



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 933**

51 Int. Cl.:
A61K 31/403 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777058 .6**

96 Fecha de presentación : **21.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1917013**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2008**

54 Título: **Uso de derivados de azabicyclo hexano.**

30 Prioridad: **22.08.2005 GB 0517193**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

73 Titular/es: **Glaxo Group Limited**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Hamprecht, Dieter;**
Heidbreder, Christian;
Melotto, Sergio;
Micheli, Fabrizio y
Yamada, Tadataka

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 361 933 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

USO DE DERIVADOS DE AZABICICLO HEXANO

5 La presente invención proporciona un nuevo uso de un antagonista D3 de fórmula (I), como se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 2005/08032, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como trastorno dismórfico corporal o hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz.

10

El DSM-IV expone dos indicios de compulsión. En primer lugar, la persona tiene comportamientos o actos mentales repetitivos que la persona se ve obligada a realizar en respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que deben aplicarse estrictamente. Los comportamientos repetitivos incluyen lavarse las manos, ordenar y comprobar, mientras que los actos mentales incluyen rezos, contar y repetir palabras en silencio. En segundo lugar, los comportamientos o actos mentales están enfocados a evitar algunos acontecimientos o situaciones espantosas; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados de forma real para lo que están destinados, ni para neutralizar o evitar, o son claramente excesivos.

15

Los individuos que cumplen con el criterio DSM-IV para TOC pueden puntuarse usando la Escala Obsesivo-Compulsivo de Yale-Brown (Y-BOCS). Y-BOCS puntúa en intervalos de 0 a 40. Generalmente, de 0 a 7 se considera un síndrome subclínico, 8-15 se considera leve, 16-23 se considera moderado, 24-31 se considera severo y 32-40 se considera extremadamente severo.

20

Un amplio intervalo de trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos parecen que se refieren a TOC y forman una familia de trastornos relacionados haciendo referencia a trastornos de espectro obsesivo-compulsivo (OC). Los trastornos de espectro obsesivo-compulsivo incluyen trastorno somatoforme incluyendo trastorno dismórfico corporal e hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis, autismo y trastornos del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette.

25

Los trastornos somatoformes incluyen trastorno dismórfico corporal (BDD) e hipercondriasis. El trastorno dismórfico corporal (BDD) es un preocupación con defecto imaginario en apariencia que causa angustia o alteración en el funcionamiento. Los individuos que sufren de BDD tienen preocupaciones similares a obsesiones TOC en las que tienen pensamientos intrusivos repetitivos, a menudo realizan comportamientos que consumen tiempo, son repetitivos y a veces ritualistas. La hipocondriasis es una preocupación con el miedo de tener, o la idea que de uno tiene, una enfermedad grave en base a la mala interpretación de signos o síntomas corporales. Las preocupaciones hipocondriacas se asemejan a obsesiones TOC en las que a menudo se experimentan como intrusivas y persistentes, y los individuos a menudo muestran comportamientos de comprobación repetitivos.

30

El DSM-IV define la anorexia nerviosa como un rechazo de mantener un peso corporal mínimamente normal; profundo miedo de ganar peso o volverse obeso a pesar de tener un peso más bajo de lo normal; perturbación significativa en la percepción de la forma del cuerpo o el tamaño; y, en mujeres, amenorrea. El DSM-IV define la bulimia nerviosa como episodios recurrentes de trastornos por atracón seguidos de comportamientos compensatorios inapropiados pretendidos para prevenir la ganancia de peso. BED se caracteriza por episodios recurrentes de trastornos por atracón en ausencia del uso regular de comportamientos compensatorios inapropiados. Existe cierta coincidencia entre la anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y BED. Sin embargo, los tres trastornos se caracterizan por una preocupación central por la comida y el peso corporal. Los individuos que padecen estos trastornos, a menudo realizan rituales específicos, y tienen una preocupación anormal por la comida y el peso.

40

45

Los individuos que padecen parafilias y adicciones sexuales no parafilicas (NPSA) experimentan sensaciones en aumento similares de tensión o excitación antes de cometer el acto, después placer, gratificación o alivio en el momento de cometer el acto.

50

El síndrome de Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico crónico caracterizado por tics motores y uno o más tics vocales que comienzan antes de la edad de 18 años. El DSM-IV define un tic como un movimiento motor o vocalización repentina, rápida, recurrente, arrítmica, estereotipada. Los pacientes con síndrome de Tourette pueden suprimir los tics durante periodos de tiempo variables, pero normalmente los experimentan como irresistible y los realizan. Los pacientes de Tourette muestran obsesiones que se asemejan a obsesiones TOC, por ejemplo, a menudo siente la necesidad de realizar tics hasta que ellos creen que está "perfecto".

55

El autismo se caracteriza por dificultades en las interacciones sociales, discursos y comunicación, y por un núcleo compulsivo. Los individuos con autismo a menudo muestran comportamientos compulsivos y repetitivos.

60

Por lo tanto, existe la necesidad de un agente terapéutico para el tratamiento de pacientes que padecen trastornos somatoformes como se han definido anteriormente.

65

La presente invención proporciona un nuevo uso de un antagonista D3 en la preparaciones de un medicamento para

el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como trastorno dismórfico corporal o hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz.

5 También se proporciona un antagonista D3 para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como trastorno dismórfico corporal o hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette; y en el tratamiento de eyaculación precoz.

10 En otro aspecto, esta invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme, tal como trastorno dismórfico corporal o hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette; o eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero que necesita del mismo una cantidad eficaz de un antagonista D3.

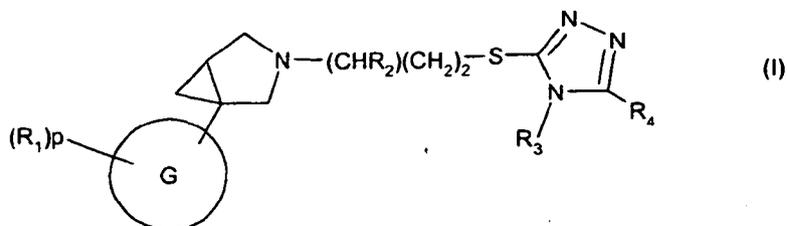
15 La presente invención proporciona un nuevo uso de un antagonista D3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como trastorno dismórfico corporal o hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette; y en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz.

20 También se proporciona un antagonista D3 para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como trastorno dismórfico corporal o hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette; y en el tratamiento de eyaculación precoz.

25 En otro aspecto, esta invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme, tal como trastorno dismórfico corporal o hipercondriasis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tratar la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero que necesita del mismo una cantidad eficaz de un antagonista D3.

"Tratamiento" incluye profilaxis, donde esto es apropiado para la afección o afecciones pertinentes.

35 En una realización, la presente invención proporciona un nuevo uso de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que:

- 40 G se selecciona entre un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;
 p es un número entero que varía de 0 a 5;
 R₁ se selecciona independientemente entre un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;
 R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 45 R₃ es alquilo C₁₋₄;
 R₄ es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de los dichos grupos está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄;
 50 R₅ es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y un grupo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄; y cuando R₁ es cloro y p es 1, dicho R₁ no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula; y cuando R₁ corresponde a R₅, p es 1;
 55 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y

adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette; y en el tratamiento de la eyaculación precoz en un mamífero.

5 Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente o la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) que se define en este documento o una sal del mismo.

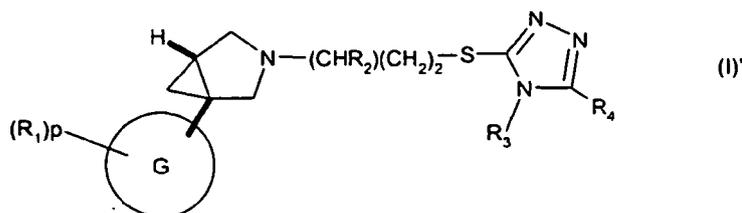
10 También se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y en el tratamiento de la eyaculación precoz.

15 En una realización, el trastorno somatoforme es trastorno por atracón.

"Tratamiento" incluye profilaxis, donde éste es apropiado para la afección o afecciones pertinentes.

20 Debido a la presencia de compuestos de ciclopropano condensado de fórmula (I) se cree que tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (ambos grupos unidos al sistema de anillos bicíclico están en la misma cara de este sistema de anillos bicíclico).

En otra realización de la presente invención, se proporciona un nuevo uso para los compuestos de fórmula (I)' y sales de los mismos que corresponden a los compuestos de fórmula (I) que tienen la disposición "cis", representada por el resaltado en **negrita** de los enlaces:



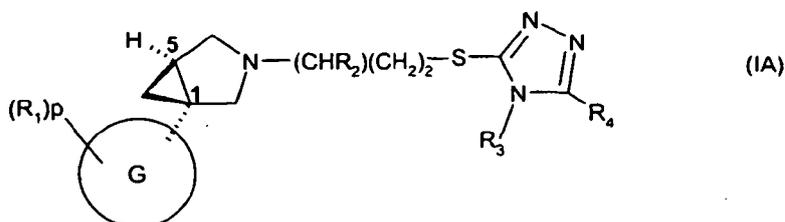
25 en la que G, p, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen como anteriormente para los compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.

30 Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente; y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I)' que se define en este documento o una sal del mismo.

35 También se proporciona un compuesto de fórmula (I)' o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme y la eyaculación precoz.

40 En una realización, el trastorno somatoforme es trastorno por atracón.

En una realización más de la presente invención, se proporciona un nuevo uso para los compuestos de fórmula (IA) que corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración (1S,5R) (o (1R,5R) cuando G es 2-piridilo);



45

en la que G, p, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen como anteriormente para los compuestos de fórmula (I)' o una sal de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, torticolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo
5 síndrome de Tourette y eyaculación precoz en un mamífero.

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IA) que se define en este
10 documento o una sal del mismo.

También se proporciona un compuesto de fórmula (IA) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

15 En una realización, el trastorno somatoforme es trastorno por atracón.

El contexto de la presente invención tiene por objeto que los isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración (1S,5R) o (1R,5R) de fórmula (IA) correspondan en una realización a al menos el 90% de e.e. En otra realización, los isómeros corresponden a al menos el 95% de e.e. En otra realización, los isómeros corresponden a
20 al menos el 99% de e.e.

En otra realización de la presente invención se proporciona un nuevo uso de los siguientes isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración (1R,5S):

25 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, Enantiómero 2;

5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, Enantiómero 1;

30 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-terc-Butilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, Enantiómero 1;

(1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;

(1R,5S)-1-(3-Clorofenil)-5-metil-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;

35 1-[5-[(1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona, Enantiómero 2;

2-Metil-5-[(1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, Enantiómero 2;

40 o una sal de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, torticolis y eyaculación precoz en un mamífero.

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de la lista que se ha citado
45 anteriormente o una sal del mismo.

También se proporciona un compuesto de la lista que se ha citado anteriormente o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

50

En una realización, el trastorno somatoforme es trastorno por atracón.

La expresión "grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, por ejemplo de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados entre O, N y S. Cuando el grupo contiene 2-4 heteroátomos, uno puede seleccionarse entre O, N y S y los heteroátomos restantes pueden ser N. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

60 El término "alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término "n-alquilo C₁₋₄" se refiere a los alquilos no ramificados como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupos alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada (o "alquiloxi") que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

5

El término "halógeno" y su abreviatura "halo" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando el término "halo" se usa antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo y otros grupos obtenidos a partir de grupos alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente; y el término "haloalcoxi C₁₋₄" se refiere a grupos tales como trifluorometoxi, bromoetoxi, trifluoropropoxi, y otros grupos obtenidos a partir de grupos alcoxi C₁₋₄ como se ha definido anteriormente.

10

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

15

20

25

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

30

35

40

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

Como 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 inorgánicos u orgánicos, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los precursores. Dichas sales deben tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúricos, y con ácidos orgánicos, tales como tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, múico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo ácidos bencenosulfónico y 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, meglumaina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión fisiológicamente no 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*.

45

50

55

60

En una realización, R₁ es halógeno, ciano, acetilo, trifluorometilo, trifluorometoxi.

En una realización, R₂ es hidrógeno. En otra realización R₂ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo).

En una realización, R_5 es un grupo seleccionado entre: isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halógeno, ciano, alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo), haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi C_{1-2} (por ejemplo, metoxi), alcanóilo C_{1-3} (por ejemplo, acetilo).

Adecuadamente, es bromo, fluoro, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, cloro, metoxi, terc-butilo, trifluorometilo.

Adecuadamente, R_5 es isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, $-CH_2-N$ -pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 2-tiazolilo.

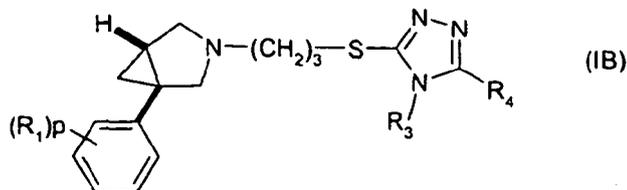
En una realización, p es 1 ó 2.

En otra realización p es 0.

En una realización, R_4 puede ser fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como quinolinilo (por ejemplo, 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-tetrahidro-2H-pirano), un piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinilo), un pirazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo), un pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-pirimidinilo), un piridazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-piridazinilo), un pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-metil-2-pirazinilo), un furanilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo), un tienilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-2-tienilo), un oxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo).

En una realización, R_3 es metilo.

En una realización, se proporciona un nuevo uso de un compuesto de fórmula (IB) o una sal del mismo, donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I):



en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, torticolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette y eyaculación precoz en un mamífero.

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IB) que se define en este documento o una sal del mismo.

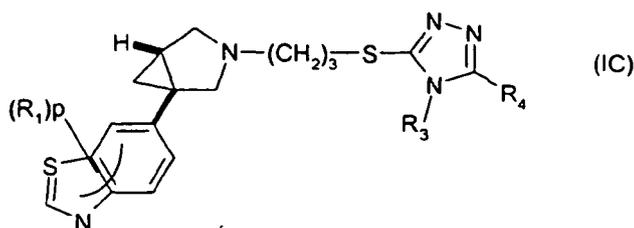
También se proporciona un compuesto de fórmula (IB) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

En la Fórmula (IB), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , alcanóilo C_{1-4} ; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula.

Los ejemplos de R_4 incluyen un fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como quinolinilo (por ejemplo, 2-metilquinolina, 8-

fluoro-2-metilquinolina), un piranilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-tetrahidro-2*H*-piranilo), un piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinilo), un pirazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-ilo), un pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-pirimidinilo), un piridazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-piridazinilo), un pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-metil-2-pirazinilo), un furanilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo), un tienilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-2-tienilo), un oxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il).

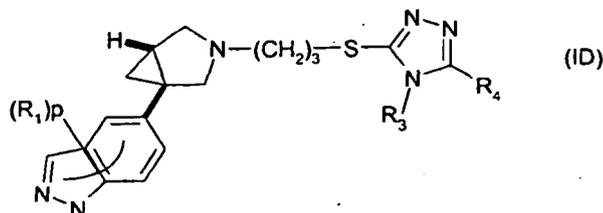
En otra realización, se proporciona un nuevo uso de un compuesto de fórmula (IC) o una sal del mismo, donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I):



- 15 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, torticolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette y eyaculación precoz en un mamífero.
- 20 Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IC) que se define en este documento o una sal del mismo.
- 25 También se proporciona un compuesto de fórmula (IC) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

En la Fórmula (IC), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , alcanóilo C_{1-4} ; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen los que se han definido previamente para los compuestos (IB).

- 35 En otra realización, se proporciona un nuevo uso de un compuesto de fórmula (ID) o una sal del mismo, donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I):



en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, torticolis y eyaculación precoz en un mamífero.

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (ID) que se define en este documento o una sal del mismo.

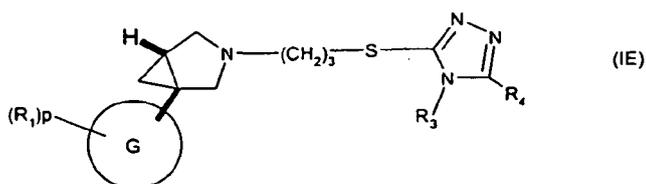
También se proporciona un compuesto de fórmula (ID) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

En la Fórmula (ID), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} ; y cuando R_1 es cloro y p es 1, tal R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula.

Los ejemplos de R_4 incluyen los que se han definido previamente para los compuestos (IB).

10

En otra realización, se proporciona un nuevo uso de un compuesto de fórmula (IE) o una sal del mismo, donde G es 2-piridilo o 3-piridilo y R_1 , p , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I):



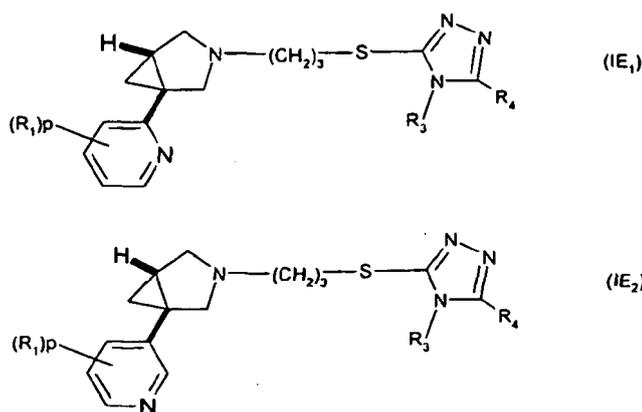
en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IE) que se define en este documento o una sal del mismo.

También se proporciona un compuesto de fórmula (IE) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme y la eyaculación precoz.

25

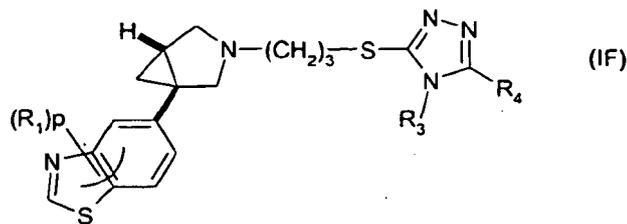
En la Fórmula (IE), en una realización, G corresponde a 2-piridilo (Compuestos (IE₁)) y en otra realización a 3-piridilo (Compuestos (IE₂)), como se ilustra a continuación:



En las Fórmulas (IE), (IE₁) y (IE₂), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , alcanilo C_{1-4} ; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula.

Los ejemplos de R_4 incluyen los que se han definido previamente para los compuestos (IB).

En otra realización, se proporciona un nuevo uso de un compuesto de fórmula (IF) o una sal del mismo, donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I):



en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.

5

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IF) que se define en este documento o una sal del mismo.

10

También se proporciona un compuesto de fórmula (IF) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

En la Fórmula (IF), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} ; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula.

15

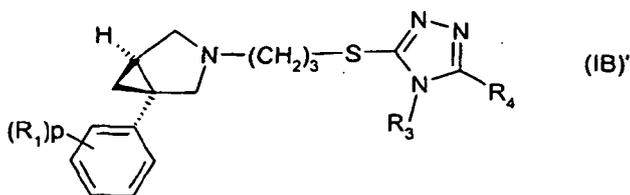
20 Los ejemplos de R_4 incluyen los que se han definido previamente para los compuestos (IB).

La realización adicional de la presente invención es el nuevo uso de compuestos de fórmula (IB)', (IC)', (ID)' e (IF)' que, respectivamente, corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (IB), (IC), (ID) y (IF) como se ha definido anteriormente enriquecidos en la configuración (1S,5R).

25

Los compuestos de fórmula (IE)' corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (IE) como se ha definido anteriormente, enriquecidos en la configuración (1R, 5R) o (1R,5S) dependiendo de la presencia de un anillo 2-piridina.

30 En una realización, se proporciona un nuevo uso del isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IB)' o una sal del mismo, donde R_1 , p, R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I):



en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.

35

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IB)' que se define en este documento o una sal del mismo.

40

También se proporciona un compuesto de fórmula (IB)' o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme y la eyaculación precoz.

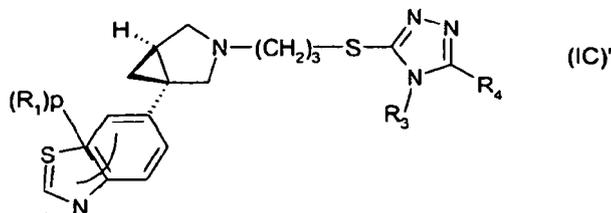
En la Fórmula (IB)', en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} ,

45

fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , alcanóilo C_{1-4} ; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula.

Los ejemplos de R_4 incluyen fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como quinolinilo (por ejemplo, 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-tetrahydro-2H-piranilo), un piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinilo), un pirazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo), un pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-pirimidinilo), un piridazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-piridazinilo), un pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-metil-2-pirazinilo), un furanilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo), un tienilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-2-tienilo), un oxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il).

En otra realización, se proporciona un nuevo uso de un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IC)' o una sal del mismo, donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I):



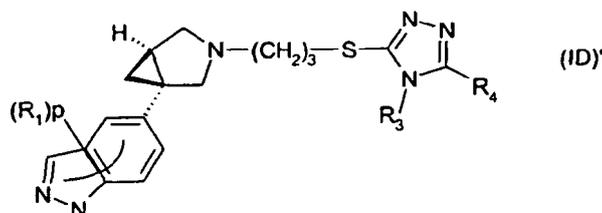
en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IC)' que se define en este documento o una sal del mismo.

También se proporciona un compuesto de fórmula (IC)' o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

En la Fórmula (IC)', en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , alcanóilo C_{1-4} ; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen los que se han definido previamente para los compuestos (IB)'.

En otra realización, se proporciona un nuevo uso de un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (ID)' o una sal del mismo, donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I):



en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.

45

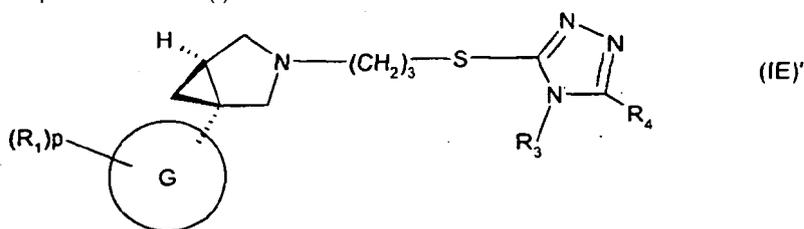
Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo,

un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (ID)' que se define en este documento o una sal del mismo.

También se proporciona un compuesto de fórmula (ID)' o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

En la Fórmula (ID)', en una realización, R₃ es metilo. R₄ puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄; y cuando R₁ es cloro y p es 1, dicho R₁ no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R₄ incluyen los que se han definido previamente para los compuestos (IB)'.

En otra realización, se proporciona un nuevo uso de un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) o la configuración (1R,5R) de fórmula (IE)' o una sal del mismo, donde G es 2-piridilo o 3-piridilo y R₁, p, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I):

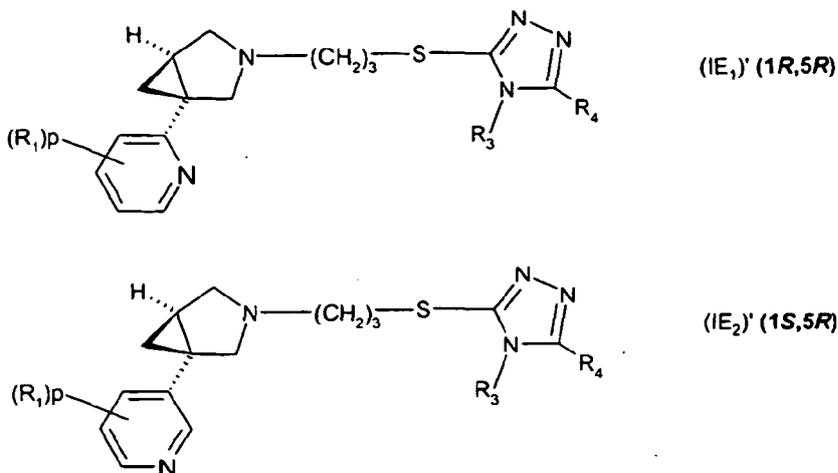


en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IE)' que se define en este documento o una sal del mismo.

También se proporciona un compuesto de fórmula (IE)' o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

En la Fórmula (IE)', en una realización, G corresponde a 2-piridilo (Compuestos (IE₁') y en otra realización a 3-piridilo (Compuestos (IE₂')), como se ilustra a continuación:



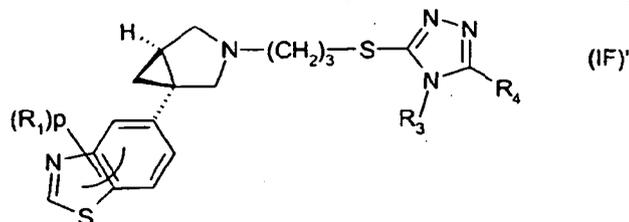
Después, la configuración cambiará dependiendo del tipo de anillo piridina, como se ha mencionado anteriormente.

En las Fórmulas (IE)', (IE₁') y (IE₂'), en una realización, R₃ es metilo. R₄ puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄; y cuando R₁ es cloro y p es 1, dicho R₁ no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R₄ incluyen los que se han definido previamente para los compuestos (IB).

5

En otra realización, se proporciona un nuevo uso de un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IF)' o una sal del mismo, donde R₁, p, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I):



10 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.

15 Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IF)' que se define en este documento o una sal del mismo.

20 También se proporciona un compuesto de fórmula (IF)' o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

25 En la Fórmula (IF)', en una realización, R₃ es metilo. R₄ puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄; y cuando R₁ es cloro y p es 1, dicho R₁ no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R₄ incluyen los que se han definido previamente para los compuestos (IB)'.

30 Algunos de los compuestos de la invención pueden usarse como sales de adición de ácidos con menos de un, o uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance el uso de todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Las sales también pueden prepararse a partir de otras sales del compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales.

35 Cuando se administran, las formulaciones usadas en la invención se aplican en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. Dichas preparaciones pueden contener típicamente sales, agentes tamponantes, conservantes, vehículos compatibles y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

40 En la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se administran en cantidades seguras y eficaces. Una cantidad eficaz se refiere a que la cantidad necesaria para retrasar la aparición de, detener por completo la aparición o progresión de, o diagnosticar la afección en particular que se está tratando. En general, una cantidad eficaz para tratar un trastorno de espectro obsesivo-compulsivo será aquella cantidad necesaria para inhibir los síntomas de un mamífero del trastorno de espectro obsesivo-compulsivo particular *in situ*. Cuando se administran a un sujeto, las cantidades eficaces dependerán, por supuesto, de la afección particular que se está tratando; la gravedad de la afección; los parámetros del paciente individual incluyendo edad, condición física, tamaño y peso; tratamiento concurrente; frecuencia de tratamiento; y el modo de administración. Estos factores son bien conocidos por los expertos en la materia y pueden abordarse con no más que la experimentación de rutina. Se prefiere generalmente usar una dosis mínima, es decir, la dosificación inferior segura que proporcione el alivio apropiado de los síntomas.

50 La dosificación puede ajustarse apropiadamente para conseguir los niveles de fármaco deseados, localmente o sistémicamente.

Están disponibles una diversidad de rutas de administración. El modo particular seleccionado dependerá por supuesto del fármaco seleccionado particular, la gravedad de la patología o patologías que se están tratando y la

dosificación necesaria para su eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, generalmente hablar, pueden practicarse usando cualquier modo que produzca niveles eficaces de los compuestos activos sin provocar efectos adversos clínicamente inaceptables. Dichos modos de administración incluyen vía oral, rectal, sublingual, tópica, nasal, transdérmica o parenteral. El término "parenteral" incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular o infusión.

5 Se prefieren las vías intravenosas.

Las composiciones pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitarias y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. En general, las composiciones se preparan uniéndose uniformemente e íntimamente los compuestos junto con un vehículo líquido, un vehículo sólido finalmente dividido o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto.

Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades separadas, tales como cápsulas, obleas, comprimidos o grageas, conteniendo cada una cantidad predeterminada del compuesto activo. Otras composiciones incluyen suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no acuosos, tales como un jarabe, un elixir o una emulsión.

Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación controlada, liberación retardada o liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar las administraciones repetidas de los compuestos activos de la invención, aumentando la comodidad para el sujeto y el especialista. Muchos tipos de sistemas de administración de liberación están disponibles y se conocen por los expertos en la materia.

En una realización, la presente invención proporciona un nuevo uso de un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el siguiente grupo que consiste en:

- 25 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, Enantiómero 1;
- 30 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, Enantiómero 2;
- 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]quinolina;
2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1S,5R)-1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]quinolina, Enantiómero 2;
- 35 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, Enantiómero 1;
- 40 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-terc-Butilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-terc-Butilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, Enantiómero 2;
- 45 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzotriol;
4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenol;
(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
(1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- 50 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-terc-Butilfenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
(1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
(1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- 55 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
(1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- 60 (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;

- (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 5 (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 10 1-[5-[[1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[5-[[1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona, Enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(4-Clorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 15 (1S,5R)-1-(4-Clorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(4-Fluorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 20 (1S,5R)-1-(4-Fluorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(3-Clorofenil)-5-metil-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5)-1-(3-Clorofenil)-5-metil-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- 25 (1S,5R/1R,5S)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- 30 (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 35 (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-((4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano.
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 40 5-[5-((3-[[1S,5R/1R,5S)-1-(4-Clorofenil)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 5-[5-((3-[[1S,5R/1R,5S)-1-(4-Clorofenil)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, Enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-((trifluorometil)oxi)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 45 (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-((trifluorometil)oxi)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1S,5R/7R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 50 (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-((trifluorometil)oxi)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-((trifluorometil)oxi)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- 55 (1S,5R)-3-(1-Metil-3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(1-Metil-3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Diastereoisómero 1;
- 60 (1S,5R)-3-(1-Metil-3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Diastereoisómero 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- 65

- 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
 5 (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 10 (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-[[5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 15 (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 20 (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 25 (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 2-Metil-6-{4-metil-5-[(3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
 8-Fluoro-2-metil-5-{4-metil-5-[(3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
 30 2-Metil-5-{4-metil-5-[(3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
 (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 35 (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 40 (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano;
 45 1-{4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona;
 5-{5-[(3-[(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabicciclo-[3.1.0]hex-3-il]propil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
 (1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexano Enantiómero 1;
 50 1-(2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil)etanona;
 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
 55 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 60 1-(2-Hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil)etanona;
 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona;
 65 1-{2-Hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;

- 1-[2-Hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]etanona;
 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(34[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
 5 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona Enantiómero 1;
 2-Metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
 2-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, Enantiómero 1;
 10 2-Metil-6-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
 1-Metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol;
 15 1-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol, Enantiómero 1;
 (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 20 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 25 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 30 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-3-((4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 35 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 40 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-3-((4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 45 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 50 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-3-((4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 55 5-[5-((3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol;
 3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 60 3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-(1R,5R)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
 3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 65

- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-([4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-([4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 5 (1S,5R/1R,5S)-3-(3-([4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-([4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-([5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 10 (1S,5R/1R,5S)-3-(3-([4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-([4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- 15 (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-([4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-(3-(3-([4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-([5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol;
- 20 (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-([4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 25 (1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- 30 (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 35 (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2-([4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-(3-([trifluorometil]oxil)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(2-Cloro-4-metilfenil)-3-(2-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 40 (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 45 (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 50 (1S,5R)-3-(3-([5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- y sales de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilica, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz en un mamífero.
- 55

Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre la lista de compuestos que se ha mostrado anteriormente o una sal de los mismos.

60

También se proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre la lista de compuestos que se ha citado anteriormente o un sal de los mismos para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme como se ha definido anteriormente y la eyaculación precoz.

En una realización más de la presente invención se proporciona un nuevo uso de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 (1R,5S/1S,5R)-3-(3-([4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-([4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- 10 (1S,5R)-3-(3-([4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-([4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-([5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 15 (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-tiazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R)-3-(3-([5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 20 (1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano Enantiómero 1;
 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-([4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
 3-(3-([4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-(1R,5R)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- 25 (1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
 (1S,5R)-3-(3-([5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 30 y sales de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette y la eyaculación precoz en un mamífero.
- 35 Por lo tanto, un aspecto adicional más de la invención proporciona un método para tratar un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis y eyaculación precoz, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre la lista de compuestos que se ha mencionado anteriormente y sales de los mismos.
- 40

También se proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre la lista de compuestos que se ha mencionado anteriormente, y sales de los mismos, para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis, autismo, un trastorno del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette y eyaculación precoz.

45

En un aspecto adicional, un trastorno somatoforme es trastorno por atracón.

- 50 Se pretende que la referencia a compuestos particulares en este documento se interprete refiriéndose a que también pueden emplearse las sales, solvatos y profármacos de los compuestos.

Ejemplos

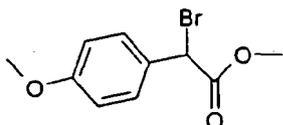
- 55 La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes. Las Preparaciones 1 a 5 se realizaron de forma análoga a la ruta sintética descrita en J. Med. Chem. 1981, 24, 481-490.

Todas las temperaturas se refieren a °C. Los espectros de infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los compuestos se analizaron por infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en un espectro de masas que funciona en el modo de ionización por electropulverización positiva (ES+). Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (¹H RMN) se registraron a 400 MHz, los desplazamientos químicos se indicaron en ppm campo abajo () a partir de Me₄Si, usado como patrón interno, y se asignaron como singletes (s), singletes anchos (s a), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuadrupletes (c) o multipletes (m).

60

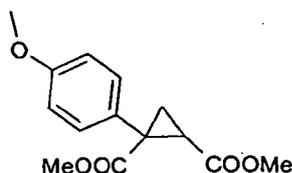
- Los espectros de dicroísmo vibracional circular experimentales (VCD) se midieron usando un espectrómetro ChiralIR™ VCD que funciona en el intervalo de frecuencia 2000-800 cm^{-1} . Los espectros se midieron a temperatura ambiente (23 °C) usando una celda de transmisión cerrada herméticamente con ventanas de fluoruro de bario y una longitud de trayectoria de 100 micrómetros. (Los tiempos de exploración variaron de 60 a 120 minutos por isómero). Las soluciones de muestras se prepararon típicamente disolviendo 10 miligramos de cada uno de los enantiómeros en 100 microlitros de deuterio-cloroformo (CDCl_3). Para las asignaciones iniciales, los espectros de VCD e IR no polarizado se calcularon usando el paquete de software 1 Gaussian 98.
- 10 Las rotaciones ópticas se midieron usando un polarímetro (Modelo Perkin Elmer 241) que funciona a 589 nm (Fuente de sodio). Las mediciones se fabricaron usando un 1 decímetro microcelular termostatzado a 23 °C. Las concentraciones eran típicamente 10 mg/ml ($c = 0,01$). Para las asignaciones iniciales OR, se usó el Programa Dalton Quantum Chemistry.
- 15 La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). En el texto se usaron las siguientes abreviaturas: NBS = N-bromosuccinimida, Vitride = "Red-Al[®]", HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, EtOAc = acetato de etilo, Et_2O = éter dietílico, DMF = N,N'-dimetilformamida, MeOH = metanol, TFA = ácido trifluoroacético, tetrahidrofurano = tetrahidrofurano, IPA = isopropanol, TEA = trietilamina, DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida, SCX = intercambiador de cationes fuerte, Tlc se refiere a cromatografía de capa fina sobre placas de sílice, y se secó se refiere a una solución secada sobre sulfato sódico anhidro, t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente, Tr = tiempo de retención, DMSO = dimetilsulfóxido.

Preparación 1: Bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo



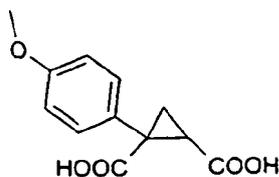
- 25 A una mezcla de 4-metoxifenilacetato de metilo (20 g, 0,11 mol) y NBS (0,11 mol) en CCl_4 (0,2 l) se le añadieron 3 gotas de HBr al 48% y esta mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La solución enfriada se filtró a través de una capa de gel de sílice y el filtrado se evaporó al vacío para dar 29 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.
- 30 RMN (^1H , CDCl_3): 7,3 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,1 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (s, 3H).

Preparación 2: 1-(4-Metoxifenil)-1,2-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo



- 35 A una suspensión agitada de de NaH (4,4 g, 60% en aceite mineral) en Et_2O anhidro (0,3 l) se le añadió metanol (10,3 ml) seguido de una solución de bromo éster obtenida en la Prep. 1. bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo (29 g) en acrilato de metilo (19,8 ml) (para ejemplos que parten de un derivado de fenilacetato de etilo se usaron etanol y acrilato de etilo, respectivamente) y metanol (3 ml) a 0 °C durante 30 min. La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h y después se descompuso NaH sin reaccionar con 3 ml de metanol. Se añadió agua (75 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 31,5 g del compuesto del título en forma de un aceite, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.
- 40 RMN (^1H , CDCl_3): 7,3 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,18 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,46 (dd, 1H). MS (m/z): 265,4 $[\text{MH}]^+$.
- 45

Preparación 3: Ácido 1-(4-metoxifenil)-1,2-ciclopropanodicarboxílico

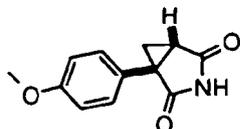


Una mezcla de diéster obtenida en la Prep. 2 (31,5 g) y KOH (13,5 g) en 1:1 de EtOH:H₂O (240 ml) se calentó a reflujo durante 6 h y después se concentró a la mitad del volumen original. La solución acuosa se extrajo con Et₂O, se enfrió en hielo y después se hizo ácida con 25 ml de HCl 12 N. El producto cristalino de color blanco se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 12,8 del compuesto del título (rendimiento global a partir de bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo: 50%).

RMN (¹H, DMSO): 12,5 (s a, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,7 (s, 3H), 2,0 (dd, 1H), 1,85 (dd, 1H), 1:38 (dd, 1H). MS (m/z): 235,0 [M-H]⁺

10

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

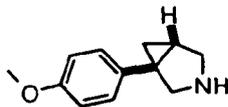


Una mezcla de 12,8 g del diácido obtenido en la Preparación 3 y 6,5 g de urea en 300 ml de m-xileno se calentó a reflujo durante 8 h y después se concentró a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:ciclohexano = de 1 (?):10 a 4:6) para dar 5,5 g del compuesto del título (r = 46%).

15

MS (m/z): 218,1 [MH]⁺.

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



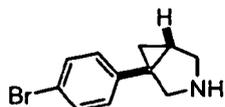
20

A una suspensión agitada de 5,5 g de la imida obtenida en la Preparación 4 en 170 ml de tolueno se le añadieron lentamente 45 ml de Vitride (3,4 M en tolueno) en una atmósfera de N₂. Esta solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. A la solución enfriada se le añadió cuidadosamente NaOH acuoso (10 M, 40 ml) y la capa orgánica se lavó con dos porciones de agua y se secó sobre Na₂SO₄. Esta solución se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar 4,8 g del compuesto del título (r = 100%).

25

RMN (¹H, CDCl₃): 7,10 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,35-2,98 (m, 4H), 2,58 (dd, 1H), 0,87 (dd, 1H), 0,78 (dd, 1H), no se observó NH. MS (m/z): 190,1 [MH]⁺

Preparación 6: (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

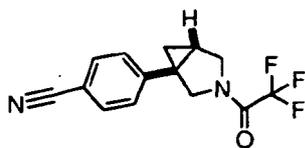


A 20 ml de BH₃-tetrahidrofurano 1 M, agitado a 0 °C en una atmósfera de N₂, se le añadió lentamente una solución de 1,32 g (5 mmol) de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, preparada de forma análoga a la Preparación 4, en 20 ml de tetrahidrofurano seco. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó en un baño de vapor durante 1 h. Después, la solución se enfrió en un baño de hielo, se añadieron cuidadosamente 2,5 ml de HCl 6 M y el disolvente se retiró al vacío. El material residual se combinó con 12,5 ml de NaOH 5 M y la mezcla se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró para dar 1,19 g del compuesto del título (r = 100%).

35

40 RMN (¹H, CDCl₃): 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), no se observó NH. MS (m/z): 238,1 [MH]⁺. 1Br.

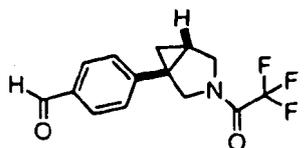
Preparación 7: (1R,5S/1S,5R)-4-[3-(Trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo



Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,21 ml) a una solución de 4-[3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzotrile (280 mg, preparado de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 5) y trietilamina (0,25 ml) en diclorometano (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h, después se lavó con NaHCO₃ saturado, la capa orgánica se secó y se evaporó para dar 269 mg del compuesto del título.

MS (m/z): 281,2 [MH]⁺.

Preparación 8: (1R,5S/1S,5R)-4-[3-(Trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído



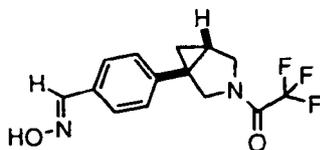
10

Una mezcla de 4-[3-(trifluoroacetyl)-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzotrile (283 mg), aleación Ni-Al (450 mg), ácido fórmico (3,9 ml) y agua (1,1 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar 195 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

15

MS (m/z): 284,2 [MH]⁺.

Preparación 9: (1R,5S/1S,5R)-4-[3-(Trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído oxima



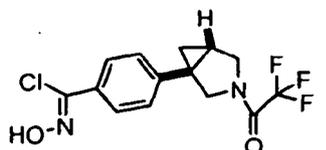
20

A una solución de 4-[3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído (195 mg) en 5 ml de piridina se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (57,5 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso al 10% y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar 225 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

25

MS (m/z): 299,2 [MH]⁺.

Preparación 10: Cloruro de (1R,5S/1S,5R)-4-[3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-N-hidroxibencenocarboximidoilo

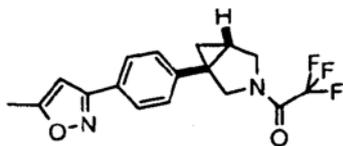


30

A una solución de 4-[3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído oxima (0,69 mmol) en 3,5 ml de dimetilformamida se le añadió en porciones N-clorosuccinimida (97 mg) a 0 °C. Después de agitar durante 1,5 h a 40 °C el disolvente se evaporó. El producto en bruto se disolvió en éter dietílico/diclorometano (4/1), la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 243 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

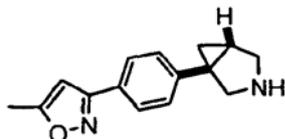
35

Preparación 11: (1R,5S,1S,5R)-1-[4-(5-Metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



A una solución de cloruro de 4-[3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-*N*-hidroxibencenocarboximidoilo (0,69 mmol) en 6 ml de cloroformo se le añadieron trietilamina (0,24 ml) y 2-cloropropeno (0,29 ml) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y los productos volátiles se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (AcOEt:ciclohexano = de 1:10 a 4:6) para dar 180 mg del compuesto del título. MS (m/z): 337,2 [MH]⁺.

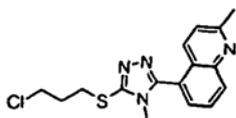
Preparación 12: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(5-Metil-3-isoxazolil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



10 Una mezcla de 1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,54 mmol) y K₂CO₃ (296 mg) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 4 h a 50 °C. El disolvente se evaporó al vacío, el producto se trató con 1/1 de diclorometano/isopropanol y se filtró. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y los productos volátiles se evaporaron al vacío para dar 105 mg del compuesto del título (r = 81%).

15 MS (m/z): 241,2 [MH]⁺.

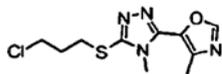
Preparación 13: 5-{5-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina



A 4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-iona (3,6 g, preparada de forma análoga al método descrito en el documento WO200240471) en etanol (60 ml) que contenía 1-bromo-3-cloropropano (2,0 ml) se le añadió cuidadosamente con agitación hidruro sódico (0,60 g, 60% en petróleo). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 min. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gradiente EtOAc-acetona). El material obtenido de este modo se precipitó en EtOAc caliente (20 ml) añadiendo éter de petróleo (40-60, 50 ml), se enfrió y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (2,1 g).

RMN (¹H, CDCl₃): 8,18 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,37 (m, 2H).

30 Preparación 14: 3-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol



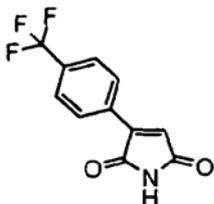
Se maduró 2-cloroacetoacetato de etilo (1 en peso; 1 equiv., 1000 g) con formamida (0,68 vol.; aprox. 2,8 equiv.) y la solución resultante se calentó a 120 °C. Después de 5 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó madurar en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se trató con NaOH (3 M, 6 vol. reacción moderadamente exotérmica) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (6 vol.) y las fases se dejaron separar. La capa orgánica se descartó mientras la acuosa se acidificó con HCl acuoso conc. (32%) a pH 2 (aprox. 2,0 vol.). Comenzó a formarse un precipitado. La suspensión se trató con AcOEt (8 vol.) y se agitó vigorosamente hasta que la masa entera del precipitado se disolvió. La fase acuosa se extrajo dos veces adicionalmente con AcOEt (6 vol. cada vez) y las capas orgánicas combinadas se destilaron para dar un bajo volumen (de nuevo se observó una suspensión a bajo volumen). Se añadió AcOEt recién preparado (8 vol.) y la mezcla se evaporó a sequedad. El sólido recogido se puso en la estufa a 40 °C durante una noche a presión reducida para dar ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico (498 g, 64,5%).

Este material (498 g, 1 en peso) se disolvió en tetrahidrofurano seco (5 vol.), en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones DCC (1,62 en peso, 1 equiv.) seguido de HOBt (1,07 en peso, 1 equiv.). La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 30 min. Después, se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (0,83 en peso, 1 equiv.) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h a 25 °C. La mezcla se filtró y la torta se lavó con tetrahidrofurano recién preparado (1 vol.) y se secó sobre el filtro durante unas pocas horas. La torta se suspendió en NaOH acuoso 1 M (13 vol.) y se calentó a 70 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 25 °C y un sólido se retiró por filtración. La torta se lavó con NaOH acuoso 1 M (10 vol.). Las aguas madres combinadas se enfriaron a 0 °C y se acidificaron a aprox. pH 5 con HCl (acuoso, al 16%; NOTA: se mantuvo la temperatura mientras se añadía HCl por debajo de +10 °C). El producto suspendido se aisló por filtración lavándolo con agua (2 x 3 vol.). La torta se secó a 40 °C durante 18 h a alto vacío para obtener 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (respectivamente una forma tautomérica de la misma; 290 g, 37%).

Se añadió NaOEt (solución al 21% en EtOH, 2,08 vol. 1,1 equiv.) a EtOH (20 vol.) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en una porción 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (respectivamente una forma tautomérica de la misma; 290 g, 1 en peso) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. Después, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0,54 vol. 1,1 equiv.), la solución se agitó a 40 °C durante 24 h y después se enfrió a 25 °C. Después de la filtración, se añadió agua (20 vol.) y la fase etanólica se retiró por destilación al vacío (temperatura interna ~40 °C). La mezcla se extrajo con EtOAc (41 vol.). La capa acuosa se retiró y la fase orgánica se evaporó a sequedad. Se añadió diclorometano (4 vol.). La solución orgánica se purificó a través de una columna corta de gel de sílice (18 en peso de sílice), eluyendo con EtOAc (200 vol.) para dar el compuesto del título en forma de una espuma sólida (267,64 g, 66%).

RMN (¹H, CDCl₃): 7,90 (s, 1H), 3,70 (s, 5H), 3,40 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (m, 2H).

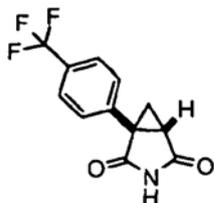
Preparación 15: 3-[4-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona



Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico (37%, 285 ml) y agua (190 ml) a 4-(trifluorometil)anilina (150 g, 116 ml) a temperatura ambiente con agitación vigorosa y el precipitado formado se dejó en agitación durante 30 minutos más. La temperatura se redujo a 0 °C y a la suspensión agitada se le añadió gota a gota nitrato sódico (70,6 g) en 180 ml de agua. Al final de la diazotización, se obtuvo una solución transparente de color amarillo. Se añadió gota a gota maleimida (180 g) en acetona (1,1 l) a 0 °C y después el pH de la solución se ajustó a 3-3,5 añadiendo acetato sódico. A la mezcla agitada vigorosamente cloruro de cobre (II) (18,8 g). Después de unos pocos minutos comenzó a desarrollarse gas (espumación visible). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h y durante una noche a temperatura ambiente.

La acetona se retiró al vacío, el residuo se filtró y se secó durante una noche al vacío para dar el compuesto del título (155 g) en forma de un sólido de color pardo claro (r = 63%). MS (m/z): 242,2 [MH]⁺.

Preparación 16: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona



Se añadió hidróxido sódico molido (40 g) en porciones pequeñas a una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (219 g) en DMSO (anhidro, 2 l). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h.

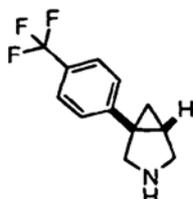
Después, se añadió gota a gota 3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (Preparación 15, 120 g) disuelta en DMSO (anhidro, 0,5 l) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, la temperatura se redujo a 0 °C y se añadió lentamente NH₄Cl (solución acuosa saturada, 2 l) seguido de Et₂O (1 l). Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo repetidamente con Et₂O (3 x 1 l).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 11) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un sólido de color pardo claro que se suspendió en 1 l de diclorometano y 1 l de ciclohexano. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se filtró para dar el compuesto del título (116 g) en forma de un sólido de color blanco (r = 71%).

5

MS (m/z): 256,1 [MH]⁺.

Preparación 17: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



10 Se cargó borano (1 M en tetrahidrofurano, 1,4 l) en un reactor de 5 l en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Preparación 16, 101 g) disuelta en tetrahidrofurano (anhidro, 1 l) con agitación vigorosa por lo que la temperatura se mantuvo constante por debajo de 5 °C y el desprendimiento de gas se controló. Al final de la adición, la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche.

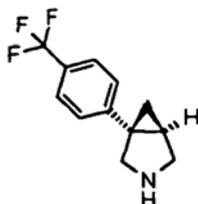
15

Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente metanol (200 ml) seguido de ácido clorhídrico (solución 6 M, 0,8 l) controlando el desprendimiento de gas, después se retiró tetrahidrofurano al vacío, el residuo se enfrió a 0 °C y se añadió hidróxido sódico (solución 5 M) hasta que se alcanzó un pH 9-10. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 1 l). La retirada del disolvente al vacío dio el compuesto del título (140 g) en forma de un aceite incoloro.

20

MS (m/z): 228,1 [MH]⁺.

Preparación 18: (1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



25

Se añadió en porciones (S)-(+)-ácido mandélico (94 g) a una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 17, 140 g) en 1,4 l de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se formó un precipitado de color blanco. Después, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó al vacío. Este material se recrystalizó 4 veces en tetrahidrofurano (10 volúmenes) para dar 32,5 g de un sólido de color blanco. Después, este material se suspendió en hidróxido sódico (solución 1 M, 400 ml) y Et₂O (400 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que se completó la disolución. Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con Et₂O (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico (solución 1 M, 3 x 200 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente al vacío dio el compuesto del título (19 g) en forma de un sólido de color blanco (r = 37%).

30

35

La configuración absoluta de los isómeros ópticos se asignó usando análisis de VCD (dicroísmo vibracional circular) y OR (rotación óptica) comparativos.

40

La configuración del compuesto del título se asignó comparando su espectro VCD experimental y observó la rotación específica para los datos observados para (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 48) como la muestra de referencia. La asignación de la configuración absoluta del compuesto del título se confirmó por una única estructura de rayos X obtenida a partir de un cristal de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, (S)-(+)-sal del ácido mandélico. Tanto los análisis en base a la configuración conocida del (S)-(+)-ácido mandélico como en base de los efectos de dispersión anómalos confirmaron la asignación del compuesto del título como (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

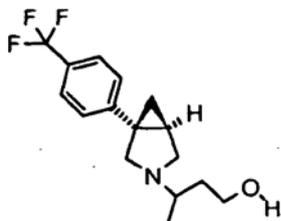
45

RMN (^1H , CDCl_3): 7,51 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,0-3,1 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,8-1,0 (m, 2H), no se observó NH. MS (m/z): 228,1 $[\text{MH}]^+$.

5 Cromatografía analítica

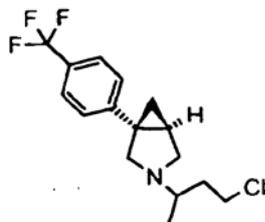
Columna: chiralcel OD 10 m, 250 x 4,6 mm
 Fase móvil: A: n-Hexano; B: Isopropanol + Isopropil amina al 0,1%
 Gradiente: isocrático al 2% de B
 Caudal: 1 ml/min
 Intervalo de longitud de onda: 200-400 nm
 UV:
 Tiempo de análisis: 25 min
 Tiempo de ret. (min) % a/a
 16,5 0,4 (1R,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
 21,7 99,6 compuesto del título
 Rotación Óptica Específica: $[\alpha]_D = -10^\circ$ (CDCl_3 , T = 20 °C, c = 0,004 g/0,8 ml).

Preparación 19: 3-((1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1-butanol



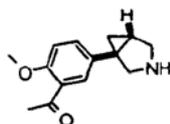
- 10 A una suspensión de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 18, 100 mg) en tetrahidrofurano (1,1 ml) se le añadieron 4-hidroxi-2-butanona (0,66 mmol), ácido acético (0,66 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la adición de NaOH (1 M), el disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4 . Esta solución se concentró al vacío para dar 130 mg del compuesto del título que se usó sin
 15 purificación adicional. MS (m/z): 300 $[\text{MH}]^+$

Preparación 20: (1S,5R)-3-(3-Cloro-1-metilpropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- A una solución de 3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)-1-butanol (Preparación 19, 130 mg)
 20 en cloroformo (4 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de la adición de NaOH (1 M), se añadió diclorometano y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:ciclohexano = 5:95) para dar 106 mg del compuesto del título.
 25 MS (m/z): 318 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 21: 1-[5-((1R,5S)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-2-(metiloxi)fenil]etano

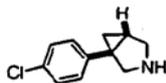


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 32 mg a partir de 1-[4-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (94 mg) como se ha descrito para la preparación 34.

MS (m/z): 232 [MH]⁺. HPLC: condición 1, Tr = 3,393 min.

5

Preparación 22: (1S,5R,1R,5S)-1-(4-Clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

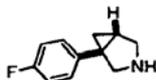


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 230 mg a partir de 4-clorofenilacetato de metilo disponible en el mercado (1 g, 5,5 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 6.

10

MS (m/z): 194 [MH]⁺.

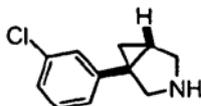
Preparación 23: (1S,5R/1R,5S)-1-(4-Fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 160 mg a partir de 4-fluorofenilacetato de metilo disponible en el mercado (1 g, 6 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 6.

MS (m/z): 178 [MH]⁺.

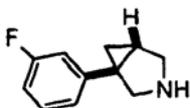
20 Preparación 24: (1S,5R/1R,5S)-1-(3-Clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1,25 g a partir de 3-clorofenilacetato de metilo disponible en el mercado (5 g, 27 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 5.

25 MS (m/z): 194 [MH]⁺. HPLC: condición 1, Tr = 3,469 min.

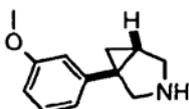
Preparación 25: (1S,5R,1R,5S)-1-(3-Fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1,97 g a partir de 3-fluorofenilacetato de metilo disponible en el mercado (5 g, 29,7 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 5.

MS (m/z): 178 [MH]⁺.

Preparación 26: (1S,5R/1R,5S)-1-[3-(Metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

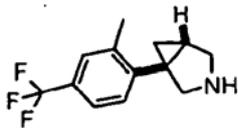


35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1,2 g a partir de 3-metoxifenilacetato de metilo disponible en el mercado (5 g, 27,7 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 5.

MS (m/z): 190 [MH]⁺. HPLC: condición 1, Tr = 3,219 min.

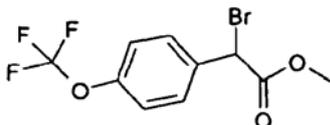
40

Preparación 27: (1S,5R/1R,5S)-1-[2-Metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 71 mg a partir de 2-metil-4-(trifluorometil)anilina disponible en el mercado (1 g, 5,7 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 15, 16, 17.

5

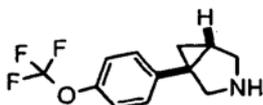
MS (m/z): 242 [MH]⁺.

Preparación 28: Bromo{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}acetato de metilo

- 10 A una solución de ácido 4-trifluorometoxifenilacético (5 g, 23 mmol) en tetracloruro de carbono se le añadieron cloruro de oxalilo (25 mmol) y dos gotas de DMF a 0 °C. Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron NBS (25 mmol) y unas pocas gotas de HBr al 48% y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La solución se dejó enfriar, se añadió MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la filtración a través de una capa de gel de sílice, el filtrado se evaporó al vacío para dar 7,2 g del
- 15 compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

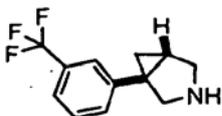
MS (m/z): 314 [MH]⁺.

- 20 **Preparación 29: (1S,5R/1R,5S)-1-{4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



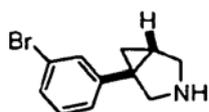
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1,2 g a partir de 3-trifluorometoxifenilacetato de metilo (Preparación M, 23 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 2, 3, 4, 5.

- 25 MS (m/z): 244 [MH]⁺. HPLC: condición 1, Tr = 3,942 min.

Preparación 30: (1S,5R/1R,5S)-1-[3-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1,5 g a partir de ácido 3-trifluorometilfenilacético disponible en el mercado (5 g, 24,5 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 28, 2, 3, 4, 5.

MS (m/z): 228 [MH]⁺. HPLC: condición 1, Tr = 3,665 min.

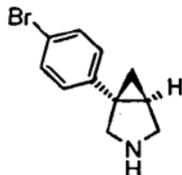
Preparación 31: (1R,5S/1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1,6 g a partir de ácido 3-bromofenilacético disponible en el mercado (5 g, 23,2 mmol), siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 28, 2, 3, 4, 6.

MS (m/z): 239 [MH]⁺. HPLC: condición 1, Tr = 3,528 min.

Preparación 32: (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



5

Se añadió en porciones (S)(+)-ácido acetyl mandélico (3,22 g) a una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-bromofenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 6, 3,96 g) en 80 ml de IPA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se formó un precipitado de color blanco. Después, la mezcla se calentó hasta la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó al vacío. Este material se recrystalizó 4 veces en IPA (10 volúmenes) para dar 2,3 g de un sólido de color blanco.

10

Después, este material se suspendió en hidróxido sódico (solución acuosa 1 M, 400 ml) y Et₂O (400 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta la disolución completa. Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con Et₂O (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico (solución 1 M, 3 x 200 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente al vacío dio el compuesto del título (1,24 g) en forma de un sólido de color blanco.

15

La configuración absoluta de los isómeros ópticos se asignó como se ha descrito para la Preparación 18.

20

La asignación de la configuración absoluta del compuesto del título se confirmó por una única estructura cristalina de rayos X obtenida a partir de un cristal de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, (S)-(+)-O-sal del ácido acetyl mandélico. Tanto los análisis en base a la configuración conocida del (S)(+)-ácido acetyl mandélico como en base a los efectos anómalos confirmaron la asignación del compuesto del título como (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

25

RMN (¹H, CDCl₃): 7,43 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,25 (d, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (d, 1H), 1,71 (m, 1H), 0,95 (dd, 1H), 0,89 (t, 1H), no se observó NH.

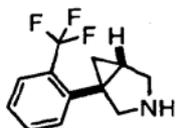
30

MS (m/z): 239 [MH]⁺

Cromatografía analítica

Columna: chiralcel OD 5 m, 250 x 4,6 mm
 Fase móvil: A: n-Hexano; B: Isopropanol + Isopropil amina al 0,1%
 Gradiente: isocrático al 2% de B
 Caudal: 1 ml/min
 Intervalo de longitud de onda: 200-400 nm
 Tiempo de análisis: 25 min
 Tiempo de Ret.: 22,3 min, pureza >99% a/a
 Rotación Óptica Específica: [α]_D = - 86° (CDCl₃, T = 20 °C, c = 0,0053 g/0,8 ml).

Preparación 33: (1R,5S/1S,5R)-1-[2-(Trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

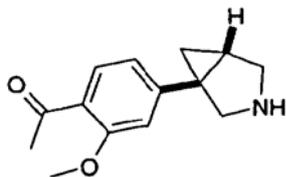


35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 mg a partir de [2-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo disponible en el mercado (944 mg) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 1, 2, 3, 4 y 5.

MS (m/z): 228 [MH]⁺

40

Preparación 34: 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona

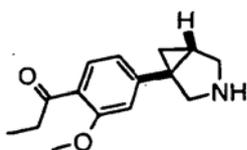
A una mezcla de AlCl_3 (2 equiv.) en 1,2-dicloroetano (anhidro, 9 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (1,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y se añadió una solución de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,1 g, obtenido de forma análoga al método que se ha descrito en la preparación 7 a partir de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano) en 1,2-dicloroetano (anhidro, 9 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadió HCl (1 M, 4 ml) seguido de agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (6:4 de ciclohexanos:EtOAc) para dar 593 mg en forma de un líquido incoloro de la amina protegida. Se disolvieron 143 mg de la amina protegida en MeOH:H₂O (3 ml:3 ml) y se añadió K_2CO_3 (4 equiv.) en agitación a la mezcla a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 mg).

15

MS (m/z): 232 [MH]⁺.HPLC: condiciones 1Analítica

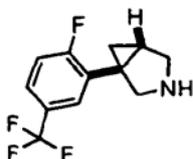
Columna:	Supelcosil ABZ + Plus 33 x 4,6 mm, 3 m
Fase móvil:	A: H ₂ O + HCOOH al 0,1%, B: CH ₃ CN
Gradiente:	0% (B) durante 1 min, del 0% (B) al 95% (B) en 5 min, 95% (B) durante 2 min
Caudal:	1 ml/min
Longitud de onda UV:	285 nm, anchura de banda 130 nm
Intervalo de masas:	100-1000 amu
Ionización:	ES+
T _r	2,971 min

20

Preparación 35: 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona

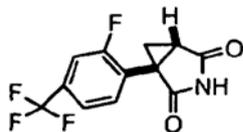
El compuesto del título se preparó usando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de acetilo, con un rendimiento de 106 mg a partir de 147 mg de la amina protegida obtenida en 705 mg a partir de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,07 g) como se ha descrito para la preparación 34.

25

MS (m/z): 246 [MH]⁺HPLC: condiciones 130 T_r 3,249 min**Preparación 36: 1 (1R,5S/1S,5R)-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 112 mg a partir de 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (1,09 g) siguiendo los procedimientos indicados para las preparaciones 37 y 6. RMN (^1H , CDCl_3): 7,45 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 0,95 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), no se observó NH. MS (m/z): 246 $[\text{MH}]^+$

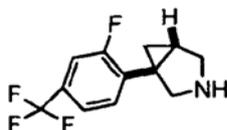
5 **Preparación 37: 1(1R,5S/1S,5R)-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona**



- A una suspensión de maleimida (1,7 equiv.), CuCl_2 anhidro (1,2 equiv.) y nitrito de terc-butilo (1,5 equiv.) en CH_3CN (35 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (16,3 g) en CH_3CN (6,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió HCl (10%, acuoso, 196 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Mediante el análisis por RMN de la mezcla en bruto dio como resultado una mezcla 1:4 del aducto de cloruro de maleimida hidrógeno arilado (componente A) y maleimida sin reaccionar (componente B).
- 15 Se añadió una solución de DMSO (140 ml) de este producto en bruto a una solución preformada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 equiv. con respecto al componente A más 2 equiv. con respecto al componente B) en DMSO anhidro (412 ml) al que se le había añadido en porciones NaH (3 equiv. con respecto al componente A más 2 equiv. con respecto al componente B). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió AcOH (2 equiv.) seguido de agua. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O y después con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se trituró con agua y después con ciclohexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (5,98 g).

25 RMN (^1H , CDCl_3): 7,55-7,3 (m, 3H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), no se observó NH. MS (m/z): 274 $[\text{MH}]^+$.

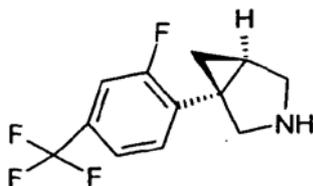
Preparación 38 (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 30 A una solución de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (2,6 g) en tetrahidrofurano anhidro (56 ml), BH_3 en tetrahidrofurano (1 M, 4 equiv.) se le añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 h, se enfrió a TA y se añadió MeOH hasta que el desprendimiento de gas cesó. El disolvente se retiró al vacío, se añadieron MeOH (200 ml) y ácido p-toluenosulfónico (3 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de K_2CO_3 (1,7 equiv.). La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de ácido incoloro (2,1 g).

40 RMN (^1H , CDCl_3): 7,2-7,4 (m, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 0,8 (m, 2H), no se observó NH. MS (m/z): 246 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 39: (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 45 Se añadió en porciones (1R)-(-)-ácido 10-canforsulfónico (4,19 g) a una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (4,4 g) en CH_3CN (44 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min hasta que se formó un precipitado de color blanco. Después, la mezcla se

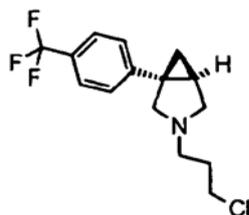
calentó hasta la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó al vacío. Este material se recristalizó 2 veces en CH₃CN (25 ml por g sólido) para dar 1,57 g de un sólido de color blanco.

- 5 Después, este material se suspendió en hidróxido sódico (solución 1 M, 1,1 equiv.) y diclorometano (100 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se completó la disolución. Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente al vacío dio el compuesto del título (874 mg) en forma de un líquido incoloro.

10

Cromatografía analítica

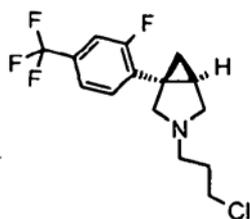
Columna:	chiralcel OD 10 m, 250 x 4,6 mm
Fase móvil:	A: n-Hexano; B: Isopropanol + Isopropil amina al 0,1%
Gradiente:	isocrático al 2% de B
Caudal:	0,8 ml/min
Intervalo de longitud de onda:	200-400 nm
Análisis	
Tiempo de ret. (min)	% a/a
17,18	>99,5 (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

Preparación 40: (1S,5R)-3-(3-Cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

- 15 A una solución de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,00 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (2,4 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (3,7 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó dos veces con una solución saturada de NH₄Cl en agua (20 ml) y una vez con una solución saturada de NaHCO₃ en agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 de ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,26 g).

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

25

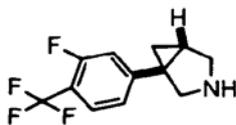
Preparación 41: (1S,5R)-3-(3-Cloropropil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

- A una solución de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (300 mg) en tetrahidrofurano seco (3 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,65 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (1,01 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó dos veces con una solución saturada de NH₄Cl en agua (10 ml) y una vez con una solución saturada de NaHCO₃ en agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice) eluyendo con 6:4 de ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (345 mg).

35

RMN (¹H, CDCl₃): 7,24 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,54 (t, 2H), 2,48 (dd, 1H), 2,37 (d, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,34 (t, 1H), 0,70 (dd, 1H). MS (m/z): 322 [MH]⁺.

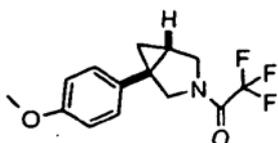
Preparación 42: (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 338 mg a partir de 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (2 g) siguiendo los procedimientos indicados para las Preparaciones 37 y 6.

- 5 RMN (^1H , CDCl_3): 7,5 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 3,3-3,0 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), no se observó NH. MS (m/z): 246 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 43: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano

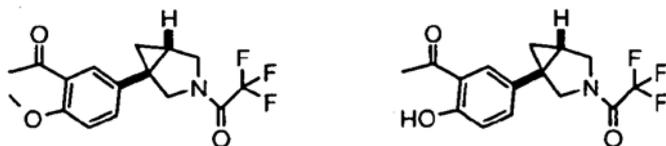


- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1,80 g (95%) en forma de un aceite incoloro a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,25 g) de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 7.

MS (m/z): 286 $[\text{MH}]^+$

15

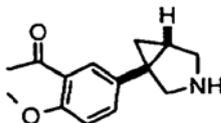
Preparación 44: 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona y 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona



- A una suspensión de AlCl_3 (12,6 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (16 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (6,6 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. Después, se añadió una solución de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,81 g, 6,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 15 min y durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió HCl acuoso 1 M y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5% y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Los dos productos se separaron por cromatografía ultrarrápida (de 95/5 a 80/20 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 965 mg de 1-{2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (48%) y 266 mg de 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (18%) en forma de aceites de color amarillo.

- 30 MS (m/z): 328 $[\text{MH}]^+$, 1-{2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona; 312 $[\text{M-H}]^+$ 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona.

Preparación 45: 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona

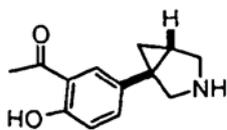


- 35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 624 mg (91%) en forma de un aceite incoloro a partir de 1-{2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (965 mg) de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 12.

MS (m/z): 232 $[\text{MH}]^+$

40

Preparación 46: 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil]etanona

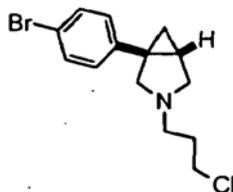


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 151 mg (82%) en forma de un aceite incoloro a partir de 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (266 mg) de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 12.

5

MS (m/z): 216 [M-H]⁺

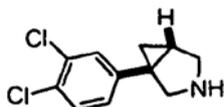
Preparación 47: (1S,5R/1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-cloropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 10 A una solución de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano racémico (0,12 g) en tetrahidrofurano seco (2 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,22 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (0,062 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío el aceite en bruto resultante se recogió en diclorometano (10 ml). Después, esta solución se lavó dos veces con una solución saturada de NH₄Cl en agua (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó pasando la muestra a través de un cartucho de 2 g de sílice (Varian) con un gradiente de elución de 7:3 de ciclohexano a ciclohexano/EtOAc, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,10 g).

15 RMN (¹H, DMSO): 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,30 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,30 (t, 1H), 0,70 (m, 1H). MS (m/z): 314, 316, 318 [MH]⁺

Preparación 48: (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 25 El compuesto en bruto del título se preparó con un rendimiento de 0,36 g a partir de 3,4-diclorofenilacetato de metilo disponible en el mercado (1 g, 4,57 mmol) siguiendo los métodos que se han descrito en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 6.

30 El compuesto del título se separó para dar los enantiómeros separados por cromatografía preparativa usando una columna quiral chiralcel AD 10 m, 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropil amina al 0,1%, gradiente isocrático al 2% de B, caudal 7 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una HPLC analítica usando una columna quiral chiralcel AD 5 m, 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropil amina al 0,1%, gradiente isocrático al 2% de B, caudal 1,2 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

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

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

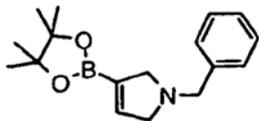
40

La configuración absoluta de (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano se asignó usando inicialmente análisis VCD y análisis OR al inicio.

- 45 La Rotación Óptica Específica de (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano: [α]_D = -67,9° (CDCl₃, T = 20 °C, c = 0,01 g/ml).

RMN (^1H , CDCl_3): 7,35 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,13 (m a, 2H), 3,06 (d, 1H), 1,71 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), no se observó NH. MS (m/z): 228 $[\text{MH}]^+$

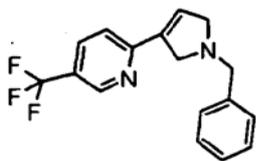
5 **Preparación 49: 1-(Fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol**



Se preparó diisopinocampfenilborano siguiendo el procedimiento indicado en J. Org. Chem. 1984, 49, 945-947. Se preparó 2-[(1Z)-3-cloro-1-(clorometil)-1-propen-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (previamente descrito en Tetrahedron Lett. 1993, 34, 4827-4828) siguiendo el procedimiento general indicado en Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2929, usando 1,4-dicloro-2-butina. El material obtenido de esta manera se convirtió adicionalmente siguiendo el procedimiento indicado en Synlett 2002, 5, 829-831. Este último procedimiento se modificó en que el aislamiento del producto del título se consiguió (en lugar de por destilación) por extracción de una solución de los productos de reacción en bruto en acetonitrilo con ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título (que contenía ~10% en moles de bencilamina) después de la evaporación de los volátiles en la fase de ciclohexano.

15

Preparación 50: 2-[1-(Fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-5-(trifluorometil)piridina

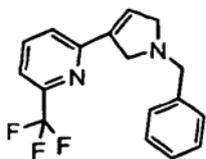


A una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (4,42 mmol) en tetrahidrofurano seco (45 ml) se le añadieron 1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol (3,4 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,196 mmol) y fluoruro de cesio (13,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. Después de la refrigeración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) e hidróxido sódico (15 ml, 1 M). La fase orgánica se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt:ciclohexano = de 1:10 a 4:6) para dar 0,33 g del compuesto del título ($r = 24\%$).

25

RMN (^1H , CDCl_3): 9,8 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,5-7,2 (m, 6H), 6,7 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,75 (m, 2H). MS (m/z): 305 $[\text{MH}]^+$

Preparación 51: 2-[1-(Fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-6-(trifluorometil)piridina



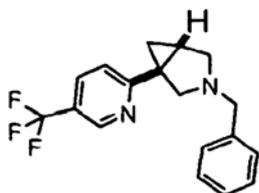
30

Se preparó 2-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-6-(trifluorometil)piridina de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 50 en 0,56 g ($r = 42\%$) en forma de un aceite.

RMN (^1H , CDCl_3): 7,7 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,4-7,1 (m, 6H), 6,5 (s, 1H), 3,90 (s a, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,6 (m, 2H). MS (m/z): 305 $[\text{MH}]^+$

35

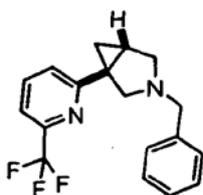
Preparación 52: 3-(Fenilmetil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



A una suspensión de hidruro sódico (83 mg) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0,46 g) se le añadió gota a gota DMSO (anhidro, 3 ml) (desprendimiento de gas). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió una solución de 2-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-5-(trifluorometil)piridina (330 mg) en DMSO (anhidro, 6 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (4 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los volátiles de la fase orgánica se evaporaron a presión reducida, el residuo se cargó sobre una columna SCX y se eluyó con MeOH seguido de MeOH/NH₃ 0,25 M. Las fracciones de metanol/amoniaco se concentraron a presión reducida para dar 0,31 g del compuesto del título (r = 89%).

10 RMN (¹H, CDCl₃): 8,78 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 3,66 (dd, 2H), 3,25 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,46 (s a, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,22 (m, 1H). MS (m/z): 317 [MH]⁺.

Preparación 53: 3-(Fenilmetil)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

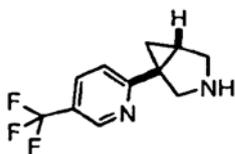


15 Se preparó 3-(fenilmetil)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 52 (0,46 g, 79%) en forma de un aceite.

RMN (¹H, CDCl₃): 7,7 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,4 (d, 1H), 3,1 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,3 (m, 1H). MS (m/z): 317 [MH]⁺.

20

Preparación 54: 1-[5-(Trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

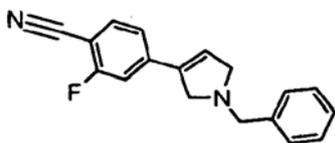


Se disolvió 3-(fenilmetil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en etanol (15 ml) seguido de la adición de ácido clorhídrico (3 M, 0,76 ml) en una atmósfera inerte, por Pd al 10%/C p/p (120 mg). Después de 20 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm), la mezcla se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 81%) después de la evaporación de los volátiles.

25 RMN (¹H, DMSO-d₆): 8,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,4 - 3,2 (dd, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,05 (t, 1H).

30

Preparación 55: 2-Fluoro-4-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]benzonitrilo

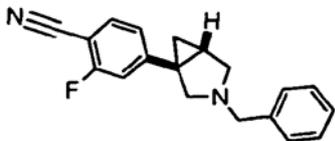


El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 50 en 0,44 g (r = 31%) en forma de un aceite.

35

RMN (¹H, CDCl₃): 7,55 (t, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,4 (s a, 1H), 3,9 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,75 (m, 2H). MS (m/z): 279 [MH]⁺.

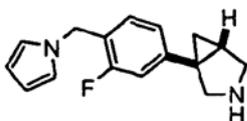
40 **Preparación 56: 2-Fluoro-4-[3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 52 en 0,39 g (r = 84%) en forma de un aceite.

- 5 RMN (¹H, CDCl₃): 7,41 (t, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 5H), 6,85 - 6,8 (dd, 2H), 3,64 - 3,56 (dd, 2H), 3,19 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,47 (dd, 1H), 1,73 (c, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,81 (m, 1H). MS (m/z): 293 [MH]⁺

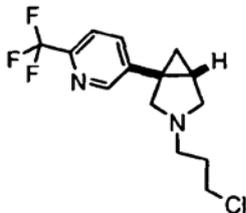
Preparación 57: 1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 10 A una solución de diclorhidrato de {[4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-2-fluorofenil]metil}amina en metanol/tetrahidrofurano (anhidro, 1/1, 5 ml), que se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 54 partiendo de 1,1 mmol de 2-fluoro-4-[3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo y se usó sin purificación adicional, se le añadieron gota a gota una solución de 2,5-bis(metiloxi)tetrahidrofurano (2,53 mmol) y H₂SO₄ (4,4 mmol) en metanol/tetrahidrofurano (anhidro, 1/1, 5 ml) durante 5 min a temperatura ambiente. Después
15 del reposo durante una noche a temperatura ambiente, se añadió lentamente una solución saturada de NaHCO₃ y la extracción con 2 x 15 ml de diclorometano seguida por la purificación por HPLC preparativa proporcionó 14 mg del compuesto del título en forma de un aceite (r = 5%).

- 20 RMN (¹H, CDCl₃): 6,88 - 6,82 (m, 3H), 6,67 (t, 2H), 6,14 (t, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,88 (m, 2H). MS (m/z): 257 [MH]⁺

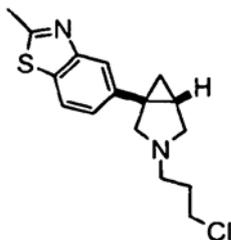
Preparación 58: (1R,5S/1S,5R)-3-(3-Cloropropil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 522 mg (84%) en forma de un aceite incoloro a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (584 mg) de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 40.

- 30 RMN (¹H, CDCl₃): 8,47 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,6 (m, 3H), 2,52 (dd, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,81 (dd, 1H). MS (m/z): 305 [MH]⁺.

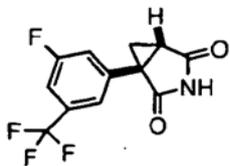
Preparación 59: 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-Cloropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol



- 35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 480 mg (84%) en forma de un aceite incoloro a partir de 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol (374 mg) de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 40.

RMN (^1H , CDCl_3): 7,70 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,66 (m, 3H), 2,53 (dd, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,44 (t, 1H), 0,83 (dd, 1H). MS (m/z): 307 $[\text{MH}]^+$.

5 **Preparación 60: 1-(1R,5S/1S,5R)-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona**

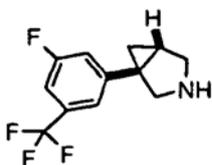


A una suspensión de maleimida (1,8 equiv.), CuCl_2 anhidro (1,2 equiv.) y nitrito de terc-butilo (1,5 equiv.) en CH_3CN (5 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (2,2 g) en CH_3CN (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió HCl (acuoso 6 M, 30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado se trituró con agua y se secó al vacío.

Se añadió gota a gota una solución en DMSO (10 ml) de este producto en bruto a una solución preformada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 equiv.) en DMSO anhidro (20 ml) a la que se le había añadido en porciones NaH (15 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió agua seguido de una solución saturada de NH_4Cl (hasta un pH de 6,5). La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O , las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se trituró con ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde claro (1,02 g).

20 RMN (^1H , CDCl_3): 7,4-7,20 (m, 3H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), no se observó NH. MS (m/z): 274 $[\text{MH}]^+$.

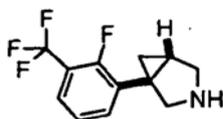
Preparación 61: (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 650 mg a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona siguiendo el procedimiento indicado para la Preparación 38.

30 RMN (^1H , CDCl_3): 7,05-7,40 (m, 3H), 3,1-3,3 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 0,9 (m, 2H), no se observó NH. MS (m/z): 246 $[\text{MH}]^+$

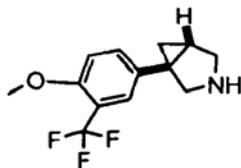
Preparación 62: (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 947 mg a partir de 2-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (3 g) siguiendo los procedimientos indicados para las Preparaciones 60 y 38.

RMN (^1H , CDCl_3): 7,2 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 3,0-2,7 (m, 4H), 1,6 (m, 1H), 0,7 (m, 2H); MS (m/z): 246 $[\text{MH}]^+$.

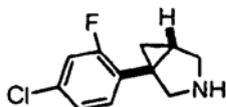
Preparación 63: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 430 mg a partir de 4-(metiloxi)-5-(trifluorometil)anilina (2,2 g) siguiendo los procedimientos indicados para las Preparaciones 60 y 38.

- 5 RMN (^1H , CDCl_3): 7,4-7,3 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,2-3,0 (m, 4H), 1,9 (s, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,8 (m, 2H). MS (m/z): 258 $[\text{MH}]^+$.

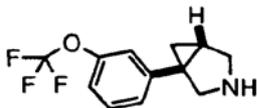
Preparación 64: (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 360 mg a partir de 4-cloro-2-fluoro anilina (1,87 g) siguiendo los procedimientos indicados para las Preparaciones 60 y 38.

RMN (^1H , CDCl_3): 7,2-7,0 (m, 3H), 3,2-3,0 (m, 4H), 2,0 (s, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,8 (m, 2H). MS (m/z): 212 $[\text{MH}]^+$

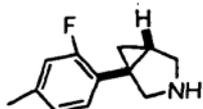
- 15 **Preparación 65: (1R,5S/1S,5R)-1-{3-[(Trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 600 mg a partir de 3-trifluorometiloxi anilina (2,65 g) siguiendo los procedimientos indicados para las Preparaciones 60 y 38.

- 20 RMN (^1H , CDCl_3): 7,3-7 (m, 4H), 3,3-3,0 (m, 4H), 1,8 (s, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,95 (m, 2H); MS (m/z): 212 $[\text{MH}]^+$.

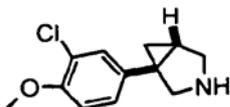
Preparación 66: (1R,5S/1S,5R)-1-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 148 mg a partir de 2-fluoro-4-metil anilina (2,18 g) siguiendo los procedimientos indicados para las Preparaciones 60 y 38.

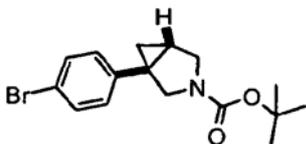
RMN (^1H , CDCl_3): 7,2 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). 1,75 (s, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,9 (m, 2H); MS (m/z): 192 $[\text{MH}]^+$.

- 30 **Preparación 67: (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60 mg a partir de 2-cloro-4-metil anilina (2,36 g) siguiendo los procedimientos indicados para las Preparaciones 60 y 38.

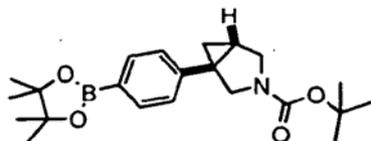
- 35 RMN (^1H , CDCl_3): 7,15-7 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 4H), 1,8-1,6 (m, 2H), 0,75 (m, 2H); MS (m/z): 224 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 68: (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5 A una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 6, 1,3 g) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente se le añadieron trietilamina (0,99 ml) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo). La agitación se continuó durante 6 h, después la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se trató con éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para dar un producto en bruto que se purificó por

10

MS (m/z): 282,1 [MH -C₄H₈]⁺ 1Br.

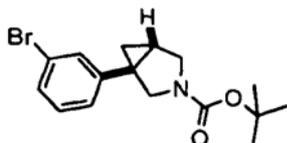
Preparación 69: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15

A una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2 g) en DMF (30 ml), a TA, se le añadieron posteriormente bis(pinacolato)diboro (2,25 g), acetato potásico (1,75 g) y PdCl₂(dppf) (0,15 g). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1,5 h, se vertió en agua, se extrajo dos veces con éter dietílico, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó al

20

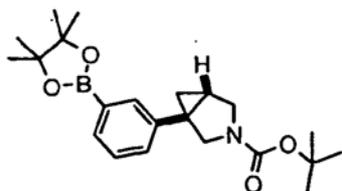
MS (m/z): 330,3 [MH -C₄H₈]⁺, 1Br.

Preparación 70: (1R,5S/1S,5R)-1-(3-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 94% en forma de un sólido de color blanco de forma análoga al método que se ha descrito para la Preparación 68 partiendo de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (7,4 g).

MS (m/z): 282,1 [MH -C₄H₈]⁺, 1Br.

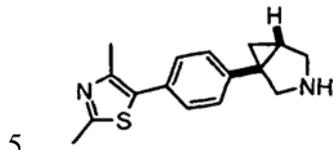
Preparación 71: (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84% en forma de un sólido de color blanco de forma análoga al método que se ha descrito para la Preparación 69 partiendo de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,5 g).

MS (m/z): 330,3 [MH -C₄H₈]⁺, 1Br.

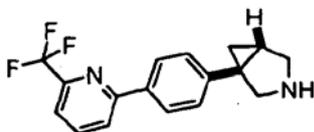
Preparación 72: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



A una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,3 g) en tetrahidrofurano (12 ml), a TA y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron posteriormente 5-bromo-2,4-dimetil-1,3-tiazol (0,22 g), fluoruro de cesio (0,47 g) y *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio (0) (0,06 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se trató con éter dietílico y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (8/1 de ciclohexano/EtOAc). Después, el producto purificado se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se trató con carbonato sódico sólido y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título (0,1 g, 34%).

MS (m/z): 271,2 [MH]⁺.

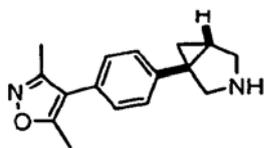
20 **Preparación 73: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-[6-(Trifluorometil)-2-piridinil]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito para la Preparación 72 (usando 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina) con un rendimiento del 60%.

25 MS (m/z): 305,3 [MH]⁺.

Preparación 74: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

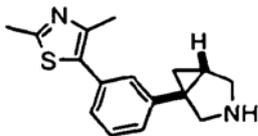


30 A una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,37 g) en tolueno (5 ml) y alcohol etílico (2 ml), a TA y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron posteriormente ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico (0,25 g), *tetraquis*-(trifenilfosfin)-paladio (0) (0,03 g) y una solución saturada de carbonato potásico (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 2 h y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se trató con éter dietílico y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se extrajo dos veces con éter. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (8/1 de ciclohexano/EtOAc). Después, el producto recuperado se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se trató con carbonato sódico sólido y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título (0,12 g, 45%).

40

MS (m/z): 255,2 [MH]⁺.

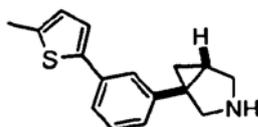
Preparación 75: (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito para la Preparación 72, usando (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 4), con un rendimiento del 50%. MS (m/z): 271,3 [MH]⁺.

5

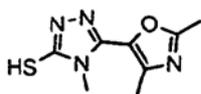
Preparación 76: (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(5-Metil-2-tienil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito para la Preparación 72, usando (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 4), con un rendimiento del 55%. MS (m/z): 256,2 [MH]⁺.

10

Preparación 77: 5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona

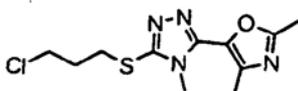


Se disolvieron ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico (0,8 g), *N*-metilhidrazinacarboxamida (0,6 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (1,09 g), HOBt (0,038 g) y trietilamina (0,86 ml) en una atmósfera de nitrógeno, en DMF seca (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche y después la DMF se retiró al vacío. Se añadió NaOH (0,75 M, 10 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a aprox. pH 5 con HCl (acuoso, 37%). El producto suspendido se aisló por filtración, lavándolo con agua (2 x 3 ml). La torta se secó a temperatura ambiente durante una noche al vacío para dar el compuesto del título en una mezcla 3:2 con ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico en forma de una espuma sólida (0,68 g, rendimiento del 57%).

20

RMN (¹H, CDCl₃): 3,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), no se observó NH/SH.

Preparación 78: 3-[(3-Cloropropil)tio]-5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol



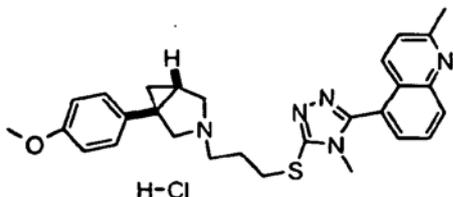
La mezcla del producto de la Preparación 77 se suspendió en EtOH (10 ml). Se añadió NaOEt (solución al 21% en EtOH, 1,14 ml) seguido de 1-bromo-3-cloropropano (0,41 ml), la solución se agitó a 90 °C durante 45 min y después se enfrió a 25 °C. Se añadió ácido acético (0,1 equiv.) y después el disolvente se retiró al vacío. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de una espuma sólida (0,44 g, rendimiento del 54%).

30

RMN (¹H, CDCl₃): 3,70 (t+s, 5H), 3,35 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,30 (m, 2H). MS (m/z): 287 [MH]⁺.

Ejemplo 1: Clorhidrato de 5-[5-[(3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina

35



Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metoxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 5, 42 mg), 5-{5-[(3-cloropropil)thio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (0,26 mmol), Na₂CO₃ (0,44 mmol) y NaI (0,22 mmol) en DMF (anhidra, 0,4 ml) se calentó a 60 °C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Esta solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano con respecto a MeOH al 10% en diclorometano) para dar 65 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (0,2 ml) se le añadieron 0,14 mmol de HCl (1M en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituroó con Et₂O para dar 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (rendimiento del 59%).

[El procedimiento puede adaptarse de forma análoga a otras combinaciones de 3-azabicyclo[3.1.0]hexanos 1-sustituidos y 5-[(3-cloropropil)thio]-4-metil-4H-1,2,4-triazoles 3-sustituidos. Puede usarse una cantidad de equivalentes molar de K₂CO₃ para reemplazar Na₂CO₃. RMN (¹H, DMSO): 10,57 (s a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,01 (dd, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,6-3,2 (m, 6H), 3,42 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,24 (quint., 2H), 2,08 (quint., 1H), 1,62/1,05 (t/t, 2H). MS (m/z): 486,3 [MH]⁺.

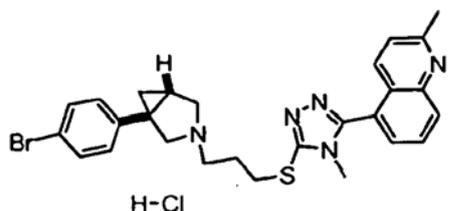
El Ejemplo 1 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 20% de (etanol + isopropanol al 0,1%), caudal 25 ml/min, P 194 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 20% de (etanol + isopropanol al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 194 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 15 mg en forma de un sólido de color blanco (r = 27%) a partir del racemato (60 mg). Tr = 39,2 min.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 17 mg en forma de un sólido de color blanco (r = 30%) a partir del racemato (60 mg). Tr = 43,4 min.

El Enantiómero 1 mostró un fpK_i (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 2: Clorhidrato de 5-[5-[(3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)thio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 39 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (r = 40%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg).

RMN (¹H, DMSO): 10,28 (s a, 1H), 8,16 (dd, 2H), 7,89 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 4,06 (m a, 1H), 3,77 (m a, 1H), 3,6 (m a, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,5-3,2 (m a, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,23 (m, 3H), 1,58/1,14 (t/m, 2H). MS (m/z): 534,1 [MH]⁺. 1Br.

El Ejemplo 2 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 12% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 196 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson)

usando una columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 10% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 196 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm. El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 7 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (39 mg). Tr = 56,8 min. Pureza >99% a/a por UV.

5

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 7 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (39 mg). Tr = 62,5 min. Pureza >99% a/a por UV.

La configuración absoluta del Enantiómero 1 se asignó usando análisis comparativos de VCD y comparativos de OR de la base libre correspondiente a 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina. Se usó (1*S*,5*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 48) como referencia.

La configuración absoluta del Enantiómero 2 se asignó como se ha descrito para el Enantiómero 1 como 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina.

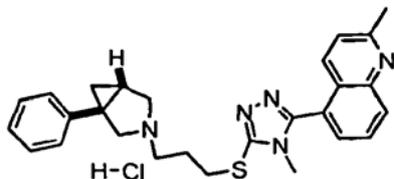
15

Enantiómero 1: Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D = +47^\circ$ (CHCl₃, T = 20 °C, c = 0,066 g/ml).

20 Enantiómero 2: Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D = -42^\circ$ (CHCl₃, T = 20 °C, c = 0,065 g/ml).

El Enantiómero 2 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 1.

25 **Ejemplo 3: Clorhidrato de 2-metil-5-[4-metil-5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]quinolina**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 74 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (r = 59%) a partir de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg).

30

RMN (¹H, DMSO): 10,4 (s a, 1H), 8,3 (s a, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d a, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H), 4,0-3,5 (m/m, 2H), 3,7-3,45 (m/m, 2H), 3,5-3,3 (m, 7H), 2,73 (s, 3H), 2,3 (m, 3H), 1,60,1,1 (t,t 2H). MS (m/z): 456,3 [MH]⁺.

35

El Ejemplo 3 se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semi-preparativa usando una columna quiral Chiralcel OD 10 μm, 250 x 20 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático al 35% de B, caudal 7 ml/min, detección UV a 200-400 nm, CD 230 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una HPLC analítica usando una columna quiral Chiralcel OD 5 μm, 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático al 25% de B, caudal 1 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

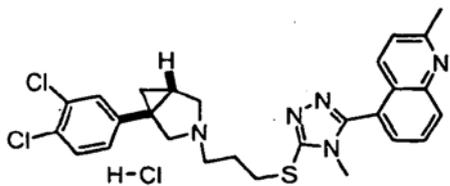
40

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 15 mg en forma de un sólido de color blanco (r = 27%) a partir del racemato (60 mg). Tr = 39,2 min.

45 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 17 mg en forma de un sólido de color blanco (r = 30%) a partir del racemato (60 mg). Tr = 43,4 min.

El Enantiómero 2 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 1.

50 **Ejemplo 4: Clorhidrato de 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 65 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 52\%$) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (50 mg).

5

RMN (^1H , DMSO): 10,6 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,7-3,2 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 1,69 (m, 1H), 1,2 (m, 1H). MS (m/z): 524,3 $[\text{MH}]^+$, 2Cl.

10 El Ejemplo 4 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) como se ha descrito en el Ejemplo 1.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 19 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 36\%$) a partir del racemato (56 mg). Tr = 26,9 min.

15

La configuración absoluta del Enantiómero 1 se asignó usando análisis comparativos de VCD y comparativos de OR de la base libre correspondiente para ser 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina. Se usó (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 48) como referencia.

20

La configuración absoluta del Enantiómero 2 se asignó como se ha descrito para el Enantiómero 1 como 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina.

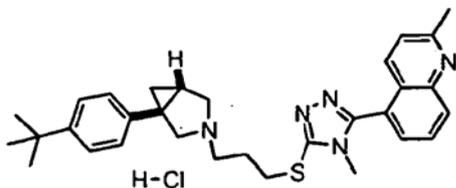
25 Enantiómero 1: Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D = -38,4^\circ$ (CDCl_3 , T = 20 °C, c = 0,010 g/ml).

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 14 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 26\%$) a partir del racemato (56 mg). Tr = 31,4 min.

30 Enantiómero 2: Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D = +34,4^\circ$ (CDCl_3 , T = 20 °C, c = 0,010 g/ml).

El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >0,6 unidades log. mayor que el Enantiómero 2.

35 **Ejemplo 5: Clorhidrato de 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-terc-butilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 38 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 51\%$) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-terc-butilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (29 mg).

40

RMN (^1H , DMSO): 10,16 (s a, 1H), 8,15 (dd, 2H), 7,89 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,7 (m a, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (t, 2H), 2,15 (t, 1H), 1,51 (t, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,14 (m, 1H). MS (m/z): 512,4 $[\text{MH}]^+$.

45

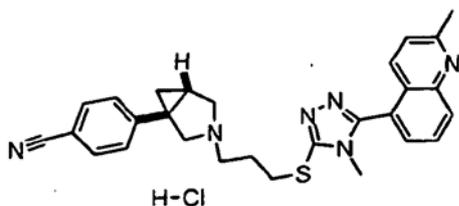
El Ejemplo 5 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) como se ha descrito en el Ejemplo 1 pero aplicando una presión de 200 bar en lugar de 194 bar.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 6,5 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 30\%$) a partir del racemato (23 mg). $Tr = 7,0$ min.

- 5 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 5 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 23\%$) a partir del racemato (23 mg). $Tr = 7,8$ min.

El Enantiómero 2 mostró un fpK_i (D_3) $>0,9$ unidades log. mayor que el Enantiómero 1.

10 **Ejemplo 6: Clorhidrato de 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo**

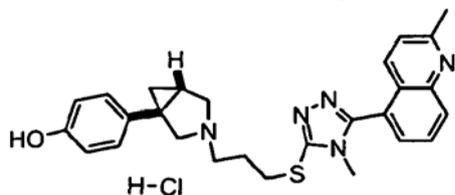


El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 19 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 27\%$) a partir de 15 (1R,5S/1S,5R)-1-(4-cianofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (25 mg).

RMN (1H , DMSO): 10,45 (s a, 1H), 8,26 (d a, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,8 (dd, 3H), 7,5 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,67 (t, 1H), 3,6-3,2 (m a, 5H), 3,43 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,25 (quint., 2H), 1,71/1,22 (dt, 2H).

20

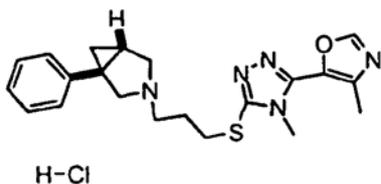
Ejemplo 7: Clorhidrato de 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenol



25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 10 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 11\%$) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-hidroxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (38 mg).

30 RMN (1H , DMSO): 10,17 (s a, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,15 (d a, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 3,98 (dd, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,5 (m a, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,5-3,2 (m a, 4H), 2,7 (s, 3H), 2,22 (quint. a, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,46/1,03 (dm, 2H). MS (m/z): 486,2 $[MH]^+$.

Ejemplo 8: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

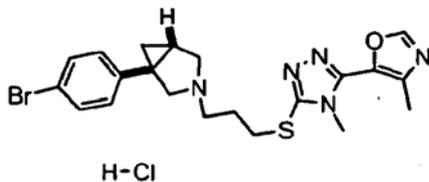


35

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 75 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 70\%$) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg).

RMN (¹H, DMSO): 10,46 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 4,04 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,7-3,4 (m, 2H), 3,4-3,2 (m+t, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (m, 3H), 1,64,1,1 (2t, 2H).

5 **Ejemplo 9: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 24 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (r = 28%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg).

10

RMN (¹H, DMSO): 10,29 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,27 (dd, 2H), 4,03 (dd, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,5-3,2/3,28 (m+t, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (m, 3H), 1,59/1,12 (2t, 2H). MS (m/z): 474,1 [MH]⁺.

15 El Ejemplo 9 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralcel AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía 11% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 192 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 2 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía 10% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 199 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

20

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 59 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (138 mg). Tr = 22,2 min. Pureza >99% a/a por UV.

25 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 50 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (138 mg). Tr = 30,8 min. Pureza >99% a/a por UV.

30 La configuración absoluta del Enantiómero 1 se asignó usando análisis comparativos de VCD y análisis comparativos de OR de la base libre correspondiente como (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Se usó (1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (en comparación con la Preparación 32) como referencia.

La configuración absoluta del Enantiómero 2 se asignó como se ha descrito para el Enantiómero 1 como (1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

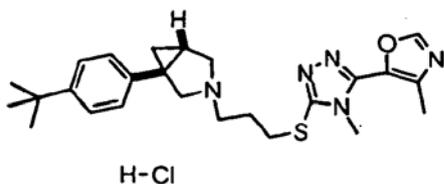
35 Enantiómero 1: Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: [α]_D = -51° (CHCl₃, T = 20 °C, c = 0,00913 g/ml).

Enantiómero 2: Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: [α]_D = +27° (CHCl₃, T = 20 °C, c = 0,0113 g/ml).

40

El Enantiómero 1 mostró un fpK_i (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 10: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-terc-butilfenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



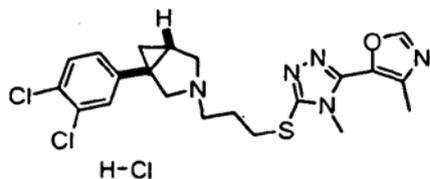
45

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 52 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (r = 57%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-terc-butilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg).

RMN (¹H, CD₃OD): 8,4 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,3 (m, 1H). MS (m/z): 452,3 [MH]⁺.

5

Ejemplo 11: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 35 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (r = 32%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (50 mg).

10

RMN (¹H, DMSO): 10,11 (s muy a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,6 (d+d, 2H), 6,29 (dd, 1H), 4,04/3,74 (2dd, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,2 (m, 4H), 3,28 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (quint., 1H), 2,15 (quint., 2H), 1,53/1,2 (2t, 2H). MS (m/z): 464,1 [MH]⁺ 2Cl.

15

El Ejemplo 11 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 8% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 194 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 8% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 190 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

20

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 12,5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (29 mg). Tr = 38,0 min. Pureza al 98,6% a/a por UV.

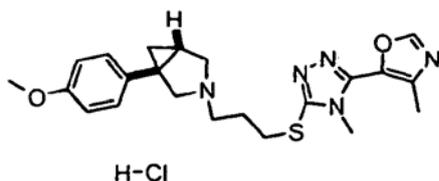
25

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 12,5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (29 mg). Tr = 40,8 min. Pureza al 98,6% a/a por UV.

30

El Enantiómero 1 mostró un fpK_i (D3) >0,5 unidades log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 12: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 38 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (r = 39%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg).

35

RMN (¹H, DMSO): 10,18 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,6-3,2 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (quint., 2H), 2,07 (quint., 1H), 1,49/1,05 (2t, 2H). MS (m/z): 426,2 [MH]⁺

40

El Ejemplo 12 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 9% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 192 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ contenía el 8% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 190 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

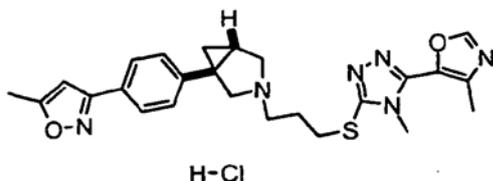
45

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (30 mg). Tr = 28,7 min. Pureza >99% a/a por UV.

- 5 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 12,5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (30 mg). Tr = 36,4 min. Pureza >99% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

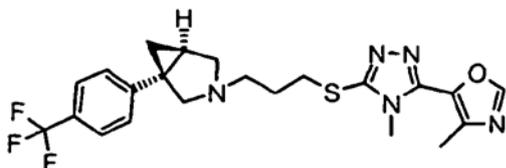
- 10 **Ejemplo 13: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



- El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 30 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (r = 25%) a partir de
15 (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (55 mg).

RMN (¹H, CD₃OD): 8,37 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,16/3,88 (2d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,48-3,4 (2t, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (m, 3H), 1,51/1,37 (2t, 2H). MS (m/z): 477,2 [MH]⁺.

- 20 **Ejemplo 14: (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**

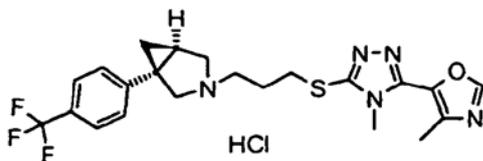


- Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 18, 10,4 g), 3-[[3-cloropropil]tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 14, 15,0 g), K₂CO₃ (7,5 g) y NaI (8,23
25 g) en DMF (anhidra, 100 ml) se calentaron a 60 °C durante 15 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (250 ml) y agua (200 ml). Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con Et₂O (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano con respecto a MeOH al 10% en diclorometano) para dar 16,5
30 g de un sólido de color amarillo. El material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título (13 g) en forma de un sólido de color blanco (r = 61%).

- La asignación de la configuración del compuesto del título se basa en dos líneas de evidencia: El hecho de que se preparó a partir de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (de configuración conocida, véase la
35 Preparación 14) y por comparación con los datos espectroscópicos para (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano: Las bandas en el espectro de VCD del compuesto del título coinciden con las bandas correspondientes al espectro de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, adicionalmente, el signo de la rotación específica es el mismo para ambos compuestos.

- 40 RMN (¹H, CDCl₃): 7,89 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,30 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,56 (d, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,45 (d, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,47 (t, 1H), 0,8 (dd, 1H). MS (m/z): 464 [MH]⁺.

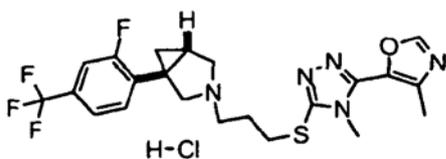
- 45 **Ejemplo 15: Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (solución 1 M en Et₂O, 19,4 ml) en una atmósfera de N₂ a una solución de (1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano (Ejemplo 14, 9 g) en Et₂O (anhidro, 135 ml). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título (8,9 g) en forma de un sólido blanquecino (r = 92%).

RMN (¹H, DMSO): 10,16 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 4,1 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,5 (m a, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (quint., 2H), 2,19 (m, 1H), 1,62/1,23 (t/t, 2H). MS (m/z): 464 [MH]⁺.

Ejemplo 16: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano



Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo-[3.1.0]hexano (Preparación 38, 700 mg, 2,8 mmol), 3-[[3-cloropropil]tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 14, 3,4 mmol), Na₂CO₃ (3,4 mmol) y NaI (3,4 mmol) en DMF (anhidra, 6 ml) se calentó a 60 °C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Esta solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano con respecto a MeOH al 10% en diclorometano) para dar 503 mg de la base libre del compuesto del título.

RMN (¹H, CDCl₃): 7,89 (s, 1H), 7,32-7,2 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,52 (dd, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (dd, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,40 (t, 1H), 0,76 (dd, 1H). MS (m/z): 482,2 [MH]⁺

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco siguiendo el método descrito para el Ejemplo 15.

RMN (¹H, DMSO): 10,28 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,6 (m, 2H). 4/ 3,57 (d/m, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,5-3,2 (m muy a, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,14 (quint., 2H), 1,62/1,16 (2t, 2H).

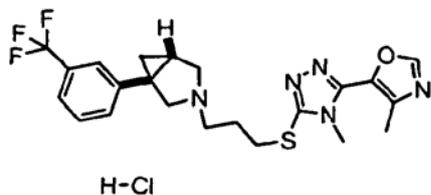
El Ejemplo 16 se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semi-preparativa usando una columna quiral Chiralpak AD 10 nm, 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropil amina al 0,1%, gradiente isocrático al 9% de B, caudal 7 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una HPLC analítica usando una columna quiral Chiralpak AD-H 5 nm, 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático al 15% de B, caudal 0,8 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó en forma de un sólido de color blanco, Tr = 15,4 min.

El Enantiómero 2 se recuperó en forma de un sólido de color blanco, Tr = 16,3 min.

El Enantiómero 2 mostró un fpK_i (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 1.

Ejemplo 17: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano



Se preparó (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de forma análoga al método que se ha descrito en las Preparaciones 15, 16 y 17. A partir de este material el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco siguiendo el método que se ha descrito para los Ejemplos 14 y 15.

5

RMN (^1H , DMSO): 10,5 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,7-7,5 (m, 4H), 4,09 (m, 1H), 3,8-3,2 (m, 8H), 3,29 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,68 (t, 1H), 1,21 (t, 1H). MS (m/z): 464 [MH] $^+$

El Ejemplo 17 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO_2 que contenía el 10% de (etanol + isopropanol al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 $^\circ\text{C}$, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO_2 que contenía el 10% de (etanol + isopropanol al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 190 bar, T 36 $^\circ\text{C}$, detección UV a 220 nm.

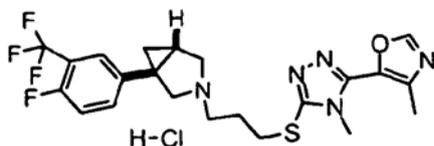
15

El Enantiómero 1 se recuperó en forma de un sólido de color blanco, Tr = 17,6 min.

El Enantiómero 2 se recuperó en forma de un sólido de color blanco, Tr = 18,4 min.

20 El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 18: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

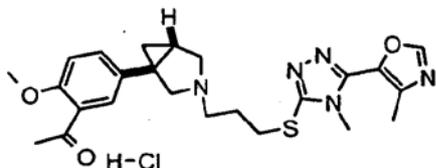


25 Se preparó (1R,5S/1S,5R)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de forma análoga al método que se ha descrito en las Preparaciones 15, 16 y 17. A partir de este material el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco siguiendo el método que se ha descrito para los Ejemplos 14 y 15.

30 RMN (^1H , DMSO): 10,2 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,75 (dm, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,53 (t, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,54 (t, 1H), 1,22 (dd, 1H). MS (m/z): 481 [MH] $^+$

Ejemplo 19: Clorhidrato de 1-[5-[(1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona

35



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 25 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[5-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-2-(metiloxi)fenil]etanona (32 mg).

40

RMN (¹H, DMSO): 10,31 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,7 (m, 4H), 3,6-3,2 (m a, 4H), 3,27 (t, 2H), 2,5 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (quint., 2H), 2,09 (quint., 1H), 1,54-1,08 (2t, 2H). MS (m/z): 468 [MH]⁺.

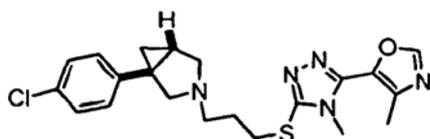
- 5 El Ejemplo 19 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 15% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 196 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 15% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 190 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 14 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 12,5 min. Pureza >99% a/a por UV.

- 15 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 16 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 16,8 min. Pureza >99% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpK_i (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

- 20 **Ejemplo 20: Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-Clorofenil)-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



H-Cl

- El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 99 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (58 mg).

RMN (¹H, DMSO): 9,93 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m a, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,47-1,14 (2t, 2H). MS (m/z): 431 [MH]⁺

- 30 El Ejemplo 20 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 15% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 192 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 15% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 190 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 17 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 7,8 min. Pureza >99% a/a por UV.

- 40 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 17 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 9,7 min. Pureza >99% a/a por UV.

- La configuración absoluta del Enantiómero 1 se asignó usando análisis comparativos de VCD y análisis comparativos de OR de la base libre correspondiente como (1S,5R)-1-(4-clorofenil)-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Se usó 5-[5-([3-([1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (en comparación con el Ejemplo 2) como referencia.

- La configuración absoluta del Enantiómero 2 se asignó como se ha descrito para el Enantiómero 1 como (1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

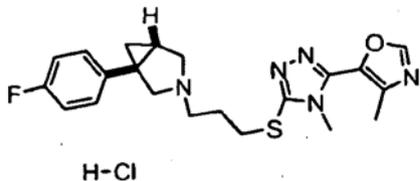
Enantiómero 1: Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: [α]_D = -25° (CHCl₃, T = 20 °C, c = 0,0066 g/ml).

Enantiómero 2: Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D = +29^\circ$ (CHCl_3 , $T = 20^\circ\text{C}$, $c = 0,0068\text{ g/ml}$).

El Enantiómero 1 mostró un $\text{fpKi (D3)} > 1$ unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

5

Ejemplo 21: Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-Fluorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 78 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (49 mg).

10

RMN (^1H , DMSO): 10,06 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,36 (dd, 2H), 7,19 (t, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,5-3,2 (m a, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 1,49-1,1 (2t, 2H). MS (m/z): 414 $[\text{MH}]^+$

15

El Ejemplo 21 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO_2 que contenía el 7% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 196 bar, T 36 $^\circ\text{C}$, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO_2 que contenía el 6% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min. P 190 bar. T 35 $^\circ\text{C}$, detección UV a 220 nm.

20

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 14 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 26,2 min. Pureza $>99\%$ a/a por UV.

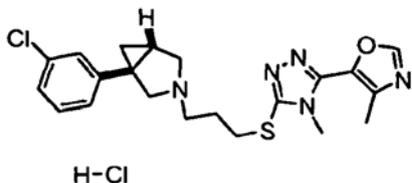
25

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 16 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 32,4 min. Pureza $>99\%$ a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un $\text{fpKi (D3)} > 1$ unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

30

Ejemplo 22: Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 184 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (116 mg).

35

RMN (^1H , DMSO): 9,88 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,4-7,2 (m, 3H), 4,06 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,62-3,54 (t/m, 2H), 3,5-3,3 (m a, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,46-1,19 (2m, 2H). MS (m/z): 431 $[\text{MH}]^+$

40

El Ejemplo 22 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO_2 que contenía el 15% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 192 bar, T 36 $^\circ\text{C}$, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Berger) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO_2 que contenía el 15% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 $^\circ\text{C}$, detección UV a 220 nm.

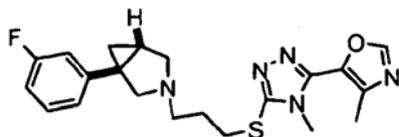
45

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 18 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 29,6 min. Pureza al 100% a/a por UV.

5 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 16 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 32,0 min. Pureza al 100% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

10 **Ejemplo 23: Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-1-{3-Fluorofenil}.3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



H-Cl

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 150 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (116 mg).

15

RMN (¹H, DMSO): 10,21 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2-7,0 (m, 3H), 4,03 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,61 (t/m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,57-1,17 (t/m, 2H). MS (m/z): 414 [MH]⁺

20 El Ejemplo 23 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quirral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 7% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 192 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quirral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 6% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 190 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

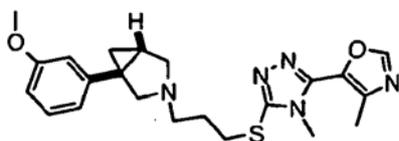
25

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 12 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 24,6 min. Pureza >99% a/a por UV.

30 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 14,5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 26,0 min. Pureza >99% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

35 **Ejemplo 24: Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



H-Cl

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 140 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-metoxifenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (116 mg).

40

RMN (¹H, DMSO): 10,16 (bs.1H), 8,58 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,85 (m, 3H), 4,03 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,3 (m a, 4H), 3,28 (t/m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (m, 3H), 1,53-1,1 (t/m, 2H). MS (m/z): 426 [MH]⁺

45 El Ejemplo 24 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quirral Chiralcel OJ-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 13% de (2-propanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 200 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Berger) usando una

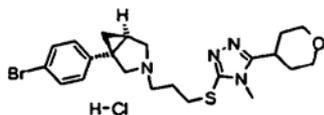
columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 13% de (2-propanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

5 El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 13,5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 24,2 min. Pureza >99% a/a por UV.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 13,5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 26,8 min. Pureza >99% a/a por UV.

10 El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

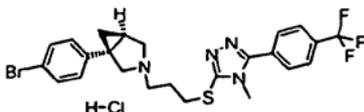
Ejemplo 25: Clorhidrato de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-([4-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 33 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 32, 30 mg).

20 RMN (¹H, CD₃OD): 7,54 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,08 (m, 3H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,25 (m, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,48-1,34 (2m, 2H). MS (m/z): 478 [MH]⁺.

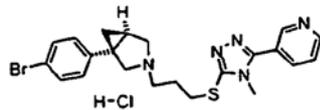
Ejemplo 26: Clorhidrato de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-[3-([4-metil-5-[4-trifluorometil]fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 36 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 32, 30 mg).

30 RMN (¹H, CD₃OD): 7,96 (m, 4H), 7,54 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 4,14 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,34 (t, 1H). MS (m/z): 578 [MH]⁺.

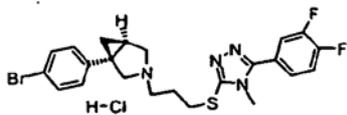
Ejemplo 27: Clorhidrato de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-([4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



35 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 49 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 32, 30 mg).

40 RMN (¹H, CD₃OD): 8,97 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,29 (m, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,34 (t, 1H). MS (m/z): 471 [MH]⁺.

Ejemplo 28: Clorhidrato de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-([5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



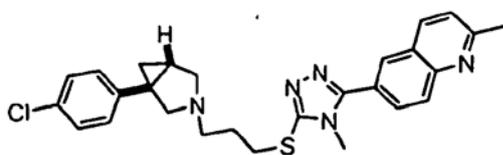
El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 26 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 32, 30 mg).

5

RMN (^1H , CD_3OD): 7,72 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,28 (d, 2H), 4,13 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (t, 1H). MS (m/z): 506 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 29: Clorhidrato de 6-[5-((1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)propil]tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina

10



H-Cl

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 110 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-clorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (87 mg).

15

RMN (^1H , CD_3OD): 8,95 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 4,17 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,5 (2m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,31 (m, 1H). MS (m/z): 490 $[\text{MH}]^+$.

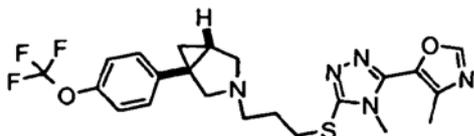
20 El Ejemplo 29 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO_2 que contenía el 25% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 199 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Berger) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO_2 que contenía el 25% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm. El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 13,5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 24,3 min. Pureza al 87,6% a/a por UV.

30 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 5 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 26,5 min. Pureza al 100% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 30: Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

35



H-Cl

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 246 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (205 mg).

40

RMN (^1H , DMSO): 10,33 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,2 (m a, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,2 (m, 3H), 1,61-1,16 (2t, 2H). MS (m/z): 480 $[\text{MH}]^+$.

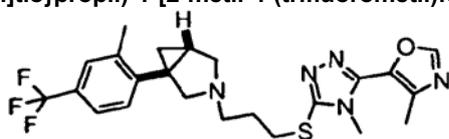
El Ejemplo 30 se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semi-preparativa usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2 cm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático al 15% de B v/v, caudal 7 ml/min, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una columna quiral Chiralcel OD, 25 x 0,46 cm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático al 10% de B v/v, caudal 1 ml/min, detección UV a 220 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 15 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 28,3 min. Pureza >99% a/a por UV.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 16 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (40 mg). Tr = 50,6 min. Pureza >99% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 31: Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



H-Cl

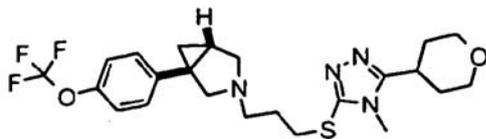
El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 46 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (71,5 mg).

RMN (¹H, DMSO): 10,25 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 3,97-3,7 (dd/m, 2H), 3,79/3,4 (dd/m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,13 (quint., 2H), 1,61-1,01 (2t, 2H). MS (m/z): 478 [MH]⁺.

25

Ejemplo 32: no se usó.

Ejemplo 33: Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



H-Cl

30

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 72 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (100 mg).

RMN (¹H, DMSO): 10,45 (s a, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,04 (m a, 1H), 3,94 (dm, 2H), 3,73 (m a, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,6-3,3 (m a, 6H), 3,22 (t, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,9-1,7 (m, 4H), 1,63-1,16 (2t, 2H). MS (m/z): 483 [MH]⁺.

El Ejemplo 33 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 8% de (2-propanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 200 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Berger) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 8% de (2-propanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

45

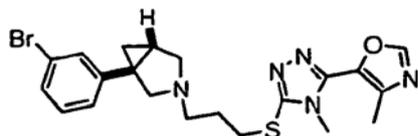
El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 15 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (65 mg). Tr = 23,2 min. Pureza al 100% a/a por UV.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 12 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (65 mg). Tr = 24,6 min. Pureza al 100% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

5

Ejemplo 34: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



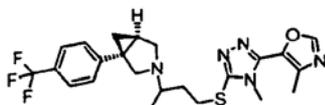
H-Cl

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (140 mg) de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 y purificando la base libre del compuesto del título por HPLC preparativa usando una columna X Terra MS C18 5 m, 100 x 19 mm, eluyente A: H₂O + TFA al 0,1%; B: CH₃CN + TFA al 0,1%, gradiente al 10% (B) durante 1 min, del 10% (B) al 35% (B) en 12 min, caudal 17 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una columna X Terra MS C18 5 m, 50 x 4,6 mm, eluyente A: H₂O + TFA al 0,1%; B: CH₃CN + TFA al 0,1%, gradiente isocrático al 25% de B v/v, caudal 1 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Tr = 6,26 min. Pureza al 96,4% a/a por UV.

RMN (¹H, DMSO): 9,9 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,7-3,2 (m, 6H), 3,7 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,47 (t, 1H), 1,2 (t, 1H). MS (m/z): 512 [MH]⁺.

20

Ejemplo 35: Clorhidrato de (1S,5R)-3-(1-metil-3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



H-Cl

Una mezcla de (1S,5R)-3-(3-cloro-1-metilpropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 20, 105 mg), 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (0,43 mmol), TEA (0,46 mmol) y NaI (0,43 mmol) en DMF (anhidra, 1,6 ml) se calentó a 60 °C durante 12 h. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. Esta solución se concentró al vacío, se trató con ciclohexano y se filtró para dar 125 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (0,2 ml) se le añadieron 0,34 mmol de HCl (1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituroó con Et₂O para dar 105 mg del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco.

MS (m/z): 478 [MH]⁺

El Ejemplo 35 se separó para dar los diastereoisómeros separados por HPLC semi-preparativa usando una columna quiral Chiralpak AD, 25 x 2 cm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático al 15% de B v/v, caudal 7 ml/min, intervalo de longitud de onda UV 220-400 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático al 17% de B v/v, caudal 1 ml/min, intervalo de longitud de onda UV 200-400 nm.

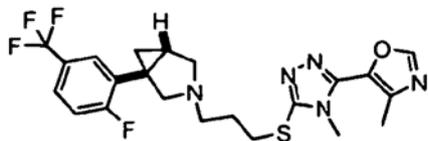
El diastereoisómero 1 se recuperó con un rendimiento de 30 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato de la mezcla diastereomérica (105 mg). Tr = 17,9 min. Pureza al 99,4% a/a por UV

RMN (¹H, DMSO): 10,33 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,56 (s a, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,42 (d, 3H), 1,2 (m, 1H). MS (m/z): 478 [MH]⁺

El diastereoisómero 2 se recuperó con un rendimiento de 46 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato de la mezcla diastereomérica (105 mg). Tr = 21,2 min. Pureza >99% a/a por UV, RMN (¹H, DMSO): 10,26 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 4,14 (dd, 1H), 3,8-3,6 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,53 (s a, 1H), 3,4

(m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,4-2,25 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,39 (d, 3H), 1,2 (m, 1H). MS (m/z): 478 [MH]⁺.

5 **Ejemplo 36: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



H-Cl

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 144 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1-(1R,5S/1S,5R)-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (109 mg).

10

RMN (¹H, CD₃OD): 8,41 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (d a, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (c, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). MS (m/z): 482 [MH]⁺.

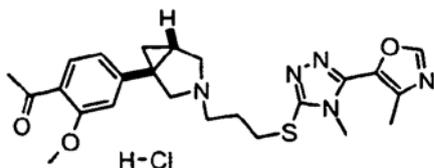
- 15 El Ejemplo 36 se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semi-preparativa usando una columna quirral Chiralpak AS-H, 25 x 2 cm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático al 10% de B v/v, caudal 7 ml/min, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Berger) usando una columna quirral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 7% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 °C,
- 20 detección UV a 220 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 48 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (138 mg). Tr = 21,2 min. Pureza al 100% a/a por UV.

- 25 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 46 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (138 mg). Tr = 22,7 min. Pureza al 99% a/a por UV.

El Enantiómero 2 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 1.

30 **Ejemplo 37: Clorhidrato de 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona**



H-Cl

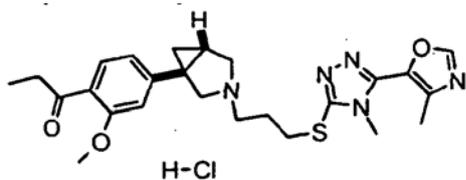
El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 70 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1-[4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (87 mg).

35

RMN (¹H, CDCl₃) de la base libre correspondiente: 8,0 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 6,7-6,8 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,35 (m, 4H), 3,1 (d, 1H), 2,6 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,7,5 (m, 1H), 0,8 (m, 1H). MS (m/z): 468 [MH]⁺.

40

Ejemplo 38: Clorhidrato de 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona

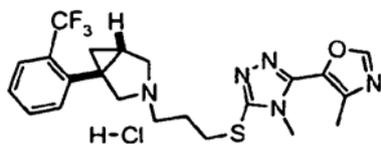


El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 75 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona (106 mg).

RMN (^1H , CDCl_3) de la base libre: 7,9 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,7 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,35 (m, 3H), 3,1 (d, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,1 (m, 3H), 0,8 (m, 1H). MS (m/z): 482 [MH] $^+$

10

Ejemplo 39: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

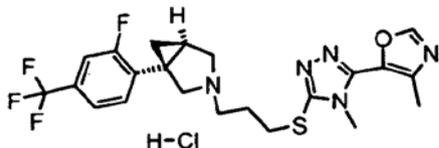


El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 7 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (53 mg).

RMN (^1H , DMSO): 10,48 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,9-7,6 (m, 4H), 3,9-3,1 (m a, 8H), 3,68 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,2 (m, 1H), 1,1 (m, 1H). MS (m/z): 464 [MH] $^+$.

20

Ejemplo 40: Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



La base libre del compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 a partir de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Una mezcla de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 39, 727 mg, 2,97 mmol), 3-[[3-cloropropil]tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 14, 3,6 mmol.), K_2CO_3 (3,6 mmol) y NaI (2,97 mmol) en DMF anhidra se calentó a 60 °C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 . Esta solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano con respecto a MeOH al 10% en diclorometano) para dar 940 mg de la base libre del compuesto del título.

35

Esta base libre (886 mg) se convirtió en la sal clorhidrato (847 mg) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

El análisis por HPLC quiral analítica confirmó que el producto era idéntico al Enantiómero 2 del Ejemplo 16.

Los datos de RMN y MS corresponden con los indicados para el Ejemplo 16.

La configuración absoluta del compuesto del título se confirmó usando análisis comparativos de VCD y análisis comparativos de OR de la base libre correspondiente como (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Se usó (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (véase el Ejemplo 14) como referencia.

45

Rotación Óptica Específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D = -42^\circ$ (CDCl₃, T = 25 °C, c = 0,005 g/0,8 ml).

Ejemplos 41-52:

- 5 A una solución del 3-tio-5-aryl-1,2,4-triazol respectivo (preparado de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 13, 0,131 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) se le añadió 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (90 mg, 2,2 mmol/g) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió (1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante tres horas. Después de la refrigeración, la resina se retiró por filtración, se lavó con metanol (2 ml) y después el disolvente se retiró a presión reducida. Las purificaciones se realizaron usando HPLC dirigida a masas usando una columna Waters XTerra Prep MS C18 10 m, 30 x 150 mm usando las siguientes condiciones:

	Tiempo	Flujo	% de A	% de B
Pre-realización	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1
Realización	0	40 ml/min	99	1
	10	40 ml/min	75	25
	14,5	40 ml/min	10	90
	15	40 ml/min	0	100
Post-realización	0	40 ml/min	0	100
	0,2	45 ml/min	0	100
	1,5	45 ml/min	0	100
	2	40 ml/min	0	100

A = H₂O + ácido fórmico al 0,1%

B = ACN + ácido fórmico al 0,1%

Después, el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos respectivos en forma de sales formiato.

- 15 Los residuos se recogieron con metanol (1 ml) y se cargaron sobre cartuchos SCX SPE (1 g), se lavaron con metanol (3 ml), se eluyeron con una solución 2 M de amoniaco en metanol (3 ml) y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió con diclorometano (1 ml), se añadió una solución 1,0 M de HCl en éter dietílico (0,131 mmol) y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos de los productos resumidos en la TABLA 1 en forma de sales clorhidrato.

20

Condiciones de cromatografía analítica:

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

Fase móvil: A: sol. 10 mM de NH₄HCO₃, pH 10; B: CH₃CN

Gradiente: 10% (B) durante 1 min, del 10% (B) al 95% (B) en 12 min, 95% (B) durante 3 min

Caudal: 1 ml/min

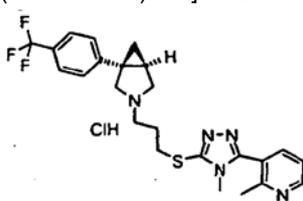
Intervalo de longitud de onda: 210-350 nm

UV:

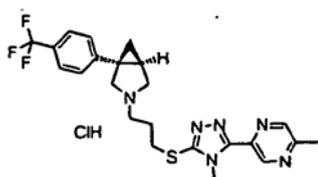
Intervalo de masas: 100-900 amu

Ionización: ES+

TABLA 1

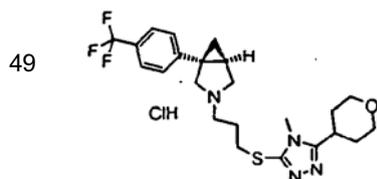
EJ.	Nombre y Estructura	R (min)	Datos analíticos
41	<p>Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-([4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	9,35	<p>RMN (¹H, DMSO): 10,84 (s a, HCl), 8,77 (dd, 1H), 8,19 (d a, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 4,08 (dd, 1H), aprox. 3,8 (s, 3H), 3,8-3,3 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,20 (m, 1H). RMN (¹⁹F, DMSO): -60,8. MS (m/z): 474 [MH]⁺.</p>
42	<p>Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-([4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[4-(trifluoro-metil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p>	8,84	<p>RMN (¹H, DMSO): 8 10,24 (bs. HCl), 9,56 (m, 1H), 9,39 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (m a, 1H), 3,7-3,3 (m, 6H), 2,26 (m, 1H), 2,13 (m,</p>

			2H), 1,58 (t, 1H), 1,14 (t, 1H). MS (m/z): 461 [MH] ⁺
43		9,27	MS (m/z): 477 [MH] ⁺
44		8,92	MS (m/z): 461 [MH] ⁺
45		10,72	RMN (¹ H, DMSO): 10,56 (s a, HCl), 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,7-3,3 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,74 (t, 1H), 1,21 (t, 1H). MS (m/z): 463 [MH] ⁺
46		9,47	MS (m/z): 474 [MH] ⁺
47		9,79	MS (m/z): 494 [MH] ⁺
48		10,15	RMN (¹ H, DMSO): 10,41 (s a, HCl), 9,11 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (d, 1H), 3,6-3,2 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,14 (m, 2H),



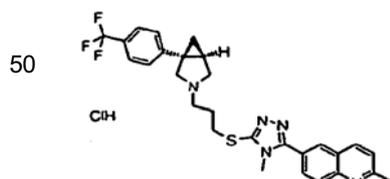
1,65 (m, 1H), 1,14 (m, 1H).
MS (m/z): 475 [MH]⁺.

Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



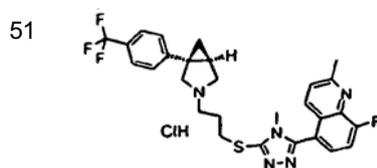
9,15 MS (m/z): 467 [MH]⁺

Clorhidrato de 2-metil-6-{4-metil-5-[(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina



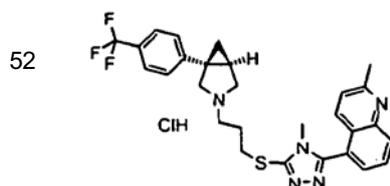
10,17 RMN (¹H, DMSO): 10,41 (s a, HCl), 8,67 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,2 (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (dd, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,3 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,72 (t, 1H), 1,19 (t, 1H).
MS (m/z): 524 [MH]⁺.

Clorhidrato de 8-fluoro-2-metil-5-{4-metil-5-[(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluoro-metil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina



10,14 MS (m/z): 542 [MH]⁺

Clorhidrato de 2-metil-5-{4-metil-5-[(3-((1S,5R)-1-[4-(trifluoro-metil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina



10,12 MS (m/z): 524 [MH]⁺

Ejemplos 53-58:

A una solución del 3-tio-5-aryl-1,2,4-triazol respectivo (0,124 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) se le añadió 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (85 mg, 2,2 mmol/g), la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se añadió (1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Después de refrigerar, la resina se retiró por filtración, se lavó con metanol (2 ml) y después el disolvente se retiró a presión reducida. Las purificaciones se realizaron usando HPLC dirigida a masas:

10 Condiciones de la cromatografía preparativa (HPLC prep. de 6 extracciones de 6 compuestos)

Columna: X Terra MS C18 5 mm, 100 x 19 mm
Fase móvil: A: sol. 10 mM de NH₄HCO₃, pH 10; B: CH₃CN
Gradiente: al 30% (B) durante 1 min, del 30% (B) al 95% (B) en 9 min, al 95% (B) durante 3 min
Caudal: 17 ml/min

Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm
 Intervalo de masas: 100-900 amu
 Ionización: ES+

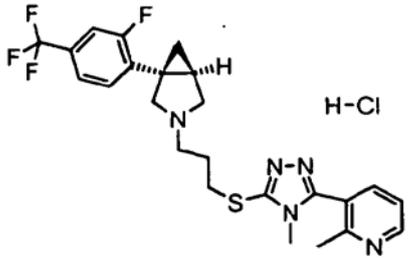
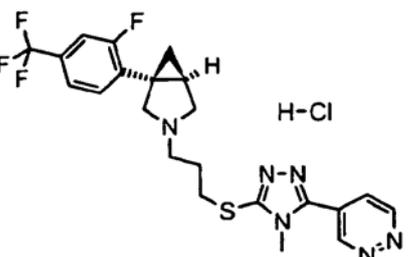
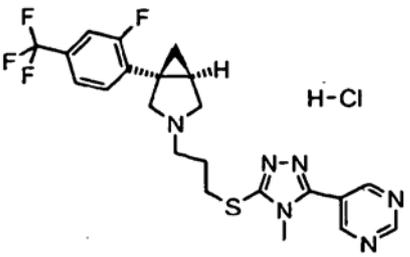
Después, el disolvente se retiró a presión reducida para dar compuestos en forma de bases libres. Los residuos se recogieron con diclorometano (2 ml), se añadió una solución 1,0 M de HCl en éter dietílico (0,124 mmol) y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos de productos resumidos en la TABLA 2 en forma de sales clorhidrato.

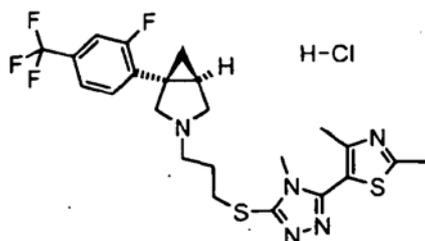
5

Condiciones de la cromatografía analítica

Columna: X Terra MS C18 5 mm, 50 x 4,6 mm
 Fase móvil: A. sol. 10 mM de NH₄HCO₃, pH 10; B: CH₃CN
 Gradiente: al 30% (B) durante 1 min, del 30% (B) al 95% (B) en 9 min, al 95% (B) durante 3 min
 Caudal: 1 ml/min
 Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm
 Intervalo de masas: 100-900 amu
 Ionización: ES+

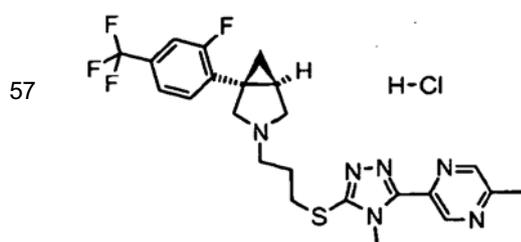
TABLA 2

EJ.	Nombre y Estructura	R (min)	Datos analíticos
53	<p>Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p>  <p>H-Cl</p>	6,58	<p>RMN (¹H, DMSO): 10,64 (s a, HCl), 8,72 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,7-3,3 (m, 5H), 3,5-3,3 (2 x t, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,73 (t, 1H), 1,15 (t, 1H). MS (m/z): 492 [MH]</p>
54	<p>Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p>  <p>H-Cl</p>	6,09	<p>RMN (¹H, DMSO): 10,66 (s a, HCl), 9,63 (m, 1H), 9,47 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,7-3,4 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,36 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,74 (t, 1H), 1,14 (t, 1H). MS (m/z): 479 [MH]</p>
55	<p>Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p>  <p>H-Cl</p>	6,22	<p>RMN (¹H, DMSO): 10,05 (s a, HCl), 9,38 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,02 (d a, 1H), 3,81 (d a, 1H), 3,69 (t, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,5-3,2 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,55 (t, 1H), 1,17 (t, 1H). MS (m/z): 479 [MH]⁺.</p>
56	<p>Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p>	7,17	<p>RMN (¹H, DMSO): 10,45 (s a, HCl), 7,73 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,6-3,3 (m,</p>



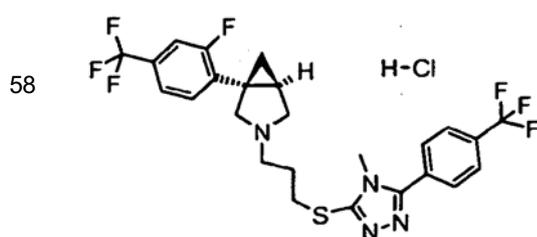
5H), 3,5-3,3 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,67 (t, 1H), 1,55 (t, 1H).
MS (m/z): 512 [MH]⁺

Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



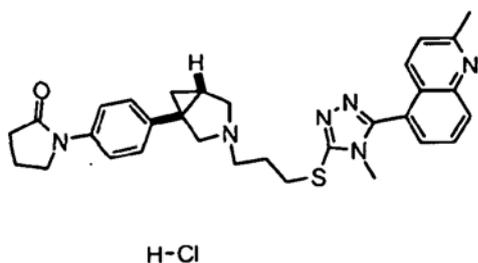
RMN (¹H, DMSO): 10,23 (s a, HCl), 9,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,8 (d, 1H), 3,6-3,3 (m, 2H), 3,5-3,2 (m a, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,61 (t, 1H), 1,16 (t, 1H).
MS (m/z): 493 [MH]

Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



RMN (¹H, DMSO): 10,64 (s a, HCl), 7,98 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,34 (m a, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,73 (t, 1H), 1,14 (t, 1H).
MS (m/z): 545 [MH]

Ejemplo 59: Clorhidrato de 1-{4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona

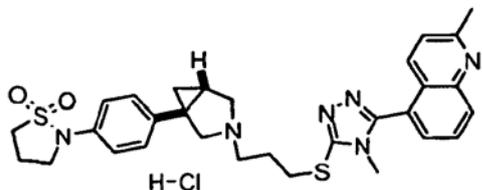


- 5 Un tubo de Schlenk se cargó con 5-[5-((3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (véase el Ejemplo 2; 0,15 g), 2-pirrolidinona (32 mg), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (6 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg), carbonato de cesio (130 mg) y 1,4-dioxano (2 ml). El tubo de Schlenk se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflon y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente,
- 10 se diluyó con diclorometano (10 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano al MeOH al 10% en diclorometano) para dar 60 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (0,4 ml) se le añadió HCl (0,11 ml, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 64 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15

RMN (¹H, DMSO): 10,48 (s a, 1H), 8,24 (d a, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,70/3,10 (m a, 8H), 3,45 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,63/1,10 (t/t, 2H). MS (m/z): 539 [MH]⁺

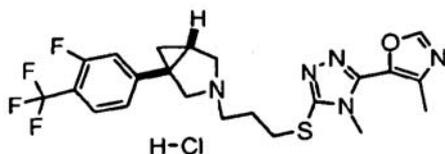
Ejemplo 60: Clorhidrato de 5-{5-[(3-[(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil]tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina



Un tubo de Schlenk se cargó con 5-(5-[(3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil]tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (véase el Ejemplo 2; 0,15 g), 1,1-dióxido de isotiazolidina (46 mg), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (6 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg), carbonato de cesio (130 mg) y 1,4-dioxano (2 ml). El tubo de Schlenk se cerró herméticamente con un tapón a rosca de teflon y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (10 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano con respecto a MeOH al 10% en diclorometano) para dar 50 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (0,3 ml) se le añadió HCl (0,087 ml, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN (¹H, DMSO): 10,57 (s a, 1H), 8,27 (d a, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,03 (dd, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,60/3,20 (m a, 8H), 3,45 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,66/1,10 (t/m, 2H). MS (m/z): 575 [MH]⁺.

Ejemplo 61: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-3-(3-[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 247 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (338 mg).

RMN (¹H, CD₃OD): 8,4 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,61 (t, 1H), 1,45 (t, 1H). MS (m/z): 496 [MH]⁺.

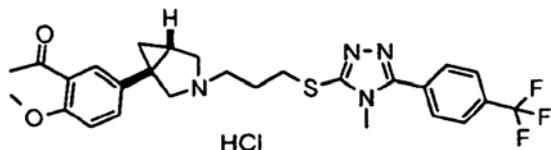
El Ejemplo 61 se separó para dar los enantiómeros separados por Cromatografía semipreparativa de Fluidos Supercríticos (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 12% (Etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 194 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Berger) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 10% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 42 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (100 mg). Tr = 27,1 min. Pureza al 100% a/a por UV.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 34 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (100 mg). Tr = 31,0 min. Pureza al 100% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpK_i (D3) >2 unidades log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 62: Clorhidrato de 1-(2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-[3-[(4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil)etanona

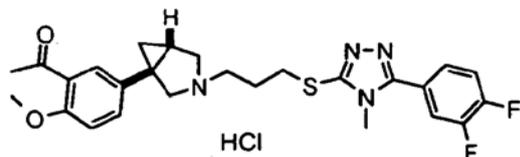


El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 51 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 60\%$) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (60 mg, preparado de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 13).

RMN (^1H , CDCl_3 , base libre): 7,80-7,70 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,40-3,24 (m, 3H), 3,15 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,10-1,90 (quint., 2H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,75 (m, 1H). MS (m/z): 531 $[\text{MH}]^+$.

10

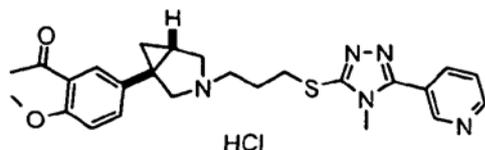
Ejemplo 63: Clorhidrato de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-[[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 40 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 50\%$) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (54 mg, preparado de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 13).

RMN (^1H , CDCl_3 , base libre): 7,56-7,19 (m, 5H), 6,84 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,38-3,24 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,65-2,42 (m, 4H), 2,10-1,90 (quint., 2H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,75 (m, 1H). MS (m/z): 499 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 64: Clorhidrato de 1-[2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-[[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]etanona clorhidrato



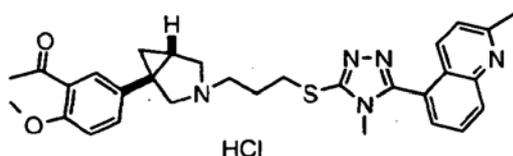
25

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 32 mg en forma de un sólido de color amarillo ($r = 42\%$) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-[[5-(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (48 mg, preparada de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 13).

30

RMN (^1H , CDCl_3 , base libre): 8,87 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,67-2,42 (m, 4H), 2,10-1,90 (quint., 2H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,75 (m, 1H). MS (m/z): 464 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 65: Clorhidrato de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-[[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona

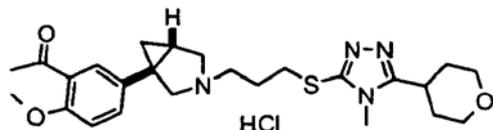


El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 50 mg en forma de un sólido de color amarillo ($r = 60\%$) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 5-[5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (60 mg).

5

RMN (^1H , DMSO): 10,38 (s a, 1H), 8,2 (m, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (dd, 1H), 3,6-3,2 (m, 6H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,23 (quint., 2H), 2,11 (quint., 1H), 1,57 (t, 1H), 1,1 (t, 1H). MS (m/z): 528 $[\text{MH}]^+$.

10 **Ejemplo 66: Clorhidrato de 1-[2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]etanona**



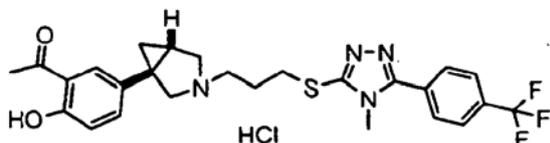
El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 24 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 32\%$) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol (50 mg, preparado de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 13).

15

RMN (^1H , CDCl_3 , base libre): 7,49 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,57-3,40 (m, 2H), 3,29-3,15 (m, 3H), 3,05 (d, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 2,63-2,40 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,15-1,77 (m, 6H), 1,62 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 0,70 (m, 1H). MS (m/z): 471 $[\text{MH}]^+$.

20

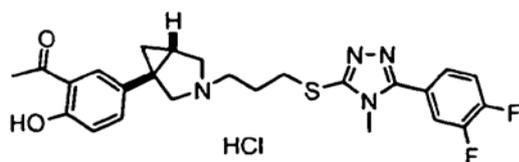
Ejemplo 67: Clorhidrato de 1-[2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]etanona



25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 35 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 33\%$) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil]etanona (43 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (80 mg, preparado de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 13).

30 RMN (^1H , CDCl_3 , base libre): 12,2 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,65-2,35 (m, 4H), 2,0 (quint., 2H), 1,58 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,70 (m, 1H). MS (m/z): 517 $[\text{MH}]^+$.

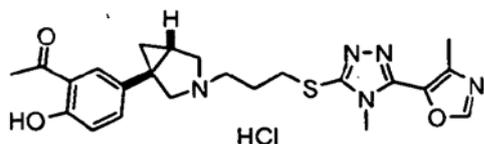
35 **Ejemplo 68: Clorhidrato de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil]etanona**



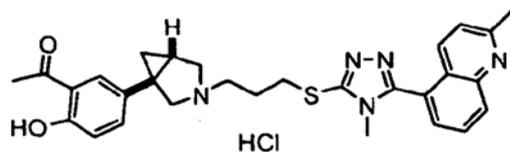
El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 27 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 29\%$) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil]etanona (40 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (67 mg, preparado de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 13).

40

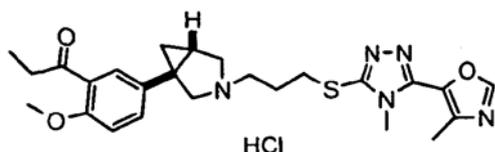
RMN (^1H , DMSO): 11,82 (s, 1H), 10,26 (s a, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 1,52 (t, 1H), 1,13 (t, 1H). MS (m/z): 485 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 69: Clorhidrato de 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]etanona

- 5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 36 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 43\%$) a partir de 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil]etanona (38 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (57 mg).
- 10 RMN (^1H , CDCl_3 , base libre): 12,2 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,32 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,58-2,47 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,68 (m, 1H). MS (m/z): 454 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 70: Clorhidrato de 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]fenil]etanona

- 15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 24 mg en forma de un sólido de color amarillo ($r = 32\%$) a partir de 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil]etanona (30 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (55 mg).
- 20 RMN (^1H , CDCl_3 , base libre): 12,1 (s, 1H), 8,10 (dd, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 3,45-3,23 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,08 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,65-2,41 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 0,64 (m, 1H). MS (m/z): 514 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 71: Clorhidrato de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona

- 25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 51 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 47\%$) a partir de 1-[5-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona (52 mg, preparada de forma análoga al método que se ha descrito en las Preparaciones 43-45) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (69 mg).
- 30 RMN (^1H , DMSO): 10,24 (s a, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (c, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,48 (t, 1H), 1,0 (t, 1H), 1,04 (t, 3H). MS (m/z): 482 $[\text{MH}]^+$.

- 35 El compuesto del título se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semi-preparativa usando una columna quiral chiralpak AS-H 5 μm , 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático al 40% de B, caudal 7 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una HPLC analítica usando una columna quiral chiralpak AS-H 5 μm , 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático al 40% de B, caudal 0,8 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

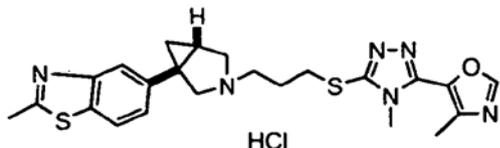
45

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 10 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 30\%$) a partir del racemato (66 mg). Tr = 17,2 min.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 10 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 30\%$) a partir del racemato (66 mg). Tr = 19,1 min.

El Enantiómero 1 mostró un $\text{fpKi (D3)} > 1$ unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 72: Clorhidrato de 2-metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol



Se preparó 5-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol a partir de 2-metil-1,3-benzotiazol-5-amina diclorhidrato de forma análoga al método que se ha descrito en las Preparaciones 15, 16 y 17. A partir de este material el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo siguiendo el método que se ha descrito para los Ejemplos 14 y 15.

RMN (^1H , DMSO): 10,54 (s a, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,0 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,7 (t, 1H), 1,19 (t, 1H). MS (m/z): 467 $[\text{MH}]^+$.

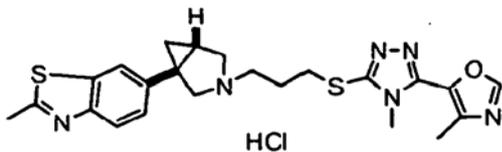
El compuesto del título se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semi-preparativa usando una columna quiral chiralpak AS-H 5 μm , 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático al 13% de B, caudal 7 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una HPLC analítica usando una columna quiral chiralpak AS-H 5 nm, 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático al 13% de B, caudal 1 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 17 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 62\%$) a partir del racemato (55 mg). Tr = 17,1 min.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 18 mg en forma de un sólido de color blanco ($r = 65\%$) a partir del racemato (55 mg). Tr = 19,3 min.

El Enantiómero 1 mostró un $\text{fpKi (D3)} > 1$ unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

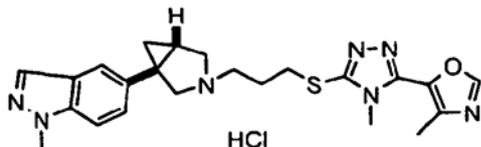
Ejemplo 73: Clorhidrato de 2-metil-6-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol



Se preparó 6-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol se a partir de 2-metil-1,3-benzotiazol-6-amina de forma análoga al método que se ha descrito en las Preparaciones 15, 16 y 5. A partir de este material el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo siguiendo el método que se ha descrito para los Ejemplos 14 y 15.

RMN (^1H , CD_3OD): 8,39 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,5 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (m, 3H), 1,54 (t, 1H), 1,41 (t, 1H). MS (m/z): 467 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 74: Clorhidrato de 1-metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol



Se preparó 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1-metil-1*H*-indazol a partir de 1-metil-1*H*-indazol-5-amina de forma análoga al método que se ha descrito en las Preparaciones 15, 16 y 5. A partir de este material el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo siguiendo el método que se ha descrito para los Ejemplos 14 y 15.

RMN (¹H, DMSO): 10,4 (s a, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,75 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (m, 3H), 1,61 (t, 1H), 1,14 (t, 1H). MS (m/z): 450 [MH]⁺.

10

El compuesto del título se separó para dar los enantiómeros separados por SFC semi-preparativa (Gilson) usando una columna quiral chiralpak AS-H, 250 x 21 mm, modificador: etanol + isopropilamina al 0,1% 12%, caudal 22 ml/min, P 200 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una SFC analítica (Berger) usando una columna quiral chiralpak AS-H 5 m, 250 x 46 mm, modificador: etanol + isopropilamina al 0,1% 12%, caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

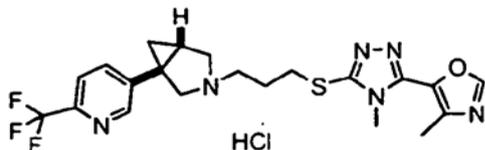
15

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 25 mg en forma de un sólido de color blanco (r = 62%) a partir del racemato (80 mg). Tr = 19,5 min.

20 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 28 mg en forma de un sólido de color blanco (r = 70%) a partir del racemato (80 mg). Tr = 22,8 min.

El Enantiómero 1 mostró un fpK_i (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

25 **Ejemplo 75: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



Se preparó (1R,5S/1S,5R)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano a partir de 6-(trifluorometil)-3-piridinamina de forma análoga al método que se ha descrito en las Preparaciones 37 y 5. A partir de este material el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo siguiendo el método que se ha descrito para los Ejemplos 14 y 15.

30

RMN (¹H, DMSO): 10,46 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,39 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,33 (m, 1H). RMN (¹⁹F, DMSO): -66,2 (s). MS (m/z): 465 [MH]⁺.

35

Ejemplos 76-94:

A una solución del 3-tio-5-aryl-1,2,4-triazol respectivo (preparado de forma análoga al método que se ha descrito en la Preparación 13, 0,063 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) se le añadió 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (43 mg, 2,2 mmol/g), la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se añadió (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-cloropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (20 mg) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3,5 horas. Después de la refrigeración, la resina se retiró por filtración, se lavó con diclorometano (2 ml) y metanol (2 ml) y la fase líquida recogida se evaporó a presión reducida. Se formaron dos isómeros por S- y N-alkilación, siendo el isómero principal el S-alkilado deseado. Estos isómeros se separaron usando HPLC dirigida a masas usando una columna Waters XTerra Prep MS C18 10 m, 30 x 150 mm usando las siguientes condiciones:

40

45

	Tiempo	Flujo	% de A	% de B
Pre-realización	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1

Realización	0	40 ml/min	99	1
	10	40 ml/min	75	25
	14,5	40 ml/min	10	90
	15	40 ml/min	0	100
Post-realización	0	40 ml/min	0	100
	0,2	45 ml/min	0	100
	1,5	45 ml/min	0	100
	2	40 ml/min	0	100

A = H₂O + ácido fórmico al 0,1%

B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%

Después, el disolvente se retiró a presión reducida para dar los compuestos del título en forma de sales formiato.

- 5 En el caso de los Ejemplos 93 y 94, los isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Los isómeros S-alkilados se disolvieron en éter dietílico seco y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron lentamente 1,2 equiv. de HCl (en forma de una solución 1,0 M en éter dietílico). El precipitado resultante se decantó, se lavó con pentano y se filtró, produciendo los productos en forma de las sales clorhidrato.

10 Condiciones analíticas:

Ejemplos 76-90:

Columna X-Terra MS C18 5 m, 50 x 4,6 mm
 Fase móvil A: H₂O + TFA al 0,1%; B: CH₃CN + TFA al 0,1%
 Gradiente 10% (B) durante 1 min; del 10% (B) al 90% (B) en 12 min; 90% (B) durante 3 min
 Caudal 1 ml/min
 Intervalo de longitud de onda UV 200-400 nm
 Intervalo de masas 100-900 amu
 Ionización ES+

Ejemplo 91:

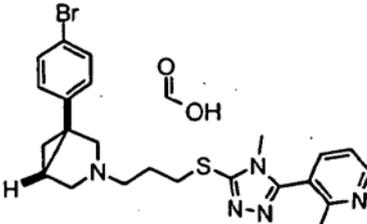
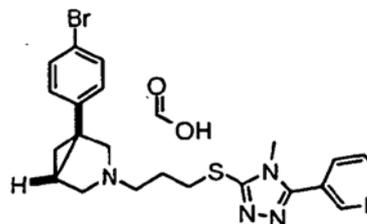
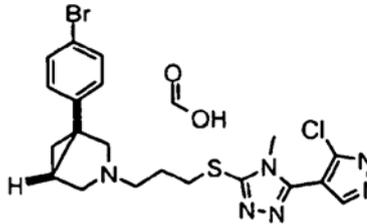
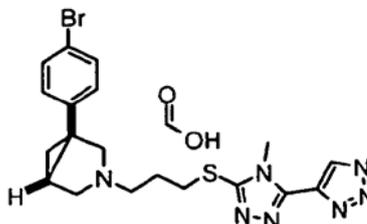
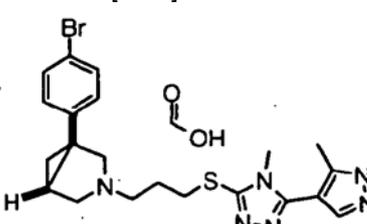
Columna X-Terra MS C18 5 m, 50 x 4,6 mm
 Fase móvil A: H₂O + HCOOH al 0,2%; B: CH₃CN + HCOOH al 0,2%
 Gradiente 10% (B) durante 1 min; del 10% (B) al 95% (B) en 12 min; 95% (B) durante 3 min
 Caudal 1 ml/min
 Intervalo de longitud de onda UV 210-400 nm
 Intervalo de masas 100-900 amu
 Ionización ES+

Ejemplo 93:

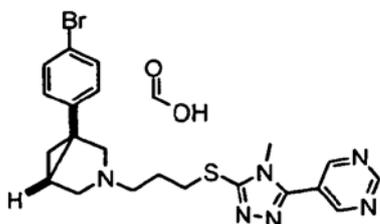
Columna analítica ZORBAX SB C18, 50 mm, 4,6 mm de d.i.; 1,8 m
 Fase móvil Amm.Acet., 5 mM/Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%
 Gradiente 97/3>36/64 v/v en 3,5 min >0/100 v/v en 3,5 min
 Caudal 2 ml/min
 Detección DAD, 210-350 nm
 MS ES+
 Tiempo de retención 2,42 min
 [M+H]⁺ 484/486 (patrón 1 Br)
 Ensayo 98,17% a/a (por DAD)

Ejemplo 94:

Columna analítica ZORBAX SB C18, 50 mm, 4,6 mm de d.i.; 1,8 m
 Fase móvil Amm.Acet., 5 mM/Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%
 Gradiente 97/3>36/64 v/v en 3,5 min >0/100 v/v en 3,5 min
 Caudal 2 ml/min
 Detección DAD, 210-350 nm
 MS ES+
 Tiempo de retención 3,02 min
 [M+H]⁺ 552/554 (patrón 1 Br)
 Ensayo 99,51% a/a (por DAD)

EJ.	Nombre y Estructura	R (min)	Datos analíticos
76	<p>Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	5,92	<p>RMN (¹H, DMSO): 8,6 (d, 1H), 8,2 (s, HCOOH), 7,9 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,1 (d, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,4 (m, 1H + agua), 3,25 (t, 2H), 3,05 (d, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,5 (m, 2H + DMSO), 2,4 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,8 (m, 1H). MS (m/z): 484, 486 [MH]⁺.</p>
77	<p>Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	6,42	<p>RMN (¹H, DMSO): 9,6 (d, 1H), 8,2 (s, HCOOH), 9,4 (dd, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 2,25 (t, 2H), 3,05 (d, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (d, 1H + DMSO), 2,4 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H). MS (m/z): 471, 473 [MH]⁺.</p>
78	<p>Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	6,94	<p>RMN (¹H, DMSO): 6,8,2 (s, HCOOH), 8,0 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + agua), 3,2 (t, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H). MS (m/z): 507, 509 [MH]⁺.</p>
79	<p>Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	6,64	<p>RMN (¹H, DMSO): 8,7 (s, 1H), 8,2 (s, HCOOH), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 4,2 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,75 (m, 1H). MS (m/z): 474, 476 [MH]⁺.</p>
80	<p>Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	6,62	<p>RMN (¹H, DMSO): 8,2 (s, HCOOH), 7,8 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + DMSO), 3,2 (t, 2H), 3,0 (d, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H). MS (m/z): 487, 489 [MH]⁺.</p>
81	<p>Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-</p>	6,39	<p>RMN (¹H, DMSO): 9,4 (d, 1H), 9,2</p>

(5-pirimidinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

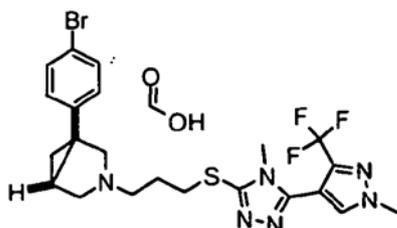


(d, 2H), 8,2 (s, HCOOH), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + DMSO), 3,2 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H). 1,9 (t, 2H). 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).

MS (m/z): 471, 473 [MH]⁺.

Formiato de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

82



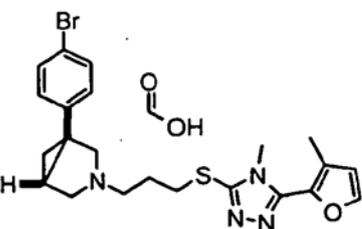
7,67

RMN (¹H, DMSO): 8,4 (s, 1H), 8,2 (s, HCOOH), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + agua), 3,2 (t, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).

MS (m/z): 541, 543 [MH]⁺.

Formiato de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{{4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

83



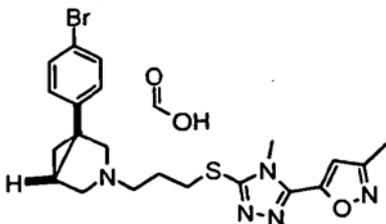
7,82

RMN (¹H, DMSO): 8,2 (s, HCOOH), 7,85 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,6 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + agua), 3,2 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,9 (m, 3H), 1,4 (m, 1H), 0,8 (m, 1H).

MS (m/z): 473, 475 [MH]⁺.

Formiato de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{{4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

84



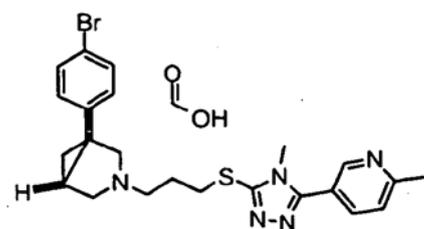
7,22

RMN (¹H, DMSO): 8,2 (s, HCOOH), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + agua), 3,2 (t, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).

MS (m/z): 474, 476 [MH]⁺.

Formiato de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{{4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

85



5,94

RMN (¹H, DMSO): 8,8 (d, 1H), 8,2 (s, HCOOH), 8,0 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + agua), 3,2 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H + DMSO), 2,4 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).

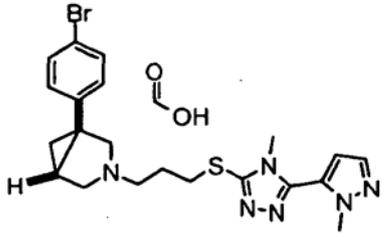
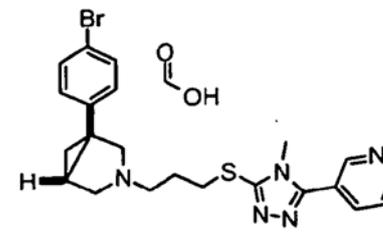
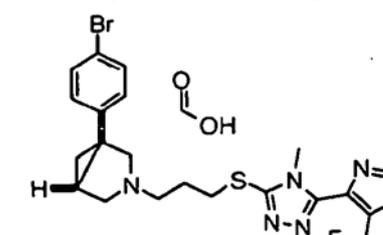
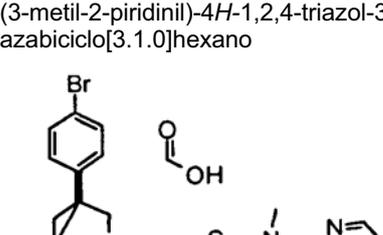
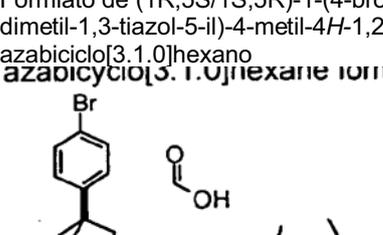
MS (m/z): 484, 484 [MH]⁺.

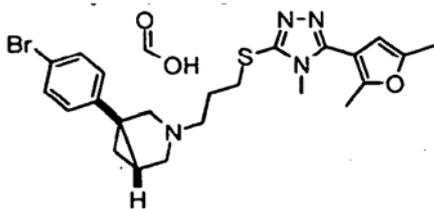
86

Formiato de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{{4-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

6,87

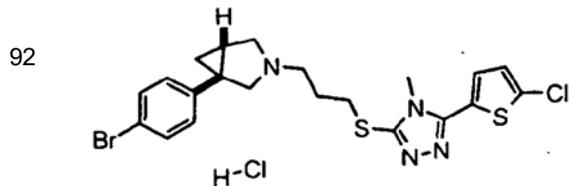
RMN (¹H, DMSO): 8,2 (s, HCOOH), 7,6 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + agua), 3,2 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H + DMSO), 2,4 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).

- 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).
MS (m/z): 473, 475 [MH]⁺.
- Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
- 87  6,09
RMN (¹H, DMSO): 8,75 (dd, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,2 (s, HCOOH), 8,0 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + agua), 3,2 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).
MS (m/z): 484, 486 [MH]⁺.
- Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-[3-((4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
- 88  8,12
RMN (¹H, DMSO): 8,2 (s, HCOOH), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (t, 3H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).
MS (m/z): 542, 544 [MH]⁺.
- Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
- 89  7,17
RMN (¹H, DMSO): 9,6 (dd, 1H), 8,2 (s, HCOOH), 7,9 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).
MS (m/z): 484, 486 [MH]⁺.
- Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
- 90  6,96
RMN (¹H, DMSO): 8,2 (s, HCOOH), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,3 (m, 1H + agua), 3,2 (t, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).
MS (m/z): 504, 506 [MH]⁺.
- Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano
- 91  8,33
RMN (¹H, DMSO): 8,2 (s, HCOOH), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 3,5 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,4



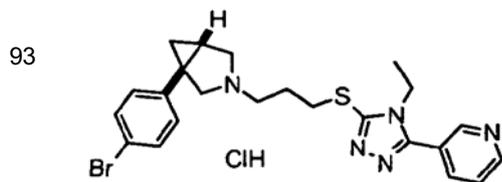
(m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,85 (m, 3H), 1,3 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).
MS (m/z): 487, 489 [MH]⁺.

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-([5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



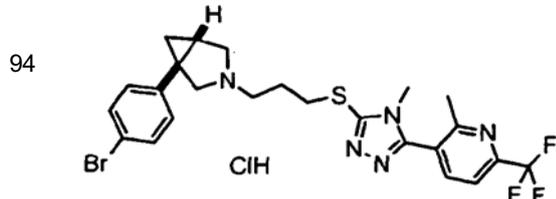
n.d.
RMN (¹H, CD₃OD): 7,54 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,3 (m, 3H), 1,50-1,3 (2t, 2H).

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-([4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



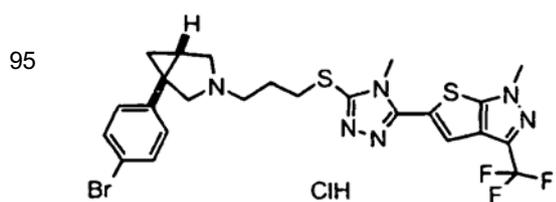
2,42
RMN (¹H, DMSO): 10,45 (s a, HCl), 8,85 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,1 (dt, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,6 (m, 2H + agua), 3,35 (m, 4H), 2,5 (m, 2H + DMSO), 2,2 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,2 (t, 3H), 1,1 (m, 1H).
MS (m/z): 484, 486 [MH]⁺

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-([4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



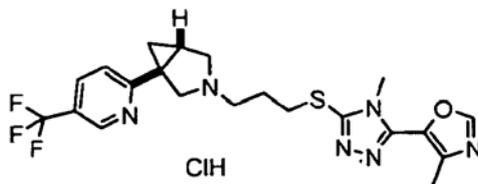
3,02
RMN (¹H, DMSO): 10,45 (s a, HCl), 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,5 (m, 1H + agua), 3,4 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 2,5 (s, 3H + DMSO), 2,2 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,2 (m, 1H), 1,1 (m, 1H).
MS (m/z): 552, 554 [MH]⁺.

Clorhidrato de 5-[5-([3-((1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol



n.d.
RMN (¹H, DMSO): 10,6 (s ancho, 1H, HCl), 7,65 (s, 1H), 7,5(d,2H), 7,25 (d, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H + agua), 3,7 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,2 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,1 (m, 1H).
MS (m/z): 597, 599.

Ejemplo 96: Clorhidrato de 3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (70 mg, 45%), a partir de 1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

RMN (base libre correspondiente, ^1H , CD_3OD): 8,71 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 3,36 (t, 2H), 3,13 (d, 1H), 2,8 (d, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (dd, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,26 (dd, 1H).

5

MS (m/z): 465 $[\text{MH}]^+$.

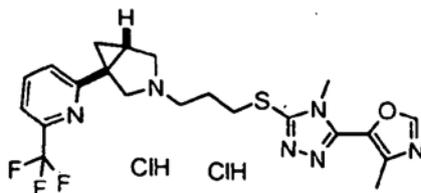
El Ejemplo 96 se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semi-preparativa usando una columna quiral Chirapak AD-H 5 μm , 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: Etanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático al 30% de B v/v, caudal 6 ml/min, detección UV a 270 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una columna quiral Chirapak AD-H 5 μm , 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: Etanol, gradiente isocrático al 30% de B v/v, caudal 0,8 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 18 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (70 mg). Tr = 19,09 min. Pureza al 100% a/a por UV.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 18 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (70 mg). Tr = 21,6 min. Pureza al 99% a/a por UV.

20 El Enantiómero 2 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log mayor que el Enantiómero 1.

Ejemplo 97: Clorhidrato de 3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

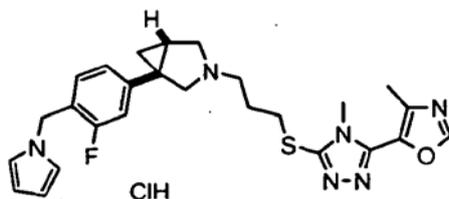


25 Se disolvió 3-(fenilmetil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,19 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) y se añadió cloridocarbonato de 1-cloroetilo (0,21 mmol). Después de dos ciclos de microondas (5 min a 120 °C y 10 min a 140 °C) el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió metanol (2 ml) y la solución se sometió a un ciclo más de microondas (10 min, 120 °C). El disolvente se retiró a presión reducida para dar 47 mg de intermedio que se usó sin purificación adicional y se trató de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (5 mg, 5%) en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco.

35

RMN (^1H , CD_3OD): 8,38 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (dd, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,65 (dd, 1H). MS (m/z): 465 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 98: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



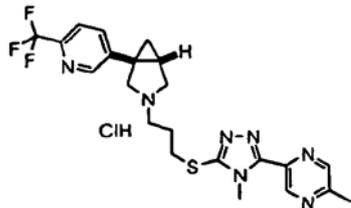
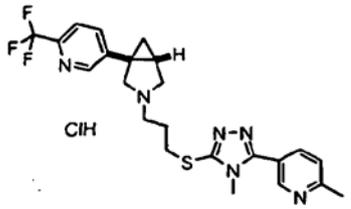
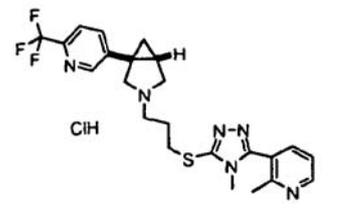
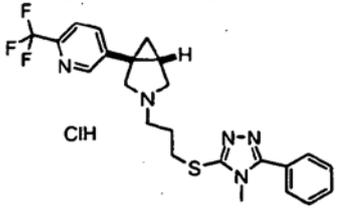
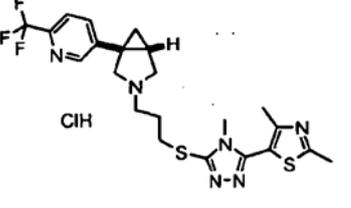
El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (5,4 mg, rendimiento = 19%), a partir de 1-[3-fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 57).

RMN (en forma de sal formiato) (^1H , CDCl_3): 7,9 (s, 1H), 6,8 (m, 4H), 6,65 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,4 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,2 (d, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,6 (d, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,45 (t, 1H), 0,8 (m, 1H); no se observó protón ácido. MS (sal clorhidrato) (m/z): 475 $[\text{MH}]^+$.

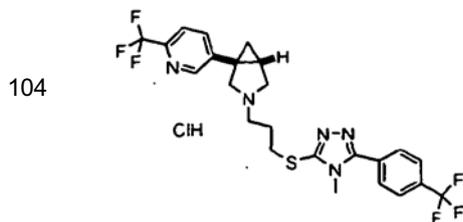
45

Ejemplos 99-104:

Los Ejemplos 99-104 se prepararon en forma de sólidos ligeramente higroscópicos de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (40 mg) de forma análoga al método que se ha descrito para los Ejemplos 53-58.

EJ.	Nombre y Estructura	R (min)	Datos analíticos
99	<p>Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	5,82	MS (m/z): 477 [MH] ⁺
100	<p>Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	5,05	RMN (¹ H, DMSO): 9,11 (d, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (dd a, 1H), 7,83 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (d, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 1,69 (dd, 1H), 1,47 (t, 1H). No se observó protón ácido. MS (m/z): 476 [MH] ⁺ .
101	<p>Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	4,82	MS (m/z): 476 [MH] ⁺
102	<p>Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	6,27	MS (m/z): 461 [MH] ⁺
103	<p>Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[5-(2,4-dimetil-1,3-triazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano</p> 	5,40	MS (m/z): 496 [MH] ⁺

Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

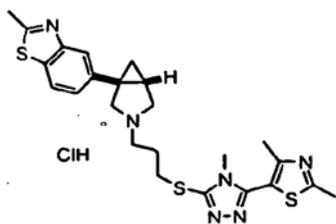


7,36 MS (m/z): 528 [MH]⁺

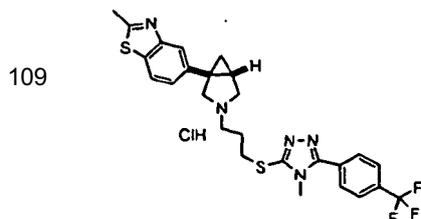
Ejemplos 105-109:

Los Ejemplos 105-109 se prepararon en forma de sólidos ligeramente higroscópicos de color blanco a partir de 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-cloropropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol (40 mg) de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 53-58.

EJ.	Nombre	R (min)	Datos analíticos
105	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-[3-(3-([4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol	5,83	MS (m/z): 478 [MH] ⁺
106	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-[3-(3-([4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol	5,04	MS (m/z): 477 [MH] ⁺
107	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-[3-(3-([4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol	6,28	MS (m/z): 462 [MH] ⁺
108	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-([5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol	5,35	MS (m/z): 497 [MH] ⁺

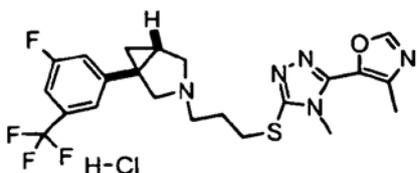


Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol



7,43
 RMN (¹H, DMSO): 7,98-8,03 (m, 4H),
 7,97 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,2
 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (d,
 2H), 3,49 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,36 (m,
 3H), 1,6 (t, 1H), 1,37 (t, 1H).
 MS (m/z): 530 [MH]⁺.

Ejemplo 110: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 383 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 46\%$) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (400 mg).

10 RMN (¹H, CD₃OD): 8,46 (s, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,47 (d a, 1H), 7,41 (d a, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (m, 1H). MS (m/z): 482 [MH]⁺

15 Se separó clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralcel AD-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contenía el 9% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 192 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 2 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contenía el 10% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 °C, detección UV a 220 nm.

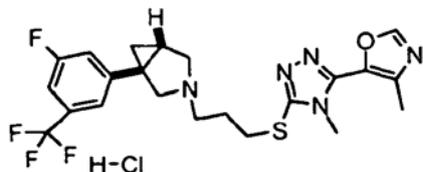
20

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 19,4 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (100 mg). Tr = 12,6 min. Pureza >99% a/a por UV.

25 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 18,3 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (100 mg). Tr = 14,7 min. Pureza >99% a/a por UV.

El Enantiómero 1 mostró un fpK_i (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

30 **Ejemplo 110: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 383 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 46\%$) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (400 mg).

5

RMN (^1H , CD_3OD): 8,46 (s, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,47 (d a, 1H), 7,41 (d a, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (m, 1H). MS (m/z): 481 $[\text{MH}]^+$.

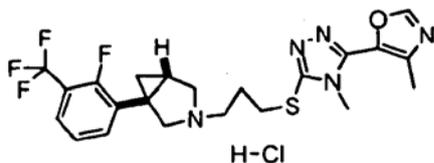
- 10 Se separó clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralcel AD-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO_2 que contenía el 9% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 192 bar, T 36 °C, detección UV a 220 nm, bucle 2 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO_2 que contenía el 10% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35 °C. detección UV a 220 nm.

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 19,4 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (100 mg). Tr = 12,6 min. Pureza >99% a/a por UV.

El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 18,3 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (100 mg). Tr = 14,7 min. Pureza >99% a/a por UV.

25 El Enantiómero 1 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 2.

Ejemplo 111: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano



30 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 349 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 45\%$) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (400 mg).

35 RMN (^1H , CD_3OD): 8,46 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,1 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,34 (m, 1H). MS (m/z): 481 $[\text{MH}]^+$.

40 Se separó clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, eluyente 88/12 de n-Hexano/Etanol (isocrático), caudal 1 ml/min, P 200-400 bar, T 36 °C, detección UV a 200-400 nm, bucle 2 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, eluyente 88/12 de n-Hexano/Etanol (isocrático), caudal 1 ml/min, P 200-400 bar, T 36 °C, detección UV a 200-400 nm.

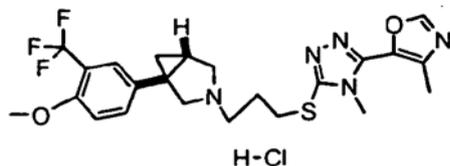
45

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 37 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (98 mg). Tr = 20,4 min. Pureza al 98,5% a/a por UV.

50 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 35 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (98 mg). Tr = 23,0 min. Pureza al 99,5% a/a por UV.

El Enantiómero 2 mostró un fpKi (D3) >1 unidad log. mayor que el Enantiómero 1.

5 **Ejemplo 112: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 658 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco ($r = 76\%$) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (430 mg).

10

RMN (^1H , CD_3OD): 8,37 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 3,9 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,65-3,30 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,43 (t, 1H), 1,24 (m, 1H). MS (m/z): 494 $[\text{MH}]^+$.

15 Se separó clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano para dar los enantiómeros separados por Cromatografía de Fluidos Supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, eluyente 70/30 de n-Hexano/Etanol + isopropilamina al 0,1% (isocrático), caudal 6 ml/min, detección UV a 270 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una Cromatografía de Fluidos Supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, eluyente 70/30 de n-Hexano/Etanol (isocrático), caudal 0,8 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

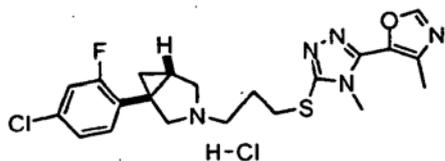
20

El Enantiómero 1 se recuperó con un rendimiento de 18,3 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (100 mg). Tr = 15,5 min. Pureza > 99% a/a por UV.

25 El Enantiómero 2 se recuperó con un rendimiento de 22,2 mg en forma de un sólido de color blanco, sal clorhidrato del racemato (100 mg). Tr = 17,5 min. Pureza > 99% a/a por UV.

El Enantiómero 2 mostró un fpKi (D3) >2 unidades log. mayor que el Enantiómero 1.

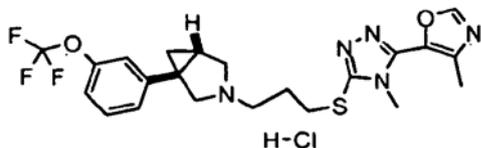
30 **Ejemplo 113: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-azabicyclo[3.1.0]hexano**



35 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 112 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-cloro-2-fluorofenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (130 mg).

RMN (^1H , CD_3OD): 8,27 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,1 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,4-3,2 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 1,4 (t, 1H), 1,18 (t, 1H). MS (m/z): 448 $[\text{MH}]^+$.

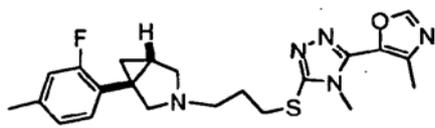
40 **Ejemplo 114: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-(2-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-(3-[[trifluorometil]oxi]fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 160 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (150 mg).

- 5 RMN (¹H, CD₃OD): 8,41 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,69 (d, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,3 (m, 3H), 1,57 (dd, 1H), 1,36 (t, 1H). MS (m/z): 480 [MH]⁺

Ejemplo 115: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



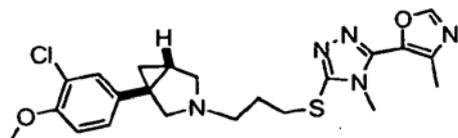
H-Cl

10

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 60 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (148 mg).

- 15 RMN (¹H, CD₃OD): 8,39 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,01 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,45 (t, 1H), 1,21 (t, 1H). MS (m/z): 428 [MH]⁺

Ejemplo 116: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



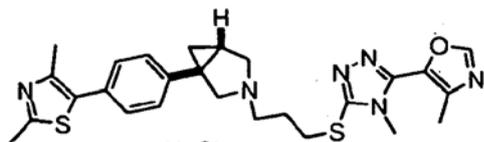
H-Cl

20

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 56 mg en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (60 mg).

- 25 RMN (¹H, CD₃OD): 8,4 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,6-3,3 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,2 (m, 1H). MS (m/z): 460 [MH]⁺.

Ejemplo 117: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



H-Cl

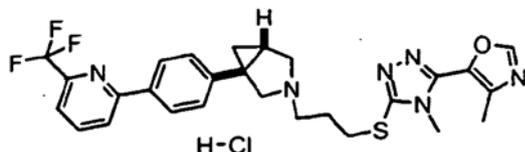
30

Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano (70 mg), 3-[[3-cloropropil]tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (85 mg), carbonato potásico (43 mg), Na₂CO₃ y yoduro sódico (45 mg) en DMF anhidra (0,6 ml) se calentó a 60 °C durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con acuoso saturado bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano con respecto a MeOH al 10% en diclorometano) para dar 65 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (1 ml) se le añadió HCl (1 M en Et₂O, 0,13 ml), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et₂O para dar 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 50%).

40

- RMN (¹H, DMSO): 10,39 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (t, 1H), 3,51 (m a, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,15 (m, 1H); MS (m/z): 507,2 [MH]⁺.

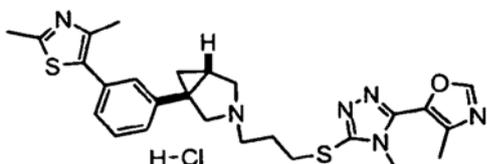
Ejemplo 118: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 117 (usando (1R,5S/1S,5R)-1-[4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano) con un rendimiento del 55% en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN (^1H , CDCl_3): 10,44 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (t, 1H), 3,53 (m a, 1H), 3,28 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,17 (m, 1H); MS (m/z): 541,2 $[\text{MH}]^+$.

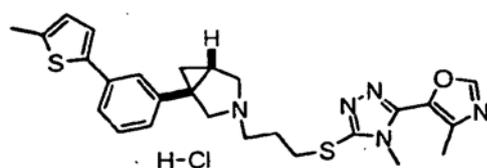
Ejemplo 119: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 117 (usando (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano) con un rendimiento del 53% en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN (^1H , CDCl_3): 10,53 (a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 4,07 (dd, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (t, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,68 (t, 1H), 1,16 (t, 1H); MS (m/z): 507,1 $[\text{MH}]^+$.

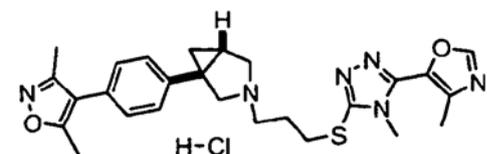
Ejemplo 120: Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



30 El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 117 (usando (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano) con un rendimiento del 51% en forma de un sólido de color blanco.

RMN (^1H , CDCl_3): 10,44 (a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,18 (dt, 1H), 6,84 (t, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (t, 1H), 3,54 (tm, 1H), 3,28 (t, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,19 (t, 2H), 1,65 (t, 1H), 1,16 (t, 1H); MS (m/z): 472,0 $[\text{MH}]^+$.

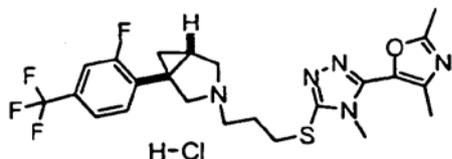
Ejemplo 121: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método que se ha descrito en el Ejemplo 117 (usando (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano), con un rendimiento del 55% en forma de un sólido de color blanco.

5 MS (m/z): 491,2 [MH]⁺.

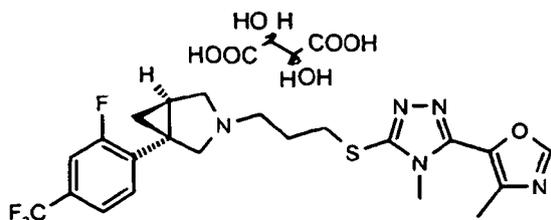
Ejemplo 122: Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



10 Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Preparación 18, 60 mg), 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (Preparación 78, 78 mg), 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (2,2 mmol/g, 140 mg) y una cantidad catalítica de NaI en acetonitrilo seco (3 ml) se calentaron a 70 °C durante 4 h y después durante una noche a 55 °C. La resina se retiró por filtración y se lavó con acetonitrilo (2 x 3 ml). El disolvente se retiró al vacío, el sólido restante se disolvió en DMF seca (0,5 ml) y se añadió 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (Preparación 78, 60 mg) seguido de carbonato potásico (118 mg). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante una noche. A temperatura ambiente se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (4 ml) y la suspensión se extrajo con DCM (2 x 6 ml). La solución resultante se cargó sobre una columna SCX y se eluyó con MeOH seguido de MeOH/NH₃ 0,25 M. El material resultante se purificó por HPLC preparativa y después se convirtió en la sal clorhidrato siguiendo el método descrito para el Ejemplo 15 para dar el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (37 mg, rendimiento del 27%).

25 RMN (¹H, DMSO): 10,38 (a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 3,98 (d a, 1H), 3,76 (d a, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54 (a, 1H), 3,44 (t a, 1H), 3,31 (a, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,63 (t, 1H), 1,13 (t, 1H). MS (m/z): 496 [MH]⁺.

Ejemplo 123: Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



30 **Métodos de HPLC**

Ensayo HPLC (realización corta):

Tipo de columna	Phenomenex LUNA
Longitud de columna [cm]	5
Diámetro interno [cm]	0,2
Tamaño de partícula [um]	3,0
Fase móvil	A: TFA al 0,05% v/v en agua/B: TFA al 0,05% v/v en acetonitrilo
Etapas:	Tiempo 0 min al 100% de A
Etapas:	Tiempo 8 min al 5% de A
Etapas:	Tiempo 8,01 min al 100% de A
Caudal [ml/min]	1
Temperatura de la columna [°C]	40
Temperatura del automuestreador [°C]	AMB
Tipo de detector	UV
Longitud de onda [nm]	220
Volumen de inyección [μl]	1
Tiempo de realización	8 min.

HPLC quiral 1

Tipo de columna	Chiracel OD-H
Longitud de columna [cm]	25
Diámetro interno [cm]	4,6
Tamaño de partícula [um]	5
Fase móvil	Heptano/IPA 85/15% v/v
Caudal [ml/min]	1
Temperatura de la columna [°C]	30
Temperatura del automuestreador [°C]	AMB
Tipo de detector	UV
Longitud de onda [nm]	220
Volumen de inyección [l]	10
Factor de dilución	5

Ensayo HPLC (realización larga):

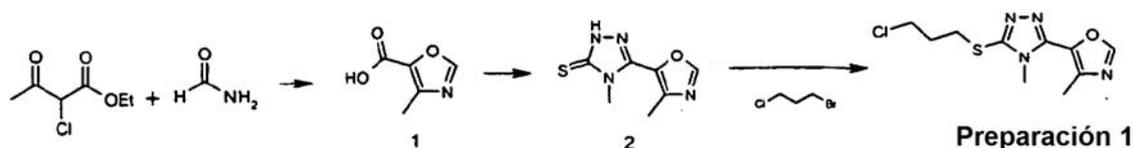
Tipo de columna	LUNA 3 fenilo-hexilo
Longitud de columna [cm]	15
Diámetro interno [cm]	0,46
Tamaño de partícula [m]	3,0
Fase móvil	A: TFA al 0,05% v/v en agua/B: TFA al 0,05% v/v en acetonitrilo
Etapa 1: Tiempo-Reserv. A-Reserv. B	Tiempo 0 min al 95% de A-5% de B
Etapa 2: Tiempo-Reserv. A-Reserv. B	Tiempo 30 min al 5% de A-95% de B
Etapa 3: Tiempo-Reserv. A-Reserv. B	Tiempo 30,01 min al 95% de A-5% de B
Caudal [ml/min]	1
Temperatura de la columna [°C]	40
Temperatura del automuestreador [°C]	AMB
Tipo de detector	UV
Longitud de onda [nm]	220
Volumen de inyección [l]	10
Tiempo de realización	30 min

HPLC quiral 2

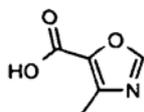
Tipo de columna	CHIRALPAK AD
Longitud de columna [cm]	25
Diámetro interno [cm]	4,6
Tamaño de partícula [m]	10
Fase móvil	Heptano/IPA 85/15% v/v
Caudal [ml/min]	0,8
Temperatura de la columna [°C]	25
Temperatura del automuestreador [°C]	AMB
Tipo de detector	UV
Longitud de onda [nm]	270
Volumen de inyección [l]	10
Factor de dilución	10

5

Preparación 123(1): 3-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol
Esquema A



Preparación 123(1A): Ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico



10

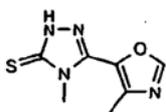
Se disolvió 2-cloroacetoacetato de etilo (28,6 g, 24,0 ml) en DMF (28,6 ml) y se añadió formamida (19,5 ml). La solución resultante se calentó hasta 120 °C (temperatura interna) en una atmósfera de nitrógeno durante 21 h. La mezcla se dejó enfriar a 20 °C, se diluyó con terc-butil metil éter (172 ml) y se lavó con agua (115 ml). La fase

- acuosa se extrajo de nuevo con 115 ml de terc-butil metil éter, las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (86 ml) y se trataron con NaOH 3 N (86 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas. La capa orgánica se descartó mientras la acuosa se acidificó con 20 ml de HCl concentrado (sol. al 37%) hasta pH 2 durante 10 minutos. Un precipitado comenzó a formarse de la solución. La suspensión se agitó a 20 °C durante 2 h, se filtró y la torta se lavó con 14,3 ml de agua fría (aprox. 10 °C). El sólido recogido se secó a alto vacío a 40 °C durante 16 horas. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento teórico del 35,3% (7,81 g).

RMN (¹H, DMSO-d₆, ppm): 13,5 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 2,38 (s, 3H)

10 MS (m/z): 128 [MH]⁺

Preparación 123(1B): 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona



- Se disolvió ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico (preparado de acuerdo con el método de Preparación 1A, 12,9 g) en DMF (60 ml) y se trató con 4-metil-3-tiosemicarbazida (11,61 g). Después, se añadió disopropiletilamina (DIPEA) (31,0 ml) a 20 °C. En un baño enfriado con hielo, se añadió gota a gota T3P al 50% p/p en acetato de etilo (90 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 6 horas.

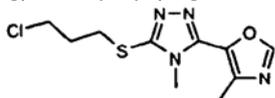
- 20 La mezcla se diluyó con NaOH 4 M (120,0 ml). La mezcla bifásica resultante se dejó separar y la capa orgánica superior se descartó. La capa acuosa (pH = 8) se ajustó a pH = 11 con más cantidad de NaOH 4 M (60 ml) y después se calentó a 70 °C (temperatura interna) durante 30 minutos. Después de enfriar durante una noche, se añadió lentamente HCl al 37% hasta que se alcanzó un pH = 5.

- 25 La suspensión se agitó durante 8 horas, después el sólido se filtró, se lavó con agua (60 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento teórico del 53% (10,48 g).

RMN (¹H, DMSO-d₆, ppm): 14,11 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

30 MS (m/z): 197 [MH]⁺

3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol



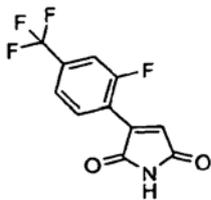
- Se añadió 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (preparada de acuerdo con el método de Preparación 2A, 380 g) a una mezcla de metanol (1140 ml) y acetona (2660 ml) seguido de K₂CO₃ (380 g) y 1-bromo-3-cloropropano (251 ml). La suspensión se agitó a 20 °C durante 4 h. El volumen de disolvente se redujo, después se añadió acetato de etilo (4800 ml) y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (2400 ml cada vez). La capa orgánica se destiló a aproximadamente 3300 ml, se diluyó con acetato de etilo (3800 ml) y se destiló de nuevo al mismo nivel que anteriormente. Ya se observó algo de precipitado al refrigerar la mezcla que se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente heptano (3800 ml) durante un periodo de 30 minutos después de lo cual se formó más producto en forma de un sólido fino y pesado. La suspensión se agitó durante cuatro horas más a 20 °C. El sólido se recogió por filtración y se lavó con 1140 ml de una mezcla de acetato de etilo/heptano (1:2). El sólido se secó en la estufa a 40 °C a presión reducida durante una noche para dar 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol con un rendimiento teórico del 59,3% (314 g).

45

RMN (¹H, DMSO-d₆, ppm): 8,55 (s, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (m, 2H)

MS (m/z): 273 [MH]⁺

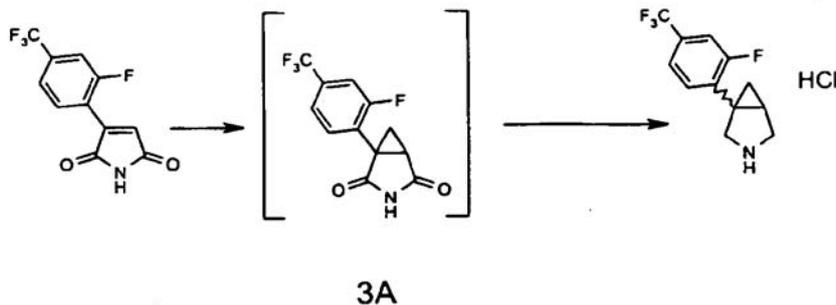
- 50 **Preparación 123(2): 3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona**



Se suspendió maleimida (48,6 g) en acetonitrilo (300 ml) en una atmósfera de N₂ y se añadió nitrito de terc-butilo (38 ml) seguido de cloruro de cobre (II) (45 g). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 4-amino-2-fluorotrifluorobenceno puro (50 g, 35,2 ml) en aprox. 45 min. La temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C durante la adición de anilina y se observó desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h y después durante una noche a 20 °C. Después, se añadió HCl al 10% (300 ml). La mezcla bifásica obtenida se extrajo con AcOEt (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (300 ml, 6 vol.) y después con NaCl al 10% (300 ml). Después de la evaporación del disolvente a sequedad, el residuo se disolvió en IPA (200 ml) y se destiló de nuevo a sequedad. Después, se añadieron IPA (100 ml, 2 vol.) y 2,6-lutidina (17,5 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 20 min para obtener una solución transparente de color oscuro. Después de la refrigeración a 20 °C, la suspensión se agitó durante una noche y después el sólido se filtró lavándolo tras la filtración con agua (200 ml). Después del secado a 50 °C al vacío, el producto se obtuvo en forma de un sólido de color beige con un rendimiento teórico del 30,6% (22,13 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) ppm: 11,29 (s a, 1H); 8,21 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,15 (s, 1H)

Preparación 123(3): 1-(1R,5S/1S,5R)-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona



Preparación 123(3A): 1-(1R,5S/1S,5R)-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3 azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

20

Se añadió hidróxido potásico (258,1 g) a una suspensión agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (1013 g) en dimetilsulfóxido (4470 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h (o hasta que se observó una solución transparente). Después, se añadió gota a gota 3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (preparada de acuerdo con el método de la Preparación 2, 596,0 g) disuelta en dimetilsulfóxido (1490 ml) en 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 25 °C y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h.

25

Después, la mezcla se diluyó con terc-butil metil éter (6000 ml) y se añadió lentamente HCl 2 N (4800 ml) a temperatura ambiente. Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con terc-butil metil éter (3000 ml) y las capas orgánicas recogidas se lavaron dos veces con agua (3000 ml) y después con NaCl al 10% (3000 ml).

30

La capa orgánica se concentró a 1800 ml, después se añadieron 4800 ml de tetrahidrofurano y la solución se concentró de nuevo a 1800 ml. La solución en tetrahidrofurano resultante de 1-(1R,5S/1S,5R)-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona se usó tal cual en la siguiente etapa.

35

Sal (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano del ácido clorhídrico

40

Se cargó NaBH₄ (351 g) en una atmósfera de N₂ seguido de tetrahidrofurano (3600 ml), después se añadió gota a gota la solución de 1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en tetrahidrofurano preparado en la etapa anterior en 1 h y la suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h.

Después, se añadió gota a gota el complejo $\text{BF}_3\text{-THF}$ (1440 ml) en 1 h y 30 min manteniendo la temperatura interna alrededor de 25 °C y la suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 24 h.

5 La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente metanol (2400 ml) en 2,5 h controlando el desprendimiento de gas. Después, la suspensión se calentó a reflujo durante 30 min y se destiló hasta 2400 ml a presión atmosférica. La suspensión resultante se diluyó con terc-butil metil éter (6000 ml) y HCl 2 N (3600 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La fase acuosa se descargó y la fase orgánica se lavó dos veces con NaOH 2 N (2400 ml) y después con una solución al 10% de NaCl (3000 ml).

10 La fase orgánica se destiló hasta 1800 ml, después se diluyó con 3000 ml de terc-butil metil éter y se destiló de nuevo hasta 1800 ml.

Se añadieron 3000 ml de terc-butil metil éter seguido de 780 ml de HCl 5-6 N en isopropanol y la precipitación se observó inmediatamente.

15

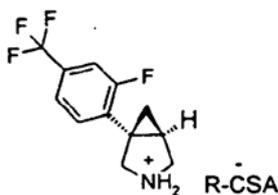
La suspensión se maduró durante una noche y después el sólido se retiró por filtración lavándolo con terc-butil metil éter (1200 ml). Después del secado a 40 °C durante 16 h, se obtuvo sal clorhidrato de 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (369,1 g) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento teórico del 57% en mol.

20

RMN (^1H , DMSO- d_6 , ppm): 9,64 (s a, 2H); 7,70 (dd, 1H); 7,64 (t, 1H); 7,58 (dd, 1H); 3,62 (dd, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,42 (d, 1H); 3,35 (d, 1H); 2,24 (m, 1H); 1,41 (t, 1H); 1,15 (m, 1H)

Preparación 123(4): Sal (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano del ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]-metanosulfónico

25



Se suspendió la sal clorhidrato de 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano obtenida de la Preparación 3 (369,0 g) en terc-butil metil éter (2950 ml) y se trató con NaOH 1 N (1850 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos para conseguir la disolución completa y después se dejó separar. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (1850 ml) y después con 1850 ml de una solución al 10% p/p de NaCl. La capa orgánica se concentró hasta 1110 ml, se diluyó con más terc-butil metil éter (1850 ml) y se destiló hasta 1110 ml.

30

La solución se diluyó con acetonitrilo (1850 ml) y se destiló de nuevo hasta 1110 ml. La solución resultante se diluyó hasta 2960 ml y se añadió (-)-(R)-ácido canforsulfónico (171,63 g). La cantidad exacta de (-)-(R)-ácido canforsulfónico se determinó introduciendo una corrección en base al ensayo p/p del material de partida.

35

Se observó la disolución completa seguida de precipitación después de 30 minutos. La suspensión se maduró durante 22 horas a 20 °C en una atmósfera de N_2 ; después se filtró y la torta se lavó con más cantidad de acetonitrilo (740 ml). El sólido recogido se puso en la estufa a 40 °C a presión reducida durante 18 h. Se obtuvieron 223,5 g del compuesto del título con un rendimiento teórico del 35,8% en mol.

40

^1H RMN (DMSO- d_6) ppm: 9,12 (s a, 2H); 7,72 (dd, 1H); 7,63 (t, 1H); 7,60 (m, 1H); 3,67 (dd, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,42 (d, 1H); 2,90 (d, 1H); 2,67 (m, 1H); 2,41 (d, 1H); 2,26 (m, 2H); 1,95 (t, 1H); 1,87 (m, 1H); 1,79 (d, 1H); 1,30 (m, 3H); 1,19 (m, 1H); 1,05 (s, 3H); 0,76 (s, 3H)

45

Ensayo HPLC (realización corta): > 99% a/a

HPLC quiral 1: exceso enantiomérico (e.e.) >80%

50 Tartrato de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano del ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (310 g), preparado de forma análoga a como se ha descrito antes en la

La sal (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano del ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (310 g), preparado de forma análoga a como se ha descrito antes en la

Preparación 123(4), se suspendió en terc-butilmetil éter (3,1 l) y se trató con NaOH 1 N (1,55 l). Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó dos veces con agua (1,55 l cada vez) y después se evaporó a aproximadamente 620 ml. Se añadió terc-butil metil éter recién preparado (620 ml) y la solución se evaporó de nuevo para dar 620 ml. Después de la adición de DMF (0,93 l), la solución se evaporó hasta aproximadamente 0,93 l. Se añadieron K₂CO₃ de malla 325 (143 g), KI (171 g) y 3-[(3cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (283 g) preparado de forma análoga a la Preparación 123(1) a temperatura ambiente. Después, la suspensión obtenida se calentó a 62-63 °C durante 5 h y después se enfrió a 20 °C. Después de la dilución con acetato de etilo (1,55 l), se añadió agua (1,55 l) y las fases se dejaron separar. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (775 ml cada vez), se diluyó con más cantidad de acetato de etilo (0,31 l), se concentró para dar 620 ml, se diluyó con más cantidad de acetato de etilo (620 ml) y se evaporó de nuevo a sequedad. Una porción del sólido ceroso de color amarillo obtenido de este modo (315 g sobre un total de 330 g) se disolvió en acetona (2,30 l) y se añadió ácido L-tartárico (93,3 g) a 20 °C. Después de 20 min, se añadió agua (74 ml) para disolver completamente el ácido. La precipitación de un sólido de color blanco sucedió inmediatamente. La mezcla se agitó durante 3 h a 20 °C, después se filtró y la torta se lavó con una mezcla 2/1 de acetona/agua (0,9 l). Después del secado al vacío a 40 °C durante 20 h, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (347 g) y con una pureza típica del 97,8% a/a por HPLC (realización corta).

RMN (¹H, DMSO-d₆): 8,55 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,33 (d, 1H), 3,19 (t, 2H), 3,13 (d, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,37 (s, 3H). 1,94 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,35 (t, 1H), 0,82 (dd, 1H). MS (m/z): 482 [MH]⁺.

Ejemplo 124: Efecto de la administración aguda de clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano sobre el deseo sexual y el comportamiento consumatorio en ratas macho

Antecedentes: Para evaluar el efecto de las recompensas naturales y para diferenciar potencialmente este enfoque comparado con los patrones oro activos clínicamente, el efecto del compuesto del título (0,03, 0,3 y 3 mg/kg i.p.; -1 hora, preparado de forma análoga al Ejemplo 40) en el deseo sexual y el comportamiento consumatorio se evaluó en la rata después de la administración aguda. El efecto del compuesto del título se evaluó de acuerdo con un diseño experimental del cuadrado latino en ratas Wistar macho (aproximadamente 300 g tras la llegada) y hembras (250 g tras la llegada).

Método - Se trataron ratas macho con experiencia sexual con el compuesto del título y se sometieron 1 h más tarde a un ensayo de motivación de incentivo sexual (10 minutos) en el que las ratas macho se expusieron de forma individual a incentivos de hembras receptivas y machos activos (Agmo A., Journal of Comparative Psychology. 117(1), marzo de 2003, 3-14). Los siguientes parámetros se puntuaron: (1) tiempo gastado en las zonas de incentivo (cerca de la jaula de incentivo); (2) número de visitas a las zonas, y (3) puntuación de preferencia (tiempo gastado en la zona de incentivo sexual/(tiempo en la zona de incentivo sexual + tiempo en la zona de incentivo social)). Inmediatamente después del ensayo de motivación de incentivo, cada sujeto se transfiere a una jaula de observación en presencia de una hembra receptiva y después se registra su comportamiento copulatorio hasta el final del 1^{er} intervalo post-eyaculación. En la jaula de observación, se registraron los siguientes parámetros de comportamiento: (1) latencia de monta (tiempo desde la introducción de la hembra hasta la primera monta con empujones pélvicos); (2) latencia de intromisión (tiempo desde la introducción de la hembra hasta la primera monta con penetración vaginal); (3) latencia de eyaculación (tiempo desde la 1^a intromisión hasta la eyaculación); (4) intervalo post-eyaculación (tiempo desde la eyaculación hasta la siguiente intromisión); (5) número de montas, y (6) número de intromisiones.

Resultados - Los datos se expresaron como media ± s.e.m.

Tabla 1 - Efecto del compuesto del título (0, 0,03, 0,3 y 3 mg/kg i.p. - 1 hora) en la motivación de incentivo sexual de ratas macho

Comportamiento	Vehículo (n = 9)	Ejemplo 40 0,03 mg/kg (n = 9)	Ejemplo 40 0,3 mg/kg (n = 9)	Ejemplo 40 3 mg/kg (n = 9)
Tiempo en la zona de incentivo sexual (s)	350,07 ± 21,95 ++	367,57 ± 23,53 +	335,12 ± 32,47 +	355,91 ± 13,70 +
Tiempo en la zona de incentivo social (s)	82,32 ± 9,16	73,69 ± 12,48	86,84 ± 13,38	76,83 ± 10,05
Nº de visitas a la zona de incentivo sexual	26,11 ± 1,09 +	23,44 ± 1,95 ++	23,89 ± 2,06 ++	21,78 ± 1,72 ++
Nº de visitas a la zona de incentivo sexual	18,11 ± 1,17	15,33 ± 1,60	17,44 ± 2,49	14,00 ± 1,85

++p<0,01; hembra receptiva frente a macho activo

Tabla 2- Efecto del compuesto del título (0, 0,03, 0,3 y 3 mg/kg; i.p.-1 hora) en el comportamiento consumatorio del

macho

Comportamiento	Vehículo (n = 9)	Ejemplo 40 0,03 mg/kg (n = 9)	Ejemplo 40 0,3 mg/kg (n = 9)	Ejemplo 40 3 mg/kg (n = 9)
Nº de montas	2,8 ± 1,2	3,4 ± 0,7	2,3 ± 0,8	4,8 ± 1,2 **
Nº de intromisiones	15,6 ± 2,3	15,8 ± 1,3	15,6 ± 1,5	16,8 ± 2,1
Latencia de monta (s)	5,6 ± 1,0	4,6 ± 0,8	5,3 ± 0,8	6,4 ± 1,5
Latencia de intromisión (s)	8,9 ± 2,2	6,3 ± 0,8*	7,0 ± 1,1	8,8 ± 2,0
Latencia de eyaculación (s)	214,1 ± 5,8	202,2 ± 19,6	228,3 ± 53,3	272,8 ± 41,6**
Intervalo post-eyaculación (s)	371,6 ± 35,2	403,0 ± 37,4	455,3 ± 73,4*	485,1 ± 67,3**

* p<0.05; **p<0.01; tratamiento frente a vehículo

Conclusiones - El compuesto del título no afectó al deseado sexual de las ratas macho cuando se expusieron a estímulos sexuales y sociales. De forma interesante, se observó un efecto específico del compuesto en patrones de eyaculación como se reflejó por un aumento significativo en el número de latencia de montas y eyaculación y el intervalo post-eyaculación.

Ejemplo 125: Efecto de tartrato de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan en la ingesta de comida inducida por estrés

Modelo animal de sobrealimentación

Hacer dieta es el indicador más potente de sobrealimentación en respuesta al estrés. En este caso específico, las conductas de alimentación excesiva/depurativas se reconocen como las principales características de las enfermedades humanas (bulimia nerviosa o anorexia, respectivamente). Dos factores críticos parecen modular la producción de la sobrealimentación: un historial de restricción alimenticia y el acceso de comida muy apetitosa (HP), (de alta densidad en grasas y azúcares) y la interacción con el estrés ambiental. En base a estas premisas, pueden desarrollarse modelos preclínicos para explorar el posible efecto terapéutico de compuestos de ensayo sobre la sobrealimentación. Puede usarse el modelo descrito por Hagan et al (Hagan, MM et al, *Physiol* y *Ben* 77 (2002): 45-54).

A su modelo pueden aplicarse ligeras modificaciones como las que se indican a continuación, por ejemplo:

- Instrumento para administrar FS: puede usarse el Rechazo Pasivo (Gemini Avoidance System, Coulbourn Instrument, San Diego) en lugar de las 4 pistas cerradas con pisos de barra de metal (Coulbourn Instrumentos Habitest sistema, Allentown, PA).
- Realimentación: 4 días en vez de 6.
- Alimentos HP: Baiocchi ® (Barilla) en lugar de galletas Oreo ®
- Para el sometimiento de los animales al tratamiento farmacológico, véase: Placidi et al, *Int J Coma Disord* 2004 36 (3) 328 – 41.

En base al modelo de Hagan et al, e incorporando los cambios anteriores, puede establecerse un modelo para la sobrealimentación de la siguiente manera. Ratas hembra Sprague Dawley (7 semanas de edad) pueden enjaularse individualmente a 21 + 1 °C y en un ciclo de luz/oscuridad de 12h/12h (fase oscura: 18:00 -06:00) durante todo el período del experimento. Antes de comenzar, las ratas pueden acostumbrarse a estas condiciones durante 7 días.

Después, las ratas pueden dividirse en dos grupos (16 animales/grupo). Un grupo puede alimentarse a discreción (grupo sin restricción: NR) durante los 24 días del experimento, mientras que el otro grupo (grupo con restricción: R) puede recibir una dieta restringida (66% de la cantidad de ingesta de alimento con respecto a la del otro grupo de control) durante 4 días y con alimentación a discreción los 4 días siguientes. Este ciclo puede repetirse 3 veces.

Después del último día de re-alimentación, cada grupo puede subdividirse en dos. Ocho animales del grupo NR y 8 animales del grupo R pueden recibir un estímulo estresante (4 descargas plantares (FS) de 0.6 mA separadas por intervalos de 15 segundos.) mientras que los 2 subgrupos pueden permanecer en la misma jaula con FS administradas durante el mismo periodo de tiempo pero sin recibir FS (sin descarga: NS). Los 4 grupos son S/NR, NS/NR, S/R y NS/R. Inmediatamente después del tiempo en el aparato de descargas, las ratas pueden someterse a un tratamiento farmacológico (administración del compuesto de ensayo o del vehículo) y luego regresar de nuevo a la colonia de animales. En cada jaula, puede colocarse una cantidad previamente medida de alimento en bolitas o HP (Baiocchi ®) y después de 4 horas medirse la ingesta de alimento. La ingesta de alimento puede expresarse en kcal.

Se han descrito otros modelos preclínicos, por ejemplo, Hudson A. L, Man J., Willems R., Nutt D. J. y Ashton D., en el 28º Annual Meeting Canadian College of Neuropsychopharmacology, 2-5 de julio del 2005, St John's, Newfoundland, Canadá.

Razonamiento - Los efectos del compuesto del título, preparado de forma análoga con el ejemplo 123, se ensayaron en el modelo animal mencionado anteriormente. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de este compuesto en animales que recibieron 3 ciclos de condiciones de dieta (restringida: R) y de estrés (con descargas) similares a la sobrealimentación en seres humanos.

Métodos - Ratas hembra Sprague Dawley (de 7 semanas) se enjaularon individualmente a 21 + 1 °C y en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12h (fase oscura: 18:00 - 06:00) durante todo el periodo del experimento. Las ratas recibieron una dieta restringida (66 % de la ingesta de alimento frente al grupo de control) durante 4 días y se alimentaron a

discreción los 4 días siguientes. Este ciclo se repitió 3 veces. Adicionalmente, otros dos grupos se alimentaron a discreción (sin restricción: NR) y recibieron la descarga (NR/S). Después del último día de re-alimentación los animales recibieron un estímulo estresante (4 descargas plantares (FS) de 0.6 mA separadas en intervalos de 15 segundos) y recibieron vehículo o el compuesto del título (0,03, 0,3 o 3 mg/kg i.p.) inmediatamente después de la

5

10

Resultados -

Tratamiento Farmacológico después de FS	n	Ingesta de HP después de 4 h (Kcal)	Ingesta de pienso después de 4 h (Kcal)	Ingesta total de alimento después de 4 h (Kcal)
S/R + vehículo i.p.	18	19,57 + 2,51	0,80+ 0,39	20,37+ 2,53
S/R + 0.03 mg/kg i.p.	19	17,11 +2,49	1,95+ 0,58	19,06+ 2,44
S/R + 0.3 mg/kg. i.p.	19	14,44 + 2,15	2,09+ 0,74	16,54+ 1,94
S/R + 3 mg/kg i.p.	20	8,89 + 1,90	2,62+ 0,79	11,51 + 1,99
S/NR + vehículo i.p.	8	8.30 + 1.78	1,56+ 1,03	9,85+ 1,40
S/NR + 3 mg/kg i.p.	8	8.73+ 2.75	1,92+ 0,66	10,65+ 2,75
Los datos del análisis se han realizado usando un programa estadístico (Estadística, STASOFT)				

Análisis de los primeros 4 grupos (S/R): hubo un efecto significativo del compuesto del título sobre la ingesta total de alimento (ANOVA de 1 vía ($F(1, 36) = 7,75$; $p = 0.008$); la dosis más elevada de 3 mg/kg disminuyó significativamente la ingesta total de alimento.

15

Hubo un efecto significativo del compuesto del título sobre HP (ANOVA ($F(1, 36) = 11.6$, $p = 0.002$); la dosis más elevada de 3 mg/kg disminuyó significativamente la ingesta de HP (p de Dunnett $< 0,01$). Hubo un efecto significativo del compuesto del título sobre el pienso ($F(1, 36) = 4.29$, $p = 0.04$); la dosis más elevada de 3 mg/kg disminuyó significativamente la ingesta de pienso (p de Dunnett $< 0,05$).

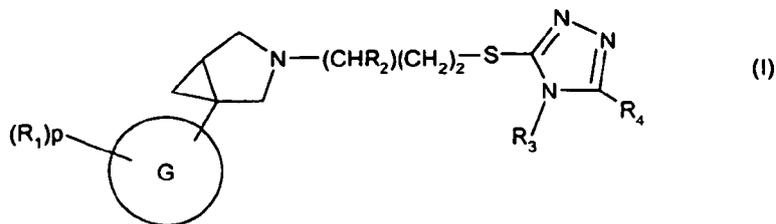
El compuesto no mostró ningún efecto inhibitorio en animales no estresados, en lo que respecta a los controles.

20

Conclusión – El compuesto del título produjo un efecto inhibitorio significativo en la sobrealimentación inducida por estrés. En animales no estresados no se observaron efectos significativos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 5 en la que:

G se selecciona entre un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;

p es un número entero que varía de 0 a 5;

R₁ se selecciona independientemente entre un grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;

- 10 R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₃ es alquilo C₁₋₄;

R₄ es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterocíclico, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de los dichos grupos está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄;

- 15 R₅ es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dioxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y un grupo de este tipo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄;

y cuando R₁ es cloro y p es 1, dicho R₁ no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula; y cuando R₁ corresponde a R₅, p es 1;

- 20 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis; y en la preparación de un medicamento para el tratamiento de eyaculación precoz.

25

2. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastorno por atracón.

3. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de eyaculación precoz.

30

4. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 5. Uso, de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I) es (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 6. Uso, de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (I) es (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis; y la eyaculación precoz.

45

8. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastorno por atracón.

50

9. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la eyaculación precoz.

10. (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el

55

tratamiento de un trastorno somatoforme, tal como un trastorno dismórfico corporal o hipercondriosis, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón, parafilia y adicciones sexuales no parafilicas, corea de Sydenham, tortícolis; y la eyaculación precoz.

- 5 11. (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastorno por atracón.
- 10 12. (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la eyaculación precoz.