

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-([4-(1-metiletil)fenil]metil)tio]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P16)

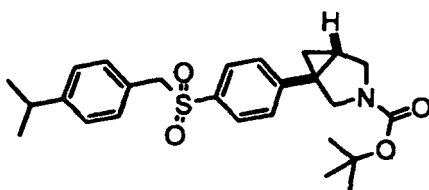


A una disolución de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P4, 200 mg) y [4-(1-metiletil)fenil]metanotiol (148 mg) en dioxano (7 mL) seco, se añadieron paladiodibencilidenediacetona (14 mg) y diisopropiletilamina (153 mg) seca. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 días, el disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con ciclohexano para obtener 200 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

EM (m/z): 423 [MH]⁺.

Preparación 17

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-([4-(1-metiletil)fenil]metil)sulfonyl]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P17)

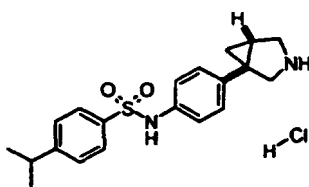


A una disolución de 50 mg de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-([4-(1-metiletil)fenil]metil)tio]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P16) en diclorometano (2 mL) seco, se añadieron 2,5 eq de MCPBA disueltos en 2 mL de diclorometano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se añadieron 2,5 eq de MCPBA disueltos en 2 mL de diclorometano seco. Después de 1 h, el disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (Cy/EA 100/0 - 50:50) para obtener 38 mg del compuesto del título.

EM (m/z): 454 [M]⁺.

Ejemplo 1

Hidrocloreto de N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (E1)



A una disolución de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P4, 50 mg) y 4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (65 mg) en N-metilpirrolidinona (0,5 mL) en un vial se añadieron carbonato de potasio (41 mg) y yoduro de cobre (3 mg). El vial se selló y se calentó por microondas a 195°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un cartucho de SCX (eluyendo con metanol y a continuación con NH₄OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con diclorometano/metanol 96:4) para dar 35 mg de N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)benceno-sulfonamida. A una disolución de este material en diclorometano (1 mL) se añadió HCl (98 µL, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et₂O para dar 36 mg del compuesto del título como un sólido blanco ligeramente higroscópico.

ES 2 320 699 T3

RMN (^1H , CD_3OD): δ 7,68 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,21 (m, 8H). *EM* (m/z): 371 $[\text{MH}]^+$.

El producto del Ejemplo 1 se envió a HPLC semipreparativa para dar los enantiómeros separados usando una columna quiral Chiralpak AD-H de 5 μm , 250 X 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 40% de B, caudal 6 mL/min, detección UV a 254 nm. Los tiempos de retención descritos se obtuvieron usando una HPLC analítica que usó una columna quiral Chiralpak AD-H de 5 μm , 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 40% de B, caudal 0,8 mL/min, detección UV a 200-400 nm.

Ejemplo 1A (E1A- el enantiómero 1, hidrocloreto de N-{4-[(1S,5R ó 1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida), se recuperó como un sólido blanco. Tr = 15,99 min.

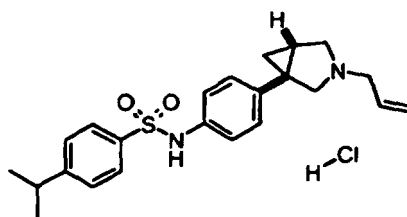
Ejemplo 1B (E1B- el enantiómero 2, hidrocloreto de N-{4-[(1S,5R ó 1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida), se recuperó como un sólido blanco. Tr = 18,73 min.

Las sales hidrocloreto de los enantiómeros 1 y 2 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1.

El enantiómero 2 demostró fpK_i (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 1.

Ejemplo 2

Hidrocloreto de 4-(1-metiletil)-N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-(2-propen-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}bencenosulfonamida (E2)



A una disolución agitada de N-{4-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (31 mg) en DCM (0,5 mL), a temperatura ambiente, se añadieron lutidina (13 μL) y bromuro de alilo (8 μL) y se continuó la agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con DCM, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM/metanol 96:4) para dar la base libre del compuesto del título (8 mg).

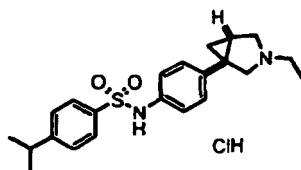
Este producto se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió gota a gota ácido clorhídrico (0,072 mL, 1 M/éter) a temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente dio el compuesto del título (3 mg) como un sólido amarillo.

RMN (^1H , CD_3OD): δ 7,68 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,53 (ancho, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 3,31 (ancho, 1H), 3,16 (s ancho, 2H), 3,12 (ancho, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,54 (ancho, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,46 (ancho, 1H), 1,24 (d, 6H), 0,76 (s ancho, 1H).

EM (m/z): 397 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 3

Hidrocloreto de N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (E3)



Se permitió que la N-[4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida (21 mg) reaccionara con agitación con yodoetano (0,006 mL) en diclorometano (1 mL) seco en presencia de 2,6-lutidina (0,008 mL).

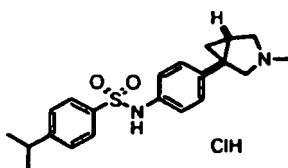
ES 2 320 699 T3

Después de 18 h, la mezcla marrón resultante se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa (aprox. 0,5 M) de Na_2CO_3 . La capa de diclorometano se recogió, se concentró y se envió a cromatografía en columna. La base libre del compuesto del título así obtenido se convirtió en la sal hidrocloreto disolviéndola en diclorometano, añadiendo un exceso de HCl (1 M en Et_2O), evaporando los componentes volátiles a vacío y triturando el residuo con $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ 1:1 (aprox. 0,1 mL/mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón (7 mg).

RMN (^1H , CD_3OD): δ 7,68 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,35 (t, 3H), 1,21 (m, 8H). *EM* (m/z): 385 $[\text{MH}]^+$.

10 Ejemplo 4

Hidrocloreto de N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (E4)

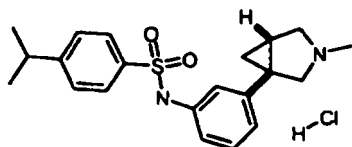


Se permitió que la N-[4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)fenil]-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida (118 mg) reaccionara con agitación con yodometano (0,025 mL) en diclorometano (3 mL) seco en presencia de 2,6-lutidina (0,046 mL). Después de 1 h se formó un precipitado. Después de 18 h, la mezcla marrón resultante se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa (aprox. 0,5 M) de Na_2CO_3 . La capa de diclorometano se recogió, se concentró y se envió a cromatografía en columna. La base libre del compuesto del título así obtenida se convirtió en la sal hidrocloreto disolviéndola en diclorometano, añadiendo HCl en exceso (1 M en Et_2O), evaporando los componentes volátiles a vacío y triturando el residuo con $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ 1:1 (aprox. 0,1 mL/mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco apagado (49 mg).

RMN (^1H , CD_3OD): δ 7,68 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,21 (m, 8H). *EM* (m/z): 371 $[\text{MH}]^+$.

35 Ejemplo 5

Hidrocloreto de N-{3-[(1S,5R/1R,5S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (E5)

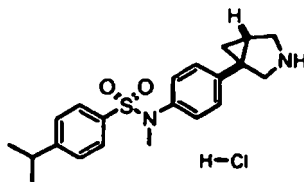


A una disolución de (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil-1-(3-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P5, 0,20 g) y 4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (0,26 g) en N-metilpirrolidinona (2 mL) en un vial se añadieron carbonato de potasio (0,16 g) y yoduro de cobre (12 mg). El vial se selló y se calentó por microondas a 195°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un cartucho de SCX (eluyendo con metanol y a continuación con NH_4OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con diclorometano/metanol 96:4) para dar 85 mg de N-{3-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)benceno-sulfonamida. A una disolución agitada de este material (37 mg) en DCM (1 mL) a RT, se añadió formaldehído (0,016 mL, disolución al 37% en agua) seguido después de 15 min por triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, tiempo después del cual se añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con diclorometano/metanol 96:4) para dar 11 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (0,5 mL) se añadió HCl (30 μL , 1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et_2O para dar 11 mg del compuesto del título como un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (^1H , CD_3OD): δ 10,27 (s ancho, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,92 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,49 (t, 1H), 1,17 (d, 6H), 0,92 (t, 1H). *EM* (m/z): 371 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 6

Hidrocloruro de *N*-[4-[(1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]-*N*-metil-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (E6)

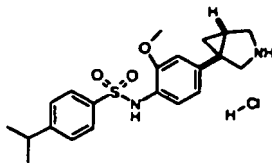


Una mezcla de (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1,1-dimetiletil-1-(4-yodofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P9, 50 mg), 4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (33 mg), yoduro de cobre (12 mg), (1*R*,2*R*)-diaminometilciclohexanodiamina (4 mg) e hidróxido de potasio (15 mg) en tolueno (0,5 mL) se calentó en microondas a 130°C. Después de 1 h, se añadieron yoduro de cobre (50 mg) y (1*R*,2*R*)-diaminometilciclohexanodiamina (100 mg) adicionales y la mezcla se calentó durante una hora. El disolvente se evaporó a vacío, el producto bruto se disolvió en DCM y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH 99:1) para dar 45 mg de (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1,1-dimetiletil-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]-sulfonil}amino)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato. A una disolución agitada de este compuesto intermedio (45 mg), se añadieron trifenilfosfina (52 mg), MeOH (0,15 mL) en tolueno (0,5 mL) a 0°C, DIAD (35 mg, 40% en tolueno) en 20 minutos. El baño refrigerante se separó y se continuó la agitación durante una hora más. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío, el producto bruto se disolvió en DCM, la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 95:5) para dar 24 mg (1*R*,5*S*)-1-[4-(metil{[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil}amino)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. Este producto se disolvió en DCM (1 mL) y se añadió TFA (1 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo/NaHCO₃, se extrajo con DCM, la fase orgánica se evaporó a vacío y el producto bruto se filtró a través de un cartucho de SCX (eluyendo con metanol y a continuación con NH₄OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío para dar 9 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en DCM (0,2 mL) se añadió HCl (0,024 µL, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituroó con Et₂O para dar 9 mg del compuesto del título como un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,49 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,7 (d, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,46 (d, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 1,1 (m, 1H). *EM* (*m/z*): 371 [MH]⁺.

Ejemplo 7

Hidrocloruro de *N*-[4-[(1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (E7)



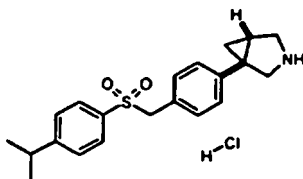
Se permitió que el (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P8, 0,071 g) reaccionara con cloruro de 4-(1-metiletil)bencenosulfonilo (77 mg) en diclorometano en presencia de piridina (0,057 mL) y *N,N*-dimetil-4-piridinamina (6 mg) durante 4 h. Se añadió agua (1 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min, y a continuación se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se recogió, se concentró y se envió a cromatografía en columna. Los productos se trataron con ácido trifluoroacético (1 mL) en diclorometano (2 mL) durante 3 h, los componentes volátiles se evaporaron y los residuos se convirtieron en las sales hidrocloruro como se describió para el Ejemplo 1 [trituroó el compuesto del título usando Et₂O:EtOAc 2:1] para dar el compuesto del título como un sólido blanco apagado (30 mg).

RMN (¹H, CD₃OD): δ 7,63 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,48 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,24 (d, 6H), 1,06 (m, 1H). *EM* (*m/z*): 387 [MH]⁺.

ES 2 320 699 T3

Ejemplo 8

Hidrocloreto de (1S,5R/1R,5S)-1-[4-([4-(1-metiletil)fenil]sulfonyl)metil]-fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (E8)

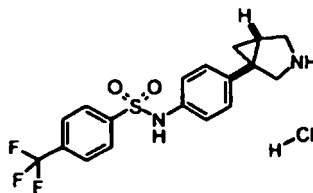


Se trató (1S,5R/1R,5S)-1-[4-(bromometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P11, 26 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) con 4-(1-metiletil)bencenotiol (0,018 uL) y carbonato de potasio (10 mg) con agitación durante 16 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío y el residuo se envió a cromatografía en columna. Se permitió que el compuesto tioéter intermedio así obtenido (23 mg de una película incolora) reaccionara con ácido metacloroperbenzoico (37 mg, $\leq 77\%$ de pureza) en diclorometano (2 mL) en presencia de KHCO_3 (11 mg). Después de 1 h, se añadieron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en exceso, NaHCO_3 (5% en agua) y diclorometano con agitación vigorosa. La capa de diclorometano se recogió, se concentró y el residuo se envió a cromatografía en columna. El material así obtenido se trató con ácido trifluoroacético (1 mL) en diclorometano (2 mL) durante 3 h, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se convirtió en la sal hidrocloreto como se describió para el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (19 mg).

RMN (^1H , CD_3OD): δ 7,62 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,76 (d, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,28 (d, 6H), 1,26 (m, 1H), 1,12 (dd, 1H). *EM* (m/z): 356 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 9

Hidrocloreto de N-[4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (E9)

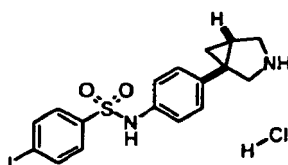


A una disolución de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P3, 0,10 g) y 4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (0,10 g) en N-metilpirrolidinona (1 mL) se añadieron carbonato de potasio (0,123 g) y CuI (15 mg). La mezcla se calentó en un depósito cerrado usando un reactor de microondas a 200°C durante 1 h seguido por dos intervalos de 50 min cada uno a 195°C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano, se aplicó a un cartucho de SCX, eluyendo con metanol y a continuación con NH_4OH 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía de gel de sílice y gel de NH_2 consecutivas (Biotage, producto eluido en un gradiente de EtOAc:acetona). La base libre del compuesto del título así obtenido se convirtió en la sal hidrocloreto disolviéndola en diclorometano, añadiendo un exceso de HCl (1 M en Et_2O), evaporando los componentes volátiles a vacío y triturando el residuo con Et_2O :EtOAc 1:1 (aprox. 0,1 mL/mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja (19 mg).

RMN (^1H , CD_3OD): δ 7,93 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 3,68 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). *EM* (m/z): 383 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 10

Hidrocloreto de N-[4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E10)



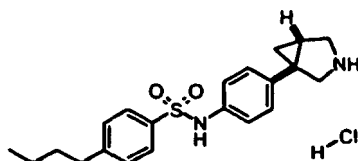
ES 2 320 699 T3

Una mezcla de (1R,5S)-1-(4-aminofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P14, 150 mg) y cloruro de 4-yodo-bencenosulfonilo (100 mg) se calentó en un depósito sellado usando un reactor de microondas a 100°C durante 30 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM y a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. La base libre del compuesto del título así obtenida se convirtió en la sal hidrocloreto disolviéndola en diclorometano, añadiendo un exceso de HCl (1 M en Et₂O), evaporando los componentes volátiles a vacío y triturando el residuo con Et₂O:EtOAc 1:1 (aprox. 0,1 mL/mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido (13 mg).

RMN (¹H, CD₃OD): δ ppm 0,95 (t, 1 H), 1,10 (t, 1 H), 1,91-2,07 (m, 1 H), 3,38 (d, 1 H), 3,44 (d, 1 H), 3,52 (dd, 1 H), 3,59 (d, 1 H), 6,99 (d, 2 H), 7,09 (d, 2 H), 7,38 (d, 2 H), 7,75 (d, 2 H). *EM* (*m/z*): 439 [MH]⁺.

Ejemplo 11

Hidrocloreto de N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-butilbencenosulfonamida (E11)

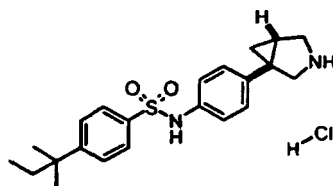


Una mezcla de (1R,5S)-1-(4-aminofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P14, 20 mg) y cloruro de 4-butilbencenosulfonilo (11 mg), TEA (0,02 mL) seca en DCM, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 95/5. El derivado N-terc-butoxicarbonilo del compuesto del título así obtenido se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La evaporación del disolvente y la purificación del producto bruto por columna de SCX dieron el compuesto del título como la base libre. A continuación, el compuesto se convirtió en la sal hidrocloreto disolviéndolo en diclorometano, añadiendo un exceso de HCl (1 M en Et₂O), evaporando los componentes volátiles a vacío y triturando el residuo con Et₂O:EtOAc 1:1 (aprox. 0,1 mL/mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido (5 mg).

RMN (¹H, CD₃OD): δ ppm 0,83 (t, 3 H), 0,92-0,98 (m, 1 H), 1,06-1,14 (m, 1 H), 1,18-1,28 (m, 2 H), 1,43-1,55 (m, 2 H), 1,94-2,02 (m, 1 H), 2,56 (t, 2 H), 3,35 - 3,62 (m, 4 H), 7,00 (d, 2 H), 7,07 (d, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H). *EM* (*m/z*): 369 [MH]⁺.

Ejemplo 12

Hidrocloreto de N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1,1-dimetilpropil)bencenosulfonamida (E12)



A una disolución de (1S,5R/1R,5S)-1,1-dimetiletil-1-(4-yodofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P9, 0,53 g) y 4-(1,1-dimetilpropil)-bencenosulfonamida (P13, 0,4 g) en tolueno seco, se añadieron yoduro de cobre (11 mg), (1R,2R)-diaminometilciclohexanodiamina (5 mg) e hidróxido de potasio (16 mg) y la mezcla se calentó en microondas a 150°C durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío, el producto bruto se disolvió en DCM y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 8/2) para dar 11 mg de (1R,5S)-1-[4-({[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]sulfonil}amino)-fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. A una disolución agitada de este intermedio (11 mg) en DCM (1 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío, el producto bruto se purificó mediante un cartucho de SCX (eluyendo con metanol y a continuación con NH₄OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío para dar 10,5 mg de la base libre del compuesto del título. A continuación, el compuesto se convirtió en la sal hidrocloreto disolviéndolo en diclorometano, añadiendo un exceso de HCl (1 M en Et₂O), evaporando los componentes volátiles a vacío y triturando el residuo con Et₂O:EtOAc 1:1 (aprox. 0,1 mL/mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (11 mg).

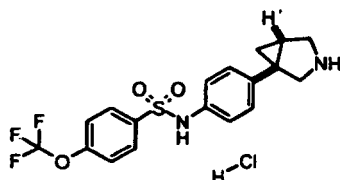
ES 2 320 699 T3

RMN (¹H, CD₃OD): δ ppm 0,59 (t, 3 H), 0,98-1,07 (m, 1 H), 1,14-1,22 (m, 1 H), 1,65 (q, 2 H), 2,02-2,11 (m, 1 H), 3,42-3,48 (m, 1 H), 3,51 (d, 1 H), 3,59 (dd, 1 H), 3,65 (d, 1 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,42-7,49 (m, 1 H), 7,65-7,72 (m, 1 H).

EM (m/z): 435 [MH]⁺.

Ejemplo 13

Hidrocloreto de N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-[(trifluorometil)oxi]bencenosulfonamida (E13)

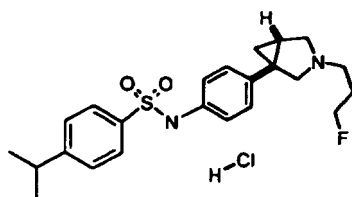


A una disolución de (1S,5R/1R,5S)-1,1-dimetiletil-1-(4-yodofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (P9, 0,53 g) y 4-[(trifluorometil)oxi]-bencenosulfonamida (P13, 0,47 g) en tolueno seco, se añadieron yoduro de cobre (48 mg), (1R,2R)-diaminometilciclohexanodiamina (70 mg) y fosfato de de potasio (55 mg) y la mezcla se calentó en microondas a 150°C durante 1 h. El disolvente se evaporó a vacío, el producto bruto se disolvió en DCM y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH 9/1) para dar 20 mg de (1R,5S)-1-{4-[(4-[(trifluorometil)oxi]fenil]amino]fenil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. A una disolución agitada de este intermedio (18 mg) en DCM (1 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío, el producto bruto se purificó mediante un cartucho de SCX (eluyendo con metanol y a continuación con NH₄OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío para dar 10 mg de la base libre del compuesto del título. A continuación, el compuesto se convirtió en la sal hidrocloreto disolviéndolo en diclorometano, añadiendo un exceso de HCl (1 M en Et₂O), evaporando los componentes volátiles a vacío y triturando el residuo con Et₂O:EtOAc 1:1 (aprox. 0,1 mL/mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (10 mg).

EM (m/z): 397 [MH]⁺.

Ejemplo 14

Hidrocloreto de N-{4[(1S,5R/1R,5S)-3-(3-fluoropropil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (E14)

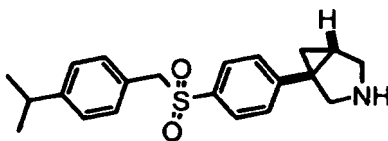


A una disolución de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-(3-fluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (P15, 50 mg) y 4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (67 mg) en tolueno (1 mL) en un vial se añadieron N,N'-dimetilciclohexilamina (95 mg), yoduro de cobre (64 mg) y KOH (19 mg). El vial se selló y se calentó por microondas a 195°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un cartucho de SCX (eluyendo con metanol y a continuación con NH₄OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con diclorometano/metanol 96:4) para dar 35 mg del compuesto del título como una base libre. A una disolución de este material en diclorometano (1 mL) se añadió HCl (98 µL, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et₂O para dar 36 mg del compuesto del título como un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (¹H, CD₃OD): δ ppm 1,07-1,19 (m, 1 H), 1,21-1,28 (m, 1H), 1,24 (d, 6H), 2,01-2,10 (m, 2 H), 2,08-2,15 (m, 1 H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 3,24 (t, 2 H), 3,33-3,49 (m, 1 H), 3,56-3,72 (m, 1 H), 3,76-3,96 (m, 1 H), 4,50 (t, 1 H), 4,53-4,62 (m, 1 H), 4,59 (t, 1 H), 7,10 (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 7,37 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 8,27 (s ancho, 1 H).

EM (m/z): 417 [MH]⁺.

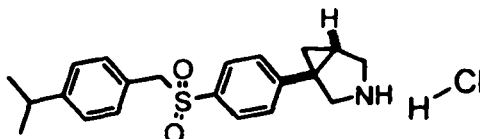
Ejemplo 15

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}sulfonil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (E15)

A una disolución de 20 mg de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}-sulfonil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P17) en diclorometano (2 mL) seco, se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se cargó en un cartucho de SCX a temperatura ambiente, se filtró (eluyendo con metanol y a continuación con NH_4OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío para obtener 10 mg del compuesto del título.

EM (m/z): 354 [MH]⁺.

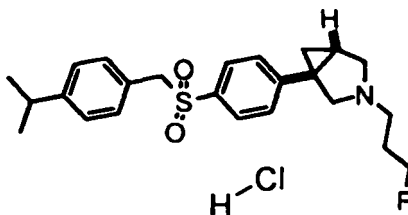
Ejemplo 16

Hidrocloruro de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}-sulfonil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (E16)

A una disolución de 17,5 mg de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}-sulfonil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P17) en diclorometano (1 mL) seco, se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). Después de 1 h a temperatura ambiente, el producto bruto se cargó en un cartucho de SCX a temperatura ambiente, se filtró (eluyendo con metanol y a continuación con NH_4OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío y el producto obtenido se disolvió en diclorometano (1 mL) seco y se añadió HCl (50 μL , 1 M en Et_2O). El disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et_2O para dar 10 mg del compuesto del título.

RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,18 (d, 6 H), 1,16-1,23 (m, 1 H), 1,39 (t, 1 H), 2,24-2,34 (m, 1 H), 2,79-2,91 (m, 1 H), 3,34-3,45 (m, 1 H), 3,42-3,63 (m, 2 H), 3,69-3,80 (m, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 6,99-7,30 (m, 4 H), 7,45 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 9,14 (s ancho, 1H) 9,54 (s ancho, 1H).

Ejemplo 17

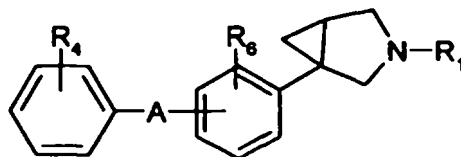
Hidrocloruro de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-fluoropropil)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}sulfonil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (E17)

A una disolución de 15,5 mg de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}-sulfonil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en DMF (2 mL) seca, se añadieron bromuro de 3-fluoropropilo (6 mg), K_2CO_3 (14 mg) y una cantidad catalítica de KI. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un cartucho de SCX (eluyendo con metanol y a continuación con NH_4OH 2 N en metanol). El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con diclorometano/metanol 96:4) para dar 8 mg del compuesto del título como una base libre. A una disolución de este material en diclorometano (1 mL) seco se añadió HCl (50 μL , 1 M en Et_2O). El disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et_2O para dar 8 mg del compuesto del título.

RMN (^1H , CD_3OD): δ ppm 1,12 (d, 6 H), 1,20-1,37 (m, 2 H), 1,96-2,16 (m, 2 H), 2,22-2,33 (m, 1 H), 2,70-2,83 (m, 1 H), 3,26-3,45 (m, 2 H), 3,47-3,60 (m, 1 H), 3,56-3,71 (m, 1 H), 3,77 (d, 1 H), 4,05 (d, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 4,43 (t, 1 H), 4,52 (t, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IA) o una de sus sales:



(IA)

en la que:

A está unido al grupo fenilo en la posición meta o en la posición para relativa al grupo ciclopropilo, y se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{SO}_2\text{NR}_5-$, $-\text{SO}_2\text{CR}_2\text{R}_3-$, $-\text{CR}_2\text{R}_3\text{SO}_2-$ y $-\text{NR}_5\text{SO}_2-$;

R_1 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} o alquilenos de C_{2-6} ;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

R_4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} o halo-alcoxi de C_{1-6} ;

R_5 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , o un fenilo opcionalmente sustituido por R_4 ; y

R_6 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} o halo-alcoxi de C_{1-6} .

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_4 es alquilo de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} o halógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que A es $-\text{SO}_2\text{NR}_5-$ en el que R_5 es hidrógeno, o A es $-\text{SO}_2\text{CR}_2\text{R}_3-$ en donde R_2 y R_3 son hidrógeno.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que A es $-\text{CR}_2\text{R}_3\text{SO}_2-$ en donde R_2 y R_3 son hidrógeno.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1R,5S ó 1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

4-(1-metiletil)-N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-(2-propen-1-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-{3-[(1S,5R/1R,5S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-N-metil-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

N-[4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-4-(1-metiletil)-bencenosulfonamida;

(1S,5R/1R,5S)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil}metil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-yodobencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-butilbencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-(1,1-dimetilpropil)-bencenosulfonamida;

N-{4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-4-[(trifluorometil)oxi]-bencenosulfonamida;

ES 2 320 699 T3

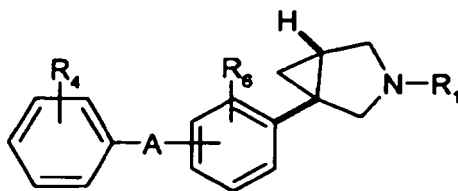
N-{4(1S,5R/1R,5S)-3-(3-fluoropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il}fenil}-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida;

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}sulfonyl)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

(1R,5S/1S,5R)-3-(3-fluoropropil)-1-[4-({[4-(1-metiletil)fenil]metil}sulfonyl)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

o una de sus sales.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula (IA)' o una de sus sales

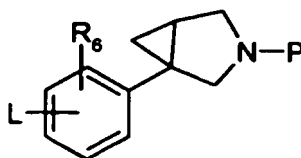


(IA)'

en la que R_4 , R_1 y A se definen en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (IA).

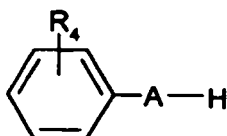
7. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, procedimiento que comprende:

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



(II)

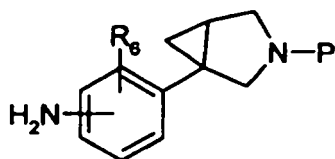
en la que P puede ser un grupo protector adecuado o un sustituyente R_1 como se definió para la fórmula (IA) y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

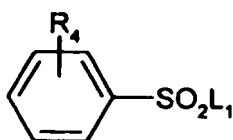
en la que R_4 y A son como se definieron para la fórmula (IA); o

- (b) para un compuesto de fórmula (Ia), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que A es $-\text{SO}_2\text{NH}-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

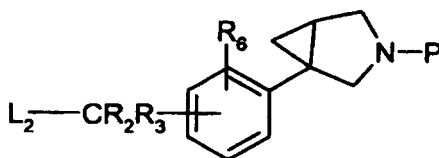
en la que P puede ser un grupo protector adecuado o un sustituyente R_1 como se definió para la fórmula (IA) y R_6 es como se definió para la fórmula (IA) con un compuesto de fórmula (V):



(V)

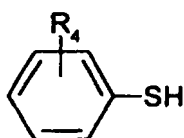
en la que R_4 es como se definió para la fórmula (IA) y L_1 es un grupo saliente; o

- (c) para un compuesto de fórmula (Ib), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que A es $-\text{SO}_2\text{CR}_2\text{R}_3-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

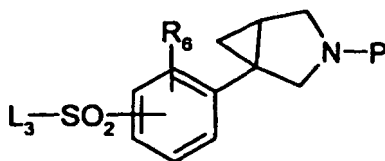
en la que P puede ser un grupo protector adecuado o un sustituyente R_1 como se definió para la fórmula (IA), R_2 , R_3 , y R_6 son como se definieron para la fórmula (IA) y L_2 es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VII) (etapa I):



(VII)

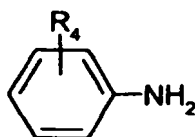
en la que R_4 es como se definió para la fórmula (IA), seguido por una etapa de oxidación del átomo de azufre (etapa II);

- (d) para un compuesto de fórmula (Ic), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que A es $-\text{NR}_5\text{SO}_2-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

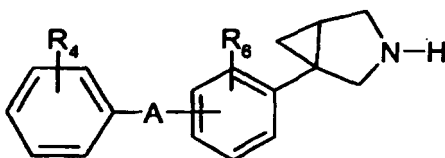
en la que P puede ser un grupo protector adecuado o un sustituyente R_1 como se definió para la fórmula (IA) y R_6 es como se definió para la fórmula (IA) y L_3 es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en la que R_4 es como se definió para la fórmula (IA);

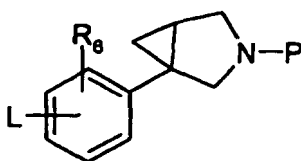
- (e) para un compuesto de fórmula (Id), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que R_1 no es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ie), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que R_1 es hidrógeno:



(Id)

con un compuesto de fórmula R_1L_4 , en la que R_1 es como se definió para la fórmula (IA) y L_4 es un grupo saliente;

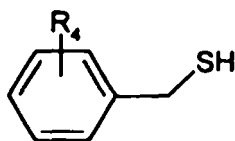
- (f) para un compuesto de fórmula (Ie), es decir un compuesto de fórmula (IA) en la que A es $-\text{CR}_2\text{R}_3\text{SO}_2-$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

ES 2 320 699 T3

como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (X) (etapa I):



(X)

en la que R_4 es como se definió para la fórmula (IA), seguido por una etapa de oxidación del átomo de azufre (etapa II);

y seguida y opcionalmente para el procedimiento (a), (b), (c), (d), (e) o (f):

- (i) separar cualquier grupo protector; y/o
- (ii) formar una sal; y/o
- (iii) convertir un compuesto de fórmula (IA) o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (IA) o una sal del mismo.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en terapia.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en el tratamiento de una dolencia en un mamífero para la cual es beneficiosa la modulación de los receptores D_3 de la dopamina.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en el tratamiento de un trastorno relacionado con sustancias, un trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia) o eyaculación precoz.

11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia en un mamífero para la cual es beneficiosa la modulación de los receptores D_3 de la dopamina.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que la dolencia es un trastorno relacionado con sustancias, un trastorno psicótico (por ejemplo, esquizofrenia) o eyaculación precoz.