ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 380 990

(51) Int. Cl.: C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)

12 TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: 08169935 .7
- (96) Fecha de presentación: **21.02.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: 2060570
 97 Fecha de publicación de la solicitud: 20.05.2009
- (54) Título: Derivados de azabiciclo[3.1.0]hexano útiles como moduladores de los receptores D3 de dopamina
- 30 Prioridad: 23.02.2004 GI

23.02.2004 GB 0403990 24.02.2004 GB 0404083 30.07.2004 GB 0417120 73) Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AV GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB

- Fecha de publicación de la mención BOPI: 22.05.2012
- 72 Inventor/es:

Arista, Luca; Bonanomi, Giorgio; Capelli, Anna Maria; Damiani, Federica; Di Fabio, Romano; Gentile, Gabriella; Hamprecht, Dieter; Micheli, Fabrizio; Tarsi, Luca; Tedesco, Giovanna y Terreni, Silvia

- 45 Fecha de la publicación del folleto de la patente: 22.05.2012
- (74) Agente/Representante:

de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 990 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azabiciclo[3.1.0] hexano útiles como moduladores de los receptores D₃ de dopamina.

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

El documento WO 2002/40471 (SmithKline Beecham) describe ciertos compuestos de benzazepina que tienen actividad en el receptor D_3 de dopamina.

El documento WO 00/42037 (BASF AG) se refiere a compuestos de triazol de fórmula (I), en la que R1, R2 y B tienen los significados dados en la descripción.

10

20

25

5

Los compuestos proporcionados por la invención tienen una alta afinidad por el receptor D3 de dopamina y por lo tanto se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que responden a la influencia de los ligandos D3 de dopamina.

El documento WO 01/98267 (PFIZER LIMITED) describe compuestos de fórmula (I) en la que X, n, q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen. Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como antagonistas de opioides, en particular de sobredosis de opioides; adicción al tabaco y al alcohol.

El documento WO 03/035622 (PFIZER PRODUCTS INC.) describe compuestos de fórmula (I) en la que X, Q, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se definen. Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como antagonistas de opioides, en particular en el abuso de sustancias.

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que tienen afinidad por los receptores de dopamina, en particular el receptor D_3 de la dopamina. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de procesos en los que la modulación, especialmente el antagonismo/inhibición, del receptor D_3 es beneficiosa, por ejemplo para tratar la dependencia de las drogas o como agentes antipsicóticos.

Debido a la presencia del ciclopropano condensado, se cree que los compuestos de fórmula (I) tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (los dos grupos unidos al sistema de anillo bicíclico están en la misma cara de

este sistema de anillo bicíclico).

10

En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que corresponden a los compuestos de la fórmula (I) que tienen disposición "cis", representada por los enlaces destacados en negrita

$$(R_1)p$$

$$G$$

$$(CHR_2)(CH_2)_2 - S$$

$$R_3$$

$$(1)^4$$

5 en la que G, p, R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅, se definen como antes para los compuestos de fórmula (I).

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) poseen al menos dos centros quirales, concretamente en la posición 1 y 5 en la parte de 3-azabiciclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la disposición *cis* fijada, los compuestos pueden existir como dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros quirales en el ciclopropano. Se apreciará también que, como ocurre con la mayoría de moléculas biológicamente activas, el nivel de actividad biológica puede variar entre los estereoisómeros individuales de una molécula dada. Se pretende que el alcance de la invención incluya todos los estereoisómeros individuales (diastereoisómeros y enantiómeros) y todas las mezclas de los mismos, incluyendo aunque no limitadas a mezclas racémicas, que demuestren actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en este documento.

En los compuestos de fórmula (I)' existen al menos dos centros quirales, que se encuentran en la parte del ciclopropano, tal y como se representa a continuación (el resaltado en negrita de los enlaces, significa la configuración "cis");

$$(R_1)p \qquad G \qquad Resolución$$

$$(I)'$$

$$Resolución$$

$$(R_1)p \qquad G \qquad (IA)$$

$$Resolución$$

cuando G es un derivado de 2-piridilo la configuración se convierte en (1R, 5R) debido a diferentes prioridades en la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog.

20 En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan 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)

$$(R_1)p \qquad \qquad (CHR_2)(CH_2)_2 - S - N N R_4$$

$$(IA)$$

en la que G, p, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen tal y como se han definido anteriormente los compuestos de

fórmula (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

25

30

35

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

- En otra realización de la presente invención, se proporcionan isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración (1R,5S):
- $5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;$
- 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1:
 - $5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-terc-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;$
- (1*R*,5*S*)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
 - $1-[5-[(1R,5S)-3-(3-\{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona, \\ \underline{enantiómero\ 2;}$
- 20 2-Metil-5-[(1*R*,5*S*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 2; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
 - La expresión "grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros monocíclico que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, por ejemplo de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de O, N y S. Cuando el grupo contiene 2-4 heteroátomos, uno se puede seleccionar de O, N y S y los demás heteroátomos pueden ser N. Los ejemplos de los grupos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.
 - La expresión "alquilo C_{1-4} " 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. La expresión "n-alquilo C_{1-4} " se refiere a los alquilos no ramificados, como se han definido anteriormente.
 - La expresión "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo alcoxi (o "alquiloxi") de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.
 - El término "halógeno" y su abreviatura "halogeno-" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando se utiliza el término "halogeno-" antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, "halogenoalquilo $C_{1.4}$ " se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo y otros grupos derivados de grupos alquilo $C_{1.4}$, como se han definido anteriormente y el término "halogenoalcoxi $C_{1.4}$ " se refiere a grupos tales como trifluorometoxi, bromoetoxi, trifluoropropoxi y otros grupos derivados de grupos alcoxi $C_{1.4}$ como se han definido anteriormente.
- La expresión "grupo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene un total de 40 8, 9, 10 ó 11 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 ó 4 ó 5 de los átomos de carbono están sustituidos opcionalmente con un heteroátomo seleccionado independientemente de 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 parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azulenilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros 45 que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1.2.4]triazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo, bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftiridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado incluyen 50 dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoguinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo y benzoazepinilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un grupo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros en el que 1, 2, 3, 4 ó 5 de los átomos de carbono se sustituyen por un heteroátomo seleccionado independientemente de

O, S y N y que está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de "heterociclilo" que son anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros completamente saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotienilo, dioxanilo, tetrahidro-2H-piranilo y ditianilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros parcialmente saturados incluyen oxazolinilo, isoxazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo y 3,6-dihidro-2H-piranilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros completamente saturados incluyen decahidroquinolinilo, octahidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo y octahidro-1H-ciclopenta-[b]piridinilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros parcialmente saturados incluyen 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepinilo.

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

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

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

30 En una realización, R_2 es hidrógeno. En otra realización R_2 es alquilo $C_{1.4}$ (p. ej. metilo).

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

35 Convenientemente, R₁ es bromo, flúor, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, cloro, metoxi, terc-butilo, trifluorometilo.

Convenientemente, 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.

5

10

15

20

25

En una realización, R₄ puede ser fenilo sustituido opcionalmente (p.ej., fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico sustituido opcionalmente tal como quinolinilo (p.ej., 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo sustituido opcionalmente (p.ej., 4-tetrahidro-2*H*-piranilo), un piridinilo sustituido opcionalmente (p.ej., 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinilo), un pirazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1*H*-pirazolil-4-ilo), un piridizinilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-pirimidinilo), un piridazinilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-metil-2-pirazinilo), un furanilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-metil-2-pirazinilo), un furanilo sustituido opcionalmente (p.ej., 5-metil-2-tiriluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un oxazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo sustituido opcionalmente (p.ej., 1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilo)

En una realización, R₃ es metilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IB) o una sal del mismo, en la que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se han definido para la fórmula (I):

$$(R_1)p = \begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}$$

$$(IB)$$

En la Fórmula (IB), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula.

5

10

15

20

25

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

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IC) o una sal del mismo, en la que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se han definido para la fórmula (I):

En la Fórmula (IC), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IB).

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (ID) o una sal del mismo, en la que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se han definido para la fórmula (I):

$$\begin{array}{c} H \\ N - (CH_2)_3 - S \\ R_3 \\ \end{array} \qquad \begin{array}{c} N - N \\ R_4 \\ \end{array} \qquad (ID)$$

- En la Fórmula (ID), en una realización, R₃ es metilo. R₄ puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula.
- 35 Los ejemplos de R₄ incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IB).

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

$$(R_1)p \qquad \qquad G \qquad \qquad (IE)$$

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:

$$(R_1)p \longrightarrow R_3$$

$$(IE_1)$$

$$(R_1)p \longrightarrow R_3$$

$$(IE_2)$$

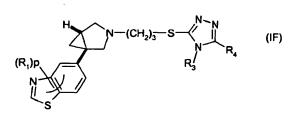
5

10

En las fórmulas (IE), (IE₁) y (IE₂), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula.

Los ejemplos de R₄ incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IB).

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IF) o una sal del mismo, en la que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se han definido para la fórmula (I):



- 15
 - En la Fórmula (IF), en una realización, R₃ es metilo. R₄ puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula.
- 20 Los ejemplos de R₄ incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IB).

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

(preparación 18), usando ácido (S)-(+)-acetilmandélico como agente de resolución.

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

Entre ellos, se describió el 1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

5

15

20

30

35

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

La configuración del (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano se asignó comparando su espectro de VCD experimental y la rotación especifica observada respecto de los datos calculados derivados ab initio para el (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase la preparación 48) como muestra de referencia.

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

Para los compuestos que se sometieron a un análisis detallado (VCD, OR. incluidos en los detalles experimentales) se reconoció una tendencia común entre la configuración absoluta del resto de 3-azabiciclo[3.1.0]hexano y la actividad de unión medida al receptor D₃ de dopamina para cada par de enantiómeros. Para el resto de los compuestos de la presente invención, en los que los estereoisómeros se estudiaron por separado, la configuración absoluta se asignó basándose en una suposición razonable por un experto en la técnica, es decir, la configuración absoluta se asignó después basándose en la actividad de unión medida al receptor D₃ de dopamina para ambos enantiómeros, y la comparación con los datos de los compuestos que se sometieron a un análisis detallado.

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

El espectro de VCD de una molécula quiral depende de su estructura tridimensional. Lo que es más importante, el espectro de VCD de una molécula quiral es una función sensible de su configuración absoluta y, en el caso de moléculas flexibles, de su conformación. En principio, por lo tanto, el VCD permite la determinación de la estructura de una molécula quiral. Los espectros de VCD se midieron primero en los años 1970. Posteriormente, la instrumentación de VCD se ha desarrollado enormemente en el intervalo espectral y en la sensibilidad. Actualmente, los espectros de VCD de líquidos y disoluciones pueden medirse en la mayor parte del intervalo espectral de infrarrojos (IR) fundamental (v≥ 650 cm⁻¹) con gran sensibilidad, con resolución aceptable (1-5 cm⁻¹) utilizando tanto instrumentación de VCD dispersa como de transformada de Fourier (TF). Muy recientemente, está disponible en el mercado la instrumentación de VCD FT, que ha mejorado enormemente la accesibilidad de los espectros de VCD.

Actualmente, se ha probado la utilización de VCD como un método seguro para la determinación de la configuración absoluta de moléculas quirales (véase, por ejemplo, Shah RD, et al., Curr. Opin. Drug Disc. Dev. 2001; 4: 764-774; Freedman TB, et al., Helv. Chim. Acta 2.002; 85: 1160–1165; Dyatkin AB, et al. Chirality 2002; 14: 215-219; Solladié-

Cavallo A, Balaz M. et al., Tetrahedron Assym. 2001; 12:2605-2611; Nafie LA, et al. Circular dichroism, principles and applications, 2ª ed. Nueva York: John Wiley & Sons; 2000, págs. 97–131; Nafie LA, et al. en: Yan B, Gremlish H-U, editores. Infrared and Raman spectroscopy of biological materials. Nueva York: Marcel Dekker; 2001, págs. 15-54; Polavarapu PL, et al., J. Anal. Chem. 2000; 366: 727–734; Stephens PJ, et al., Chirality 2000; 12: 172—179; Solladie' -Cavallo A, et al., Eur. J. Org. Chem. 2002: 1788-1796).

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

Dado un espectro experimental de una molécula quiral cuya configuración absoluta y/o conformación son desconocidas y deben determinarse, el procedimiento general es el siguiente:

5

15

30

35

40

1) se definen todas las estructuras posibles; 2) se predicen los espectros de estas estructuras y 3) los espectros predichos se comparan con el espectro experimental. La estructura correcta dará un espectro de acuerdo con el experimento; las estructuras incorrectas darán espectros en desacuerdo con el experimento.

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

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

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

Cuando está disponible la rotación óptica a una frecuencia dada para el 100% de ee, la rotación óptica medida a la misma frecuencia permite determinar el ee de la muestra.

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

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

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

Son realizaciones adicionales de la presente invención los compuestos de fórmula (IB)', (IC)', (ID)', y (IF)' que, respectivamente, corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (IB), (IC), (ID) y (IF) como se ha definido antes, enriquecidos en la configuración (1S, 5R).

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

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

$$(R_1)p \longrightarrow (CH_2)_3 - S \longrightarrow (IB)'$$

En la fórmula (IB), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula.

5

10

15

30

Los ejemplos de R₄ incluyen fenilo opcionalmente sustituido (p.ej., fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico opcionalmente sustituido tal como quinolinilo (p.ej., 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo opcionalmente sustituido (p.ej., 4-tetrahidro-2*H*-piranilo), un piridinilo opcionalmente sustituido (p.ej., 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, un pirazolilo opcionalmente sustituido (p.ej., 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1*H*-pirazolil-4-ilo), un pirimidilo opcionalmente sustituido (p.ej., 5-pirimidinilo), un piridazinilo opcionalmente sustituido (p.ej., 4-piridazinilo), un pirazinilo opcionalmente sustituido (p.ej., 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo), un tienilo opcionalmente sustituido (p.ej., 5-cloro-2-tienilo), un oxazolilo opcionalmente sustituido (p.ej., 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo opcionalmente sustituido (p.ej., 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo opcionalmente sustituido (p.ej., 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo opcionalmente sustituido (p.ej., 2,4-dimetil-1,3-tiazol-4-ilo).

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

$$(R_1)p$$

$$R_3$$

$$R_4$$

$$R_3$$

$$R_4$$

$$R_4$$

$$R_3$$

En la Fórmula (IC), en una realización, R₃ es metilo. R₄ puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo 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 con el resto de la molécula. Los ejemplos de R₄ incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IB).

En otra realización, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de la fórmula (ID)' o una sal del mismo, en el que R_1 , R_3 y R_4 son tal y como se han definido para la fórmula (I):

$$(R_1)p \longrightarrow (CH_2)_3 - S \longrightarrow (ID)'$$

En la fórmula (ID), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IB).

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

$$(R_1)p$$
 G $(CH_2)_3$ S R_3 R_4 $(IE)^*$

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:

$$(R_1)p$$
 R_3
 R_4
 $(IE_1)' (1R,5R)$
 R_4
 $(IE_2)' (1S,5R)$

Por lo tanto, la configuración cambiará dependiendo del tipo de anillo de piridina, como se ha mencionado antes.

En las fórmulas (IE), (IE₁) y (IE₂), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IB).

En otra realización, se proporciona un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de la fórmula (IF)' o una sal del mismo, en el que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se han definido para la fórmula (I):

$$\begin{array}{c|c} H & N-(CH_2)_3-S & N & N \\ \hline N & R_3 & R_4 \end{array}$$
(IF)

15

20

5

10

En la fórmula (IF), en una realización, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterocicilio, grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, 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 con el resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen los definidos anteriormente para los compuestos (IB).

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

También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I), usando métodos convencionales.

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

5

10

55

60

Además, los profármacos también se incluyen dentro del contexto de esta invención. Tal como se usa en esta memoria, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables los describen T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramón y H. Barbra, "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996), 19(2), 115-130, incorporándose cada uno de ellos en esta memoria como referencia.

Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de estructura (I) in vivo cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan en general por modificación de grupos funcionales de manera que la modificación se escinde, por manipulación convencional o in vivo, produciendo el compuesto de origen. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo. Por lo tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero sin limitación) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse en condiciones in vivo en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, adecuados incluyen aquellos que se degradan con facilidad en el cuerpo humano para dejar el ácido de origen o su sal.

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

Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación del compuesto de la invención o uno de sus solvatos, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para impedir reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para uso según la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden utilizar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis," por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons, 1991), o "Protecting Groups," por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (p. ej. formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromáticos (p. ej. benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifáticos (p. ej. 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (p. ej. bencilo, tritilo, clorotritilo). Ejemplos de grupos protectores adecuados para el oxígeno pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres de alquilo, tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo; o ésteres, tales como acetato.

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

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y siguientes, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶CI, ¹²³I e ¹²⁵I.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ³H, ¹⁴C, son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, por su facilidad de preparación y de detección. Los isótopos de ¹¹C y ¹⁸F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos de ¹²⁵I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotón único), todos ellos útiles en generación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media *in vivo* o menores necesidades

de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse, en general, llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

- Ciertos grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos estos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros, tautómeros y mezclas de los mismos. Algunos de los grupos heteroaromáticos sustituidos incluidos en los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautómeras. La presente invención incluye dentro de su alcance, todas estas formas tautómeras, incluyendo las mezclas.
- En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos con un peso molecular de 800 o menor. En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen un peso molecular de 600 o menor. En general, y sin limitarse a ello, dichos compuestos pueden tener mayor biodisponibilidad oral y algunas veces mayor solubilidad y/o penetración cerebral. En el presente documento, el peso molecular se refiere al del compuesto base libre sin solvatar, excluyendo cualquier contribución al peso molecular de las sales de adición, moléculas de disolvente (por ejemplo, agua), partes moleculares del profármaco escindidas *in vivo*, etc.

En general, se debe interpretar que los compuestos o las sales de la invención excluyen aquellos compuestos (si los hay) que sean tan inestables químicamente, de por sí o en agua, que son claramente inadecuados para el uso farmacéutico por todas las vías de administración, ya sean oral, parenteral o de cualquier otra forma. Tales compuestos son conocidos por el químico experto. Están incluidos sin embargo, los profármacos o compuestos que son estables *ex vivo* y que son convertibles dentro del cuerpo de los mamíferos (por ejemplo, el ser humano) en los compuestos de la invención.

Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

20

- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilguinolina, enantiómero 1;
 - 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilguinolina:
 - 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;
 - 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina;
 - 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1\$,5\$R})-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina, enantiómero 2;
- 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
 - 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
 - 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-terc-Butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilouinolina:
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-terc-Butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;
 - 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol;
 - (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-axazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5yl)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- (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)-3-10 azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[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-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 1-[5-[(1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-40 azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, 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-(3-(metiloxi)fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 6-[5-({3-[(1S,5R/1R,5S)-1-(4-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil)tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 6-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-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-azabiciclo[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)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, 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-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

15

- (1S,5R)-3-(3-[(4-Metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano, <u>Diastereoisómero 1:</u>
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano, <u>Diastereoisómero 2</u>;
- 30 (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-5-(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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-5-(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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
 - 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
 - (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-azabiciclo[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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet \quad (1S,5R)-3-(3-\{[4-Metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio] propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-il]tio]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-[4-(trif$

azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (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-azabiciclo[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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 2-Metil-6-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
- 2-Metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-thiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 (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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 1-{4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo-[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4*H*-30 1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 1-(2-(Metiloxi)-5-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
 - 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[(4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
 - 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[(4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-pyran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 - 1-(2-Hidroxi-5-{(1R,5S/1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
- 45 1-{5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona;

- 1-{2-Hidroxi-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
 - 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona enantiómero 1;
- 2-Metil-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 1;
 - 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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol;
 - 1-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1*H*-indazol, enantiómero 1;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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)-3-40 azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 45 (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-thiazo1-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.
 - 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-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)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinill-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-{3-[(4-Metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5SR/1R,55)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
 - (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-(3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-40 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol;
 - (1S,5SR/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol;
- 45 (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (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)-azabiciclo[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}-azabiciclo[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)-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
 - (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4,triazol-3-il]tio}propil)-10 azabiciclo [3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano,
 - (1R,5S/1S,5R)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(2-{(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-illtio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen los siguientes, que se pueden obtener por procedimientos de la presente invención.
 - 4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;
 - 4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-[3-(trifluorometil)fenil]-3-40 azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-[4-Fluoro-3-(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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1\$,5\$\textit{R}\)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4\$H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano:
- (1*S*,5*R*)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- 1-[4-[(1S,5R)-3-(3-([4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[4-[(1S,5R)-3-(3-[(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
- (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-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 1-{4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona;
- 5-{5-[(3-{(1\$,5\$R)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)fenilo]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina;
 - 1-(2-(Metiloxi)-5-{(1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
 - 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona,
- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1\$,5\$R)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4\$H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 - 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-20 azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 - 1-(2-Hidroxi-5-{(1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
 - 1-{5-[(1\$,5\$R)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4\$H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona;
- 1-{2-Hidroxi-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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 - 1-{2-Hidroxi-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 2-Metil-6-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- $\bullet \quad (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-\{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{-[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-tieno[2,3-c]pirazol;
- 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(*1R*,5*R*)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1:0]hexano;
 - (1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[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-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3{3-[(4-Metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-[3-((4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-2-Metil-5-[3-(3-[[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il] 1,3-benzotiazol;
 - (1S,5R)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
 - $\bullet \quad (1S,5R)-2-Metil-5-(3-\{3-[(4-metil-5-fenil-4\textit{H}-1,2,4-triazol-3-il)tio] propil\}-3-azabiciclo[3.1.0] hex-1-il)-1,3-benzotiazol;\\$
- (1S,5R)-5-[3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol;

- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol;
- (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)-azabiciclo [3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-(2-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-10 azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1-[4-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1 [4-(3,5-dimetil-4-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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenill-3-azabiciclo[3.1.0]hexano y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, como se ha definido anteriormente.

- 25 El procedimiento de la presente invención para preparar compuestos de fórmula (I), en la que G es un derivado de fenilo, comprende las etapas de:
 - (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

20

30

o

en la que R₁ y p son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III):

$$X \longrightarrow (CH_2)_3 \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow R_4$$

$$R_3$$
(III)

en la que R₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I) y X es un grupo saliente,

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

$$(R_1)p \longrightarrow R_3 \longrightarrow R_4 \qquad (IV)$$

en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I), p es 0 ó 1 e Y es halógeno, un grupo perfluoroalquilsulfoniloxi (por ejemplo, trifluorometilsulfoniloxi), o Y es un grupo M que se selecciona a partir de un derivado de boro (por ejemplo, un grupo funcional de ácido borónico B(OH)₂) o un grupo funcional metálico tal como trialquilestannilo (por ejemplo, SnBu₃), haluro de zinc o haluro de magnesio; con un compuesto R1-Y1, en el que Y1 es halógeno cuando Y es un grupo M; o cuando Y es halógeno o un grupo perfluoroalquilsulfoniloxi, Y1 es un grupo M, como se ha definido anteriormente o hidrógeno que puede activarse mediante una base adecuada (por ejemplo, Cs₂CO₃) en presencia de un metal de transición adecuado (por ejemplo, Pd); "grupo saliente" es como lo entiende un químico experto, es decir, un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo, p. ej. en una reacción de tipo S_N2, S_N1 o S_NAr;

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

- (i) eliminar cualquier grupo(s) protector(es); y/o
- (ii) formar una sal; y/o

5

10

35

- (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.
- El procedimiento (a) puede llevarse a cabo usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria. El grupo saliente X puede ser halógeno tal como cloro. Como alternativa, X puede ser un grupo sulfoniloxi tal como alquilsulfoniloxi C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfoniloxi), alquilsulfoniloxi C₁₋₄ o halogenoalquilsulfoniloxi C₁₋₄ (por ejemplo, trifluorometanosulfoniloxi); o arilsulfoniloxi, en el que el grupo arilo es fenilo sustituido opcionalmente, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente o un grupo bicíclico sustituido opcionalmente, por ejemplo, fenilo sustituido opcionalmente, en el que en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C₁₋₂; por ejemplo para-toluenosulfoniloxi. Cuando X es un halógeno, la reacción se puede llevar a cabo usando una base tal como carbonato de potasio en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro sódico en un disolvente tal como N.N-dimetilformamida a una temperatura adecuada, por ejemplo 60°C.
- Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica (p. ej., *J. Med. Chem.*1981, 24, 481-490). Para las condiciones típicas véase las preparaciones 1-6 y 15-18 en lo sucesivo. La interconversión de grupos R₁ puede realizarse por metodología bien conocida en la técnica (p. ej. desmetilación de un grupo metoxi que produce un grupo hidroxi usando un reactivo ácido de Lewis adecuado, tal como tribromuro de boro en un disolvente inerte tal como diclorometano). Las preparaciones 7-11 en lo sucesivo, dan ejemplos adicionales de dichas interconversiones en presencia de un grupo protector adecuado para la amina secundaria, tal como *N*-trifluoroacetilo.
 - La reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con R1-Y1 de acuerdo con el procedimiento (b) puede efectuarse en presencia de un metal de transición por ejemplo, un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bistrifenilfosfinapaladio, tetrakis-trifenilfosfinapaladio (0) o el complejo formado *in situ* a partir de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Cuando M es un grupo funcional ácido borónico tal como B(OH)₂, la reacción puede realizarse en condiciones básicas, por ejemplo, usando carbonato de sodio acuoso en un disolvente adecuado, tal como dioxano. Cuando M es trialquilestannilo, la reacción puede realizarse en un disolvente en presencia de LiCl. Cuando M es un haluro de zinc o magnesio, la reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. Cuando M es hidrógeno que puede estar activado con una base adecuada (p. ej. Cs₂CO₃) en presencia de un metal de transición adecuado (p. ej. Pd) la reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como dioxano en presencia de una base adecuada tal como Cs₂CO₃. El sustituyente Y puede ser halógeno tal como bromo o un grupo sulfoniloxi, tal como trifluorometilsulfoniloxi; e Y1 puede ser un grupo M, tal como hidrógeno que puede estar activado con una base adecuada (por ejemplo, Cs₂CO₃) en presencia de un metal de transición adecuado (por ejemplo, Pd).
- En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de síntesis para la preparación de compuestos de la fórmula (II). El procedimiento también se puede llevar a cabo de forma conveniente para preparar compuestos de fórmula (IIa), en la que el resto fenilo se sustituye por piridina, útiles para preparar compuestos de fórmula (IE). Este procedimiento comprende las etapas siguientes:

(a')
$$(R_1)p \longrightarrow (R_1)p \longrightarrow (R_1)$$

en donde:

20

5 la etapa (a') se refiere a la diazotación de una anilina (VII), seguida de reacción con maleimida para proporcionar la 3-arilmaleimida (VIII);

la etapa (b') se refiere a la ciclopropanación de (VIII) para proporcionar la imida bicíclica (IX);

la etapa (c') se refiere a la reducción de la imida (IX) para proporcionar compuestos de fórmula (II).

La etapa (a') puede efectuarse utilizando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (por ejemplo, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 2313, describe la formación de arilmaleimidas usando este planteamiento). Alternativamente, en muchos casos esta etapa se realiza adecuadamente aplicando un procedimiento en el que a una mezcla de maleimida, una sal de cobre (II) apropiada tal como CuCl₂ anhidro, y un organonitrito adecuado, tal como nitrito de terc-butilo, en un disolvente compatible, tal como acetonitrilo, se añade lentamente una disolución de un compuesto de fórmula (VII). Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado. La preparación 37 ejemplifica este procedimiento.

La etapa (b') consiste en la adición lenta de una disolución del compuesto purificado de fórmula (VIII), o mezclas que contienen un compuesto de fórmula (VIII), disuelto en un disolvente adecuado tal como sulfóxido de dimetilo, a una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio en un disolvente adecuado, tal como sulfóxido de dimetilo y una base adecuada tal como hidruro sódico. Esto va seguido de un período de tiempo durante el cual se deja reaccionar según sea apropiado y de un tratamiento adecuado. La preparación 37 ejemplifica este procedimiento.

La etapa (c) puede realizarse usando un agente reductor adecuado en un disolvente compatible, tal como borano en tetrahidrofurano o Red-Al[®] en tolueno a una temperatura apropiada, tal como por ejemplo a 65°C en el caso de borano como agente reductor. Esto va seguido de un tratamiento adecuado. La preparación 38 ejemplifica este procedimiento.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento sintético alternativo para la preparación de los compuestos de fórmula (II), o en general de fórmula (XIII). Este procedimiento comprende las etapas siguientes:

$$(a^{"}) \xrightarrow{R_{14}Q^{-B}} N^{-PG} + (R_{1})p \xrightarrow{G} (R_{1})p$$

en donde:

5

10

15

25

30

R₁, p y G son como se han definido para la fórmula (I), R₁₄O es un grupo alcoxi adecuado, PG es un grupo protector apropiado e Y puede ser halógeno tal como bromo, o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometilsulfoniloxi, y comprende las siguientes etapas:

(XII)

la etapa (a") se refiere a la reacción de acoplamiento de un (2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)boronato (X) con el derivado de halógeno o sulfoniloxi aromático (XI);

(XIII)

la etapa (b") se refiere a la ciclopropanación de (XII) seguida, si procede, de la desprotección para proporcionar la amina bicíclica (XIII).

La etapa (a") puede efectuarse usando métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki, p. ej. usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como fuente de paladio(0) catalítico, en presencia de fluoruro de cesio en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada. (R₁₄O)₂B puede ser de manera adecuada 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y PG bencilo, que representa un compuesto de estructura (X) tal como se informa en *Synlett* 2002, 5, 829-831. La preparación 50 ejemplifica este procedimiento.

La etapa (b") consiste en una reacción de ciclopropanación efectuada, por ejemplo, utilizando el reactivo generado a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio y una base adecuada tal como hidruro sódico, en un disolvente compatible, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo. La preparación 52 ejemplifica este procedimiento. A esto le sigue una reacción de desprotección como se ilustra en la preparación 54.

20 Un compuesto de fórmula (III) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):

en la que R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente en esta memoria; con un compuesto de fórmula (VI):

en la que X se define como para la fórmula (I) y L es un grupo saliente, p.ej., un átomo de bromo. Para las condiciones de reacción típicas, véase la reparación 13 más adelante en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , G y p son como se han definido anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):

$$(R_1)p$$
 G $(CHR_2)(CH_2)_2$ -X (XIV)

en la que R_1 , R_2 , G y p son como se definen para la fórmula (I) y X es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (V):

$$HS \xrightarrow{N-N} R_4 \qquad (V)$$

en la que R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente en esta memoria. Para las condiciones de reacción típicas cuando X es cloro véase el ejemplo 35 o alternativamente los ejemplos 41-52.

Un compuesto de la fórmula (XIV), en la que R₁, G y p son como se han definido para la fórmula (I), X es un grupo saliente y R₂ es H (hidrógeno), puede prepararse mediante alquilación de un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo, diisopropiletilamina, con un derivado de propilo que porte dos grupos salientes, preferiblemente de reactividad diferenciada en las posiciones 1 y 3, por ejemplo, 1-bromo-3-cloropropano. Las condiciones de reacción típicas para esta transformación se dan en la preparación 40.

Un compuesto de la fórmula (XIV) en el que R₁, G y p son como se han definido para la fórmula (I), X es un grupo saliente y R₂ es alquilo C₁₋₄, puede prepararse mediante reacción entre una beta-hidroxicetona, por ejemplo, 4-hidroxi-2-butanona, si R₂ es metilo, y un compuesto de fórmula (XIII), en presencia de una fuente de borohidruro adecuada, tal como NaBH(OAc)₃, seguida de conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente mediante métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante la acción de cloruro de tionilo. Las condiciones de reacción típicas para estas transformaciones se dan en las preparaciones 19 y 20.

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

(i) convertir uno o más R₁ de alcoxi (p. ej. metoxi) en hidroxi,

5

25

35

40

45

- (ii) convertir uno o varios R de hidroxi en sulfoniloxi, tal como alquilsulfoniloxi o halogenoalquilsulfoniloxi, por ejemplo, metanosulfoniloxi o alquilsulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi,
 - (iii) convertir uno o varios R de halógeno o perfluoroalquilsulfoniloxi en ciano;

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

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) presentan afinidad hacia los receptores de dopamina, en particular el receptor D_3 y cabe esperar que sean útiles en el tratamiento de estados patológicos que requieren la modulación de dichos receptores, tal como en afecciones psicóticas.

Tal afinidad se calcula por lo general a partir de la Cl_{50} como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar el 50% del ligando radiomarcado del receptor, y se presenta como un valor de "K_i" calculado mediante la ecuación siguiente:

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

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

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

También se ha descubierto que muchos de los compuestos de fórmula (I) tienen una afinidad mayor hacia los receptores D_3 de dopamina que hacia los receptores D_2 . Se cree que, en general, el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolépticos) se ejerce por medio del bloqueo de los receptores D_2 ; sin embargo, se cree también que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales ("eps") indeseables, asociados con muchos agentes neurolépticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor D_3 de dopamina recientemente caracterizado, puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin eps significativos (véase por ejemplo, Sokoloff et al., *Nature*, 1990; 347: 146-151; y Schwartz et al., *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 16, N^o 4, 295-314, 1993). En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención que tienen mayor (por ejemplo, $\geq 10x$ o $\geq 100x$ mayor) afinidad por los receptores D_3 de dopamina que por los receptores D_2 de dopamina (dicha afinidad se puede medir usando metodología estándar, por ejemplo, usando receptores de dopamina clonados - véase el presente documento). Dichos compuestos pueden utilizarse convenientemente como moduladores selectivos de los receptores D_3 .

Por la localización de los receptores D₃, también se puede prever que los compuestos también podrían ser útiles para el tratamiento del abuso de sustancias, en el que se ha sugerido que están implicados los receptores D₃ (p. ej., véase Levant, 1997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras afecciones que se pueden tratar con los compuestos incluyen los trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo incluyendo trastornos de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano, y trastornos de la motilidad gástrica, p. ej. SII.

5

25

40

45

50

55

60

10 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento de todos los aspectos de la drogodependencia, que incluyen los síntomas de abstinencia del abuso de drogas tales como alcohol, cocaína, opiáceos, nicotina, benzodiacepinas e inhibición de la tolerancia inducida por opioides. Además, los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar para reducir el ansia por consumo de drogas y por lo tanto serán útiles en el tratamiento del ansia por el consumo de drogas. El ansia por el consumo de 15 drogas se puede definir como la motivación del estímulo para auto-administrarse una sustancia psicoactiva que ya se había consumido anteriormente. Tres factores principales están implicados en el desarrollo y el mantenimiento del ansia por el consumo de drogas: (1) Los estados disfóricos durante la abstinencia pueden funcionar como un reforzador negativo que conduce al ansia; (2) Los estímulos ambientales asociados a los efectos de las drogas pueden volverse progresivamente más potentes (sensibilización) para controlar la búsqueda o el ansia por el 20 consumo de drogas, y (3) Una cognición (recuerdo) de la capacidad de las drogas para favorecer efectos placenteros y aliviar un estado disfórico durante la abstinencia. El ansia por el consumo de drogas puede explicar la dificultad que tienen las personas para abandonar las drogas y, por lo tanto, contribuye significativamente al desarrollo y el mantenimiento de la drogodependencia.

Los compuestos de fórmula (I) tienen uso potencial como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes. Además, podrían ser útiles como terapia auxiliar en la enfermedad de Parkinson, en particular con compuestos tales como la L-DOPA y posiblemente agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos secundarios experimentados con estos tratamientos en la utilización a largo plazo (por ejemplo, véase Schwartz et al., *Brain Res. Reviews*, 1998, 26, 236-242).

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

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

La esquizofrenia que incluye los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo no diferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaníaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado de otra manera; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una dolencia médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293,81) y con alucinaciones (293,82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

En el contexto de la presente invención, la expresión "trastorno psicótico relacionado" con sustancias comprende:

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los trastornos por uso de sustancias tales como la dependencia de sustancias, ansia por el consumo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia del alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia del alcohol (291.81), delirio por intoxicación por alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por el alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por el alcohol, trastorno del estado de ansiedad inducido por el alcohol, disfunción sexual inducida por el alcohol, trastorno de sueño inducido por el alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89),

5

10

15

20

25

30

35

40

50

55

60

abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con la marihuana, tales como la dependencia de la marihuana (304.30), abuso de marihuana (305.20), intoxicación con marihuana (292.89), delirio por intoxicación con marihuana, trastorno psicótico inducido por marihuana, trastorno de ansiedad inducido por marihuana y trastorno relacionado con la marihuana no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9): trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), adicción a los alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado emocional inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por consumo de alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhaladores tales como la dependencia de inhaladores (304.60), abuso de inhaladores (305.90), intoxicación con inhaladores (292.89), delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado emocional inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastorno relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opioides, tales como la dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado de ánimo inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o análogos de fenciclidina) tales como dependencia de fenciclidina (304.60), abuso de la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado emocional inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos) tales como esteroides anabolizantes, inhaladores de nitrato y óxido nitroso.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la modulación (en especial el antagonismo/inhibición) de los receptores de dopamina (en especial los receptores D₃ de dopamina).

La invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de una afección en un mamífero para el cual es beneficiosa la modulación (en especial el antagonismo/inhibición) de los receptores de dopamina (en especial los receptores D₃ de dopamina).

En una realización, los antagonistas de D₃ de acuerdo con la presente invención se usan en el tratamiento de psicosis tal como la esquizofrenia o en el tratamiento del abuso de sustancias.

Así, en otro aspecto adicional la invención proporciona un método para tratar una enfermedad psicótica (por ejemplo la esquizofrenia) o el abuso de sustancias, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo un ser humano) que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en esta memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para tratar una afección psicótica (p. ej., la esquizofrenia) o el abuso de sustancias en un mamífero.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar

en el tratamiento de una afección psicótica (por ejemplo, la esquizofrenia) o abuso de sustancias en un mamífero.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar como sustancia terapéutica activa en un mamífero, por ejemplo, para usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en la presente memoria.

5 El "tratamiento" incluye la profilaxis, cuando ésta sea apropiada para la o las afecciones pertinentes.

10

20

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

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

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral, se pueden formular en forma de líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar.

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

Una composición en forma de comprimidos se puede preparar utilizando cualquier excipiente o excipientes farmacéuticamente adecuados, utilizados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

- Una composición en forma de una cápsula se puede preparar usando los procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y después cargándolos en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s), por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.
- Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso estéril o en aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.
- Las composiciones para la administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol comprenden típicamente una disolución o una suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades de una dosis individual o dosis múltiples en forma estéril en un envase sellado, que puede tener la forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis individuales o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinado a ser desechado una vez que se ha terminado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.
- Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas, en donde el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto o gelatina y glicerina.

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

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

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

Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene, por ejemplo, de 1 a 250 mg (y para la administración parenteral contiene, por ejemplo, de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

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

Métodos de ensayo biológicos

La potencia funcional y la actividad intrínseca de los compuestos de esta invención pueden medirse mediante el siguiente ensayo de proximidad por centelleo para GTPγS (GTPγS-SPA). Las células utilizadas en el estudio son células de ovario de hámster chino (CHO).

Línea Celular

CHO_D2

5

10

25

30

35

40

45

CHO D3

Las membranas celulares se preparan del siguiente modo. Se vuelven a poner en suspensión los sedimentos celulares en 10 volúmenes de HEPES 50 mM, EDTA 1 mM pH 7,4, usando KOH. El mismo día se añaden al tampón las siguientes proteasas justo antes de administrar el tampón de homogeneización.

Leupeptina 10⁻⁶ M (sigma L2884) - 5000 x cultivo madre = 5 mg/ml en tampón

Bacitracina 25 μg/ml (Sigma B0125) - 1000 x cultivo madre = 25 mg/ml en tampón

20 PMSF 1 mM - 1000 x cultivo madre = 17 mg/ml en etanol al 100%

Pepstaína A 2x10^{-6 M} - 1000 x cultivo madre = 2 mM en DMSO al 100%

Las células se homogeneízan mediante 2 encendidos de 15 segundos en una mezcladora Glass Waring de 1 litro en una vitrina de riesgo biológico de clase dos. La suspensión resultante se centrifuga a 500 g durante 20 min (centrífuga Beckman T21: 162 rad/s (1.550 rpm)). El líquido sobrenadante se retira con una pipeta de 25 ml, se vierte en partes alícuotas en tubos de centrifugadora enfriados previamente y se centrifuga a 48.000 g para sedimentar los fragmentos de la membrana (Beckman T1270: 2.408 rad/s (23.000 rpm) durante 30 min). El sedimento final de 48.000 g se vuelve a poner en suspensión en el tampón de homogeneización (4 x el volumen del sedimento celular original). El sedimento de 48.000 g se vuelve a poner en suspensión agitando con mezcla vortical durante 5 segundos y se homogeneíza en un homogeneizador Dounce de 10-15 encendidos. La preparación se distribuye en partes alícuotas del tamaño apropiado, (200-1000 µl), en tubos de polipropileno y se conserva a -80° C. El contenido en proteínas de las preparaciones de las membranas se evalúa con un ensayo de proteínas Bradford.

En el ensayo, la concentración superior final de fármaco del ensayo es 3 uM y se realizan curvas de dilución 1:4 en serie de 11 puntos en DMSO al 100% utilizando un Biomek FX. Se añade el fármaco del ensayo en un volumen total de ensayo (TAV) del 1% a una placa de ensayo de 384 pocillos, sólida, blanca. Se añade 50% del TAV de membranas preacopladas (durante 90 minutos a 4° C), 5 μg/pocillo y perlas de ensayo de centelleo por proximidad de poliestireno con aglutinina de germen de trigo (RPNQ0260, Amersham), 0,25 mg/pocillo, en HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, saponina 60 μg/ml y GDP 30 μM. La tercera adición fue una adición de 20% del TAV de tampón (formato de agonista) o una concentración de ensayo final CE₈₀ de agonista, Quinelorano, preparado en el tampón de ensayo (formato de antagonista). El ensayo se empieza mediante la adición de 29% del TAV de GTPγ[³⁵S] 0,38 nM final (37 MBq/ml, 1160 Ci/mmol, Amersham). Después de todas las adiciones se centrifugan las placas de ensayo durante 1 minuto a 105 rad/s (1.000 rpm). Las placas de ensayo se cuentan sobre un filtro Viewlux 613/55, durante 5 min, entre 2-6 horas después de la adición final.

El efecto del fármaco del ensayo frente a la situación inicial genera el valor CE_{50} con un programa iterativo de ajuste de curva por mínimos cuadrados, que se expresa en la tabla como pCE_{50} (es decir, $-logCE_{50}$). La relación entre el efecto máximo del fármaco del ensayo y el efecto máximo del agonista total, Quinelorana, genera el valor de actividad intrínseca (AI) (es decir AI = 1 agonista total, AI < 1 agonista parcial). Se calculan los valores de fpKi del fármaco del ensayo a partir de la CI50 generada por el experimento con "formato de antagonista" usando la ecuación de Cheng & Prusoff: fKi = $CI_{50}/1 + ([A]/CE_{50})$ en la que: [A] es la concentración del agonista de 5-HT en el ensayo y CE_{50} es el valor de la CE_{50} de 5-HT obtenido en el mismo experimento, fpKi se define como el -logfKi.

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

Los compuestos de la invención enumerados anteriormente tienen una selectividad frente a D2 mayor que 30.

Eiemplos

5

20

25

35

40

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Las preparaciones 1 a 5 se llevaron a cabo de forma análoga a la ruta sintética descrita en *J. Med. Chem.* 1981, 24, 481-490.

Todas las temperaturas se expresan en °C. Los espectros de infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los compuestos se analizaron por infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo en espectros de masas operados en modo de ionización positiva por electroatomización (ES+). Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN ¹H) se registraron a 400 MHz, los desplazamientos químicos se dan en ppm a campo bajo (d) desde Me₄Si, usado como patrón interno, y se asignan como singletes (s), singletes anchos (s ancho), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetes (g) o multipletes (m).

Se midieron espectros de dicroísmo circular vibracional (VCD) experimental utilizando un espectrómetro ChirallRTM VCD que opera en el intervalo de frecuencia 2000-800 cm⁻¹. Los espectros se midieron a temperatura ambiente (23°C) utilizando una celda de transmisión sellada con ranuras de fluoruro de bario y una longitud de la trayectoria de 100 micrómetros. (Los tiempos de exploración variaron desde 60 hasta 120 minutos por isómero.) Las disoluciones de la muestra se prepararon por lo general disolviendo 10 miligramos de cada enantiómero en 100 microlitros de deutero-cloroformo (CDCl₃). Para las asignaciones ab initio, se calcularon los espectros de VCD e IR no polarizado utilizando el paquete informático Gaussian 98 v.1.

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

La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice (Merck AG Darmstaadt, Alemania). En el texto se utilizan 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 en capa fina en placas de sílice, y seco se refiere a una disolución secada sobre sulfato sódico anhidro, t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente, Rt = tiempo de retención, DMSO = dimetilsulfóxido.

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

A una mezcla de 4-metoxifenilacetato de metilo (20 g, 0,11 mol) y NBS (0,11 mol) en CCl₄ (0,2 litros) se añadieron 3 gotas de HBr al 48%, y esta mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La disolución enfriada se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, y el filtrado se evaporó a vacío para proporcionar 29 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 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

A una suspensión agitada de NaH (4,4 g , 60% en aceite mineral) en Et_2O anhidro (0,3 litros) se añadió metanol (10,3 ml) seguido de una disolución del bromoéster obtenido en la Prep. 1, bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo (29 g) en acrilato de metilo (19,8 ml) (por ejemplo, partiendo de un derivado de fenilacetato de etilo, se usaron etanol y acrilato de etilo, respectivamente), y metanol (3 ml) a 0 °C, a lo largo de 30 min. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 h y después el NaH sin reaccionar se descompuso con 3 ml de metanol. Se añadió agua (75 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío para proporcionar 31,5 q del compuesto del título en forma de un aceite, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,3 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,18 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,46 (dd, 1H). **MS** (*m*/*z*): 265,4 [MH][†].

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

Se calentó a reflujo una mezcla del diéster obtenido en la Prep. 2 (31,5 g) y KOH (13,5 g) en EtOH:H₂O 1:1 (240 ml) durante 6 h y después se concentró hasta la mitad del volumen original. La disolución acuosa se extrajo con Et₂O, se enfrió en hielo y después se acidificó con 25 ml de HCl 12 N. El producto cristalino blanco se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar 12,8 del compuesto del título (rendimiento total de bromo(4-metoxifenil)acetato de metilo: 50%).

RMN (¹H, DMSO): δ 12,5 (s ancho, 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** (*mlz*): 235,0 [M-H].

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

Se calentó a reflujo una mezcla de 12,8 g del diácido obtenido en la Preparación 3 y 6,5 g de urea en 300 ml de mxileno durante 8 h, y después se concentró hasta sequedad a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt:ciclohexano=1 (?):10 a 4:6) para proporcionar 5,5 g del compuesto del título (rend. = 46%).

MS (*m/z*): 218,1 [MH]⁺.

5

10

15

20

25

30

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

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

RMN (¹H, CDCI₃): δ 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), NH no observado. **MS** (*m/z*): 190,1 [MH][†].

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

A 20 ml de BH_3 -tetrahidrofurano 1 M, agitado a 0°C en atmósfera de N_2 , se añadió lentamente una disolución de 1,32 g (5 mmol) de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, preparada de forma análoga a la preparación 4, en 20ml de tetrahidrofurano seco. Esta disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó en un baño de vapor durante 1 h. La disolución se enfrió después en un baño de hielo, se añadieron 2,5 ml de HCl 6 M con cuidado y el disolvente se eliminó a vacío. El material residual se combinó con 12,5 ml de NaOH 5 M y la mezcla se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró para proporcionar 1,19 g del compuesto del título (rend. = 100%).

35 **RMN** (1 H, **CDCI**₃): δ 7,35 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 3,25-2,96 (m, 4H), 1,63 (dd, 1H), 1,55 (dd, 1H), 1,30 (dd, 1H), N<u>H</u> no observado. **MS** (m/z): 238,1 [MH] † , 1 Br.

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

Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,21 ml) a una disolución de 4-[3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo (280 mg, preparado de forma análoga al método 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 a lo largo de 2 h, después se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se secó y evaporó para dar 269 mg del compuesto del título.

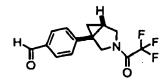
MS (*m/z*): 281,2 [MH]⁺.

5

15

20

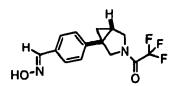
Preparación 8: (1R.5S/1S,5R)-4-[3-(Trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído



Una mezcla de 4-[3-(trifluoroacetil)-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo (283 mg), aleación de 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 y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar 195 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

MS (m/z): 284,2 [MH]⁺.

Preparación 9: Oxima del (1R,5S/1S,5R)- 4-[3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído



A una disolución de 4-[3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído (195 mg) en 5 ml de piridina se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (57,5 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa de Na_2CO_3 al 10% y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío para dar 225 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

MS (m/z): 299,2 [MH]⁺.

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

25

30

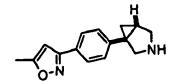
A una disolución de oxima del 4-[3-(trifluoroacetil)-(3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído (0,69 mmol) en 3,5 ml de dimetilformamida se añadió en porciones *N*-clorosuccinimida (97 mg) a 0°C. Después de agitar durante 1,5 h a 40°C, se evaporó el disolvente. El producto bruto se disolvió en éter dietílico/diclorometano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

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

A una disolución de cloruro de 4-[3-(trifluoroaoetil)3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-*N*-hidroxibencenocarboximidoilo (0,69 mmol) en 6 ml de cloroformo, se añadieron trietilamina (0,24 ml) y 2-cloropropeno (0,29 ml) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La disolución se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y los productos volátiles se evaporaron a vacío. El producto 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: (1R,5S/1S,5R)- 1-[4-(5-Metil-3-isoxazolil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



10

20

25

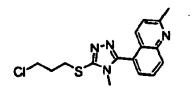
30

5

Una mezcla de 1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[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 a vacío y el producto se trató con diclorometano/isopropanol 1/1 y se filtró. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y los productos volátiles se evaporaron a vacío para dar 105 mg del compuesto del título (rend.= 81%).

15 **MS** (m/z): 241,2 [MH]⁺.

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



A la 4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiona (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 añadió con cuidado con agitación hidruro sódico (0,60 g, al 60% en éter de petróleo). Se calentó la mezcla a reflujo durante 45 min. Se evaporaron los compuestos volátiles a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna (EtOAc – acetona, con gradiente). Se precipitó el material así obtenido en EtOAc caliente (20 ml) añadiendo éter de petróleo (40-60, 50 ml), se enfrió y se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (2,1 g).

RMN (¹H, CDCI₃): δ 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).

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

2-Cloroacetoacetato de etilo (1 p; 1 eq., 1000 g) se envejeció con formamida (0,68 vol; aprox. 2,8 eq.) y la disolución resultante se calentó a 120°C. Después de 5 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó envejecer bajo nitrógeno durante la 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 se dejó que las

fases se separasen. La capa orgánica se descartó, mientras que la acuosa se acidificó con HCl acuoso conc. (32%) hasta pH 2 (aprox. 2,0 vol). Comenzó a formarse un precipitado. La suspensión se trató con AcOEt (8 vol) y se agitó de manera enérgica hasta que se disolvió la masa precipitada. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con AcOEt dos veces (6 vol cada una) y las capas orgánicas combinadas se destilaron hasta un volumen prqueño (de nuevo, se observó una suspensión de volumen pequeño). Se añadió AcOEt reciente (8 vol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El sólido recogido se puso en una estufa a 40°C durante la noche a presión reducida para dar el ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico (498 g, 64,5%).

Este material (498 g, 1 p) se disolvió en tetrahidrofurano seco (5 vol), en atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta 0°C. Se añadió en porciones DCC (1,62 p, 1 eq) seguido de HOBt (1,07 p, 1 eq). La mezcla se calentó hasta 25±2°C y se agitó durante 30 min. Se añadió 4-metil-3-tiosemicarbacida (0,83 p, 1 eq) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h a 25±2°C. La mezcla se filtró, y la torta de filtración se lavó con tetrahidrofurano de nueva aprotación (1 vol) y se secó sobre el filtro durante unas cuantas horas. La torta de filtración se suspendió en NaOH acuoso 1 M (13 vol) y se calentó hasta 70°C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta 25±2°C y se extrajo un sólido mediante filtración. La torta de filtración se lavó con NaOH acuoso 1 M (10 vol). Las aguas madre combinadas se enfriaron hasta 0°C y se acidificaron hasta aprox. pH 5 con HCl (acuoso, 16%; NOTA: manténgase la temperatura por debajo de +10°C mientras se añade HCl). El producto suspendido se aisló mediante filtración lavando con agua (2x3 vol). La torta de filtración se secó a 40°C durante 18 h a alto vacío para obtener la 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiona (respectivamente, una forma tautómera de la misma; 290 q, 37%).

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

RMN (¹H, CDCI₃): δ 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

5

10

15

30

35

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

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

EM (*m*/*z*): 242,2 [MH]⁺.

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

Se añadió en pequeñas porciones hidróxido sódico molido (40 g) a una disolución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (219 g) en DMSO (anhidro, 2 litros). La mezcla resultante se dejó con 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 litros) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos. La temperatura se redujo después a 0°C y se añadió lentamente NH₄Cl (disolución acuosa saturada, 2 litros), seguido de Et₂O (1 litro). Después de la separación de las dos fases, se extrajo repetidamente la capa acuosa con Et₂O (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 litro) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido pardo claro que se suspendió en 1 litro de diclorometano y 1 litro de ciclohexano. La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se filtró para proporcionar el compuesto del título (116 g) en forma de un sólido blanco (rend.= 71%).

MS (*m*/*z*): 256,1 [MH]⁺.

5

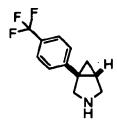
10

15

20

25

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

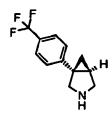


Se cargó borano (1 M en tetrahidrofurano, 1,4 litros) en un reactor de 5 litros en N_2 y se enfrió a 0°C. Después se añadió gota a gota (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Preparación 16, 101 g) disuelto en tetrahidrofurano (anhidro, 1 litro) con agitación vigorosa por lo que se mantuvo la temperatura constantemente por debajo de 5°C, y se siguió el desprendimiento de gas. Al final de la adición, se dejó la mezcla resultante en agitación a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche.

La mezcla se dejó enfriar después a 0°C y se añadió cuidadosamente metanol (200 ml) seguido de ácido clorhídrico (disolución 6 M, 0,8 litros) siguiendo el desprendimiento de gas. Después se eliminó el tetrahidrofurano a vacío, se enfrió el residuo a 0°C y se añadió hidróxido sódico (disolución 5 M) hasta que se alcanzó un pH 9-10. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 1 litro). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (140 g) en forma de un aceite incoloro.

MS (m/z): 228,1 [MH]⁺.

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



30

Se añadió en porciones ácido (S)-(+)-mandélico (94 g) a una disolución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-

(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Preparación 17, 140 g) en 1,4 litros de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se formó un precipitado blanco. Después, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío. Este material se recristalizó 4 veces en tetrahidrofurano (10 volúmenes) para proporcionar 32,5 g de un sólido blanco.

Después, este material se suspendió en hidróxido sódico (disolución 1 M, 400 ml) y Et₂O (400 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se completó la disolución. Después de la separación de las dos fases, se extrajo de nuevo la capa acuosa con Et₂O (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de hidróxido sódico (disolución 1 M, 3 x 200 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (19 g) como sólido blanco (rend. = 37%).

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

La configuración del compuesto el título se asignó comparando su espectro de VCD experimental y la rotación específica observada con los datos observados para el (1*S*, 5*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase la Preparación 48) como muestra de referencia. La asignación de la configuración absoluta del compuesto del título se confirmó mediante una estructura de rayos X de monocristal obtenida de un cristal de (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, sal de ácido (*S*)-(+)-mandélico. Tanto el análisis basado en la configuración conocida del ácido (*S*)(+)-mandélico como el basado en los efectos de dispersión anómala confirmaron la asignación del compuesto del título como (1*S*, 5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

20 **RMN** (¹H, **CDCl₃**): δ 7,51 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,0-3,1 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 0,8-1,0 (m, 2H), NH no observado. **MS** (*m*/*z*): 228,1 [MH]⁺.

Cromatografía analítica

Columna: Chiralcel OD 10 µm, 250 x 4,6 mm

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

25 Gradiente: 2% de B isocrático

Caudal: 1 ml/min

5

10

15

Intervalo de longitud de onda UV: 200-400 nm

Duración del análisis 25 min

Tiempo de ret. (min) % de a/a

30 16.5 0.4 (1*R*.5*S*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

21,7 99,6 Compuesto del título

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D$ = - 10 ° (CDCl₃, T = 20 °C, c \cong 0,004 g/0,8 ml).

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

A una suspensión de (1*S*, 5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Preparación 18, 100 mg) en tetrahidrofurano (1,1 ml), se añadieron 4-hidroxi-2-butanona (0,66 mmol), ácido acético (0,66 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de añadir NaOH (1 M), el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. Esta disolución se concentró a vacío para dar 130 mg del compuesto del título que se usó sin más purificación.

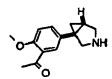
MS (m/z): 300 [MH]⁺.

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

A una disolución de 3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}-1-butanol (preparación 19, 130 mg) 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 añadir NaOH (1 M), se añadió diclorometano y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo: ciclohexano= 5:95) para dar 106 mg del compuesto del título.

MS (m/z): 318 [MH]⁺.

10 Preparación 21: 1-{5-[(1S,5R/1R,5S)-3-Azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-2-(metiloxi)fenil}etanona



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

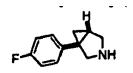
MS (m/z): 232 [MH]⁺. **HPLC**: condición 1, Rt= 3,393 min.

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

El compuesto del título se preparó con 230 mg de rendimiento a partir de 4-diclorofenilacetato de metilo (1 g, 5,5 mmoles) disponible en el comercio, siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 6.

MS (*m/z*): 194 [MH]⁺.

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



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

MS (m/z): 178 [MH]⁺.

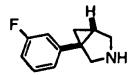
25 Preparación 24: (1S,5R/1R,5S)-1-(3-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

38

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

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

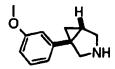
Preparación 25: (1S,5R/1R,4S)-1-(3-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



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

MS (m/z): 178 [MH]^{$^{+}$}.

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



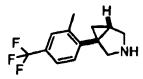
10

5

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

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

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

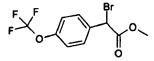


15

El compuesto del título se preparó con 71 mg de rendimiento a partir de 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 5,7 mmol) disponible en el comercio, siguiendo los métodos descritos en la preparación 15, 16, 17.

MS (m/z): 242 [MH]⁺.

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



20

25

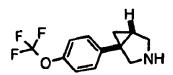
A una disolución de ácido 4-trifluorometoxifenilacético (5 g, 23 mmol) en tetracloruro de carbono, se añadieron cloruro de oxalilo (25 mmol) y dos gotas de DMF a 0°C. Después de agitar la disolución a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron NBS (25 mmol) y unas gotas de HBr al 48% y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La disolución se dejó enfriar, se añadió MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

Después de filtración a través de una almohadilla de gel de sílice, el filtrado se evaporó a vacío para dar 7,2 g del

compuesto del título en forma de una espuma amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

MS (m/z): 314 [MH]⁺.

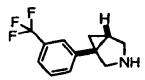
Preparación 29: (1S,5R/1R,5S)-1-{4-[(Trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó con 1,2 g de rendimiento a partir de 3-triflourometoxifenilacetato de metilo (preparación M, 23 mmol) siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 2, 3, 4, 5.

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

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

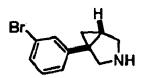


5

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

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

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

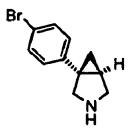


10

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

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

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



15

20

25

30

35

Se añadió en porciones ácido (S)(+)-acetilmandélico (3,22 g) a una disolución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-bromofenil]-3-azabiciclo[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 blanco. Después, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío. Este material se recristalizó 4 veces en IPA (10 volúmenes) para proporcionar 2,3 g de un sólido blanco.

Después, este material se suspendió en hidróxido sódico (disolución acuosa 1 M, 400 ml) y $\rm Et_2O$ (400 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se completó la disolución. Después de la separación de las dos fases, se extrajo de nuevo la capa acuosa con $\rm Et_2O$ (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de hidróxido sódico (disolución 1 M, 3 x 200 ml) y después se secaron sobre $\rm Na_2SO_4$. La evaporación del disolvente al vacío dio el compuesto del título (1,24 g) en forma de un sólido blanco.

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

La asignación de la configuración absoluta del compuesto del título se confirmó por una estructura de rayos X de monocristal obtenida a partir de un cristal de la sal del ácido (S)-(+)-O-acetilmandélico del (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. Tanto el análisis basado en la configuración conocida del ácido (S)(+)-acetilmandélico como el basado en los efectos de dispersión anómala, confirmaron que la asignación del compuesto era (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

RMN (¹H, CDCI₃): δ 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), NH no observado.

MS (m/z): 239 [MH]⁺.

Cromatografía analítica

Columna: chiralcel OD 5 µm, 250 x 4,6 mm

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

Gradiente: 2% de B isocrático

5 Caudal: 1 ml/min

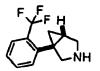
Intervalo de longitud de onda de UV: 200-400 nm

Tiempo de análisis: 25 min

Tiempo de retención 22,3 min, pureza > 99% a/a

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D$ = -86 ° (CDCI₃, T = 20 °C, c = 0,0053 g/0,8 ml).

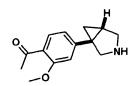
10 Preparación 33: (1R,5S/1S,5R)-1-[2-(Trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



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

MS (m/z): 228 [MH]⁺.

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



A una mezcla de AlCl $_3$ (2 eq) en 1,2-dicloroetano (anhidro, 9 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (1,05 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y se añadió una disolución de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1,1 g, obtenido de forma análoga al método descrito en la preparación 7 a partir de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano) en 1,2-dicloroetano (anhidro, 9 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. 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 $_2$ SO $_4$. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (ciclohexanos:EtOAc 6:4) para dar 593 mg en forma de un líquido incoloro de la amina protegida. Se disolvieron 143 mg de la amina protegida en MeOH : H_2 O (3 ml:3 ml) y se añadió K_2 CO $_3$ (4 eq) agitando la mezcla a 50°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO $_3$ y se secó sobre Na_2 SO $_4$. La disolución se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (88 mg).

EM (m/z): 232 [MH]⁺.

30 HPLC: condiciones 1

Analítica

20

25

Columna: Supelcosil ABZ+Plus 33 x 4,6 mm, 3 µm

Fase móvil: A: H₂O+ HCOOH al 0,1%, B: CH₃CN

Gradiente: 0% (B) durante 1 min, de 0% (B) a 95% (B) en 5 min, 95% (B) durante 2 min

35 Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda UV: 285 nm, ancho de banda 130 nm

Intervalo de masas: 100-1000 uma

Ionización: ES+

R_t 2,971 min

Preparación 35: 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabiciclo[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 106 mg de rendimiento a partir de 147 mg de la amina protegida obtenida con 705 mg a partir de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1,07 g) como se ha descrito para la preparación 34.

MS (m/z): 246 [MH]⁺.

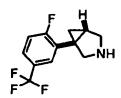
HPLC: condiciones 1

10 R_t 3,249 min

30

35

Preparación 36: 1(1R,5S/1S,5R)-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó con 112 mg de rendimiento a partir de 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (1,09 g), siguiendo los procedimientos descritos para las preparaciones 37 y 6.

15 **RMN** (¹H, CDCl₃): δ 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), NH no observado. MS (*m*/*z*): 246 [MH]⁺.

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

A una suspensión de maleimida (1,7 eq), CuCl₂ anhidro (1,2 eq) y nitrito de *terc*-butilo (1,5 eq) en CH₃CN (35 ml) a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (16,3 g) en CH₃CN (6,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió HCl (acuoso al 10%, 196 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Mediante análisis de RMN, la mezcla bruta dio como resultado una mezcla 1:4 del aducto de maleimida arilada y cloruro de hidrógeno (componente A) y maleimida sin reaccionar (componente B).

Se añadió gota a gota una disolución en DMSO (140 ml) de este producto bruto a una disolución previamente formada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 eq con respecto al componente A más 2 eq con respecto al componente B) en DMSO anhidro (412 ml) a la que se había añadido en porciones NaH (3 eq con respecto al componente A más 2 eq con respecto al componente B). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió AcOH (2 eq) seguido de agua. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O y después EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se trituró con agua y después con ciclohexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (5,98 g).

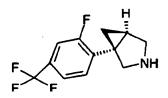
RMN (¹H, CDCl₃): δ 7,55-7,3 (m, 3H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), NH no observado. **MS** (*m/z*): 274 [MH]⁺.

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

A una disolución de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano-2,4-diona (2,6 g) en tetrahidrofurano anhidro (56 ml), se añadió BH₃ en tetrahidrofurano (1 M, 4 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 24 h, se enfrió a t.a. y se añadió MeOH hasta que cesó la evolución de gas. El disolvente se separó a vacío, se añadió MeOH (200 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico (3 eq) y 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 disolución saturada de K_2CO_3 (1,7 eq). La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 . La disolución se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,1 g).

10 **RMN (¹H, CDCI₃):** δ 7,2-7,4 (m, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 0,8 (m, 2H), NH no observado. **MS (m/z):** 246 [MH]⁺.

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



Se añadió en porciones ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico (4,19 g) a una disolución agitada de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (4,4 g) en CH₃CN (44 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min hasta que se formó un precipitado blanco. Después, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo, se agitó durante 45 minutos y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío. Este material se recristalizó 2 veces en CH₃CN (25 ml por g de sólido) para dar 1,57 g de un sólido blanco.

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

25 Cromatografía analítica

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

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

Gradiente: 2% de B isocrático

Caudal: 0,8 ml/min

30 Intervalo de longitud de onda de UV: 200-400 nm

Análisis

Tiempo de ret. (min) % a/a

17,18 >99,5 (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

35

5

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

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

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

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

RMN (¹H, CDCl₃): δ 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

25 **RMN** (1 H, **CDCI**₃): δ 7,5 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 3,3-3,0 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), NH no observado. **MS** (m/z): 246 [MH] $^{+}$.

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

El compuesto del título se preparó con 1,80 g de rendimiento (95%) en forma de un aceite incoloro, a partir del (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(metoxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1,25 g) de forma análoga al descrito en la preparación 7

MS (m/z): 286 [MH⁺].

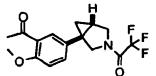
5

10

15

20

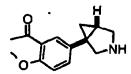
Preparación 44: $1-\{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil\}etanona y 1-\{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona$



A una suspensión de AlCl $_3$ (12,6 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (16 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (6,6 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. Después se añadió una disolución de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[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 $_2$ SO $_4$ y se concentró a vacío. Los dos productos se separaron por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo de 95/5 a 80/20) para dar 965 mg de 1-{2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (48%) y 266 mg de 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (18%) en forma de aceites amarillos.

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

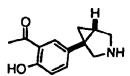
Preparación 45: 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona



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

MS (m/z): 232 [MH]⁺.

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



20

25

30

35

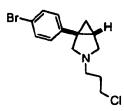
5

10

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

MS (m/z): 216 [M-H]⁻.

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



A una disolución de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (0,12 g) racémico en tetrahidrofurano seco (2 ml), se 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, se separó el disolvente a vacío y el aceite bruto resultante se recogió en diclorometano (10 ml). Esta disolución después se lavó dos veces con una disolución saturada de NH₄Cl en agua (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó pasando la muestra por un cartucho de sílice de 2 g (Varian) con un gradiente de elución de ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 7:3, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,10 g).

RMN (¹**H, DMSO**): δ 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

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

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

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

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

Rotación óptica específica del (1S, 5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano:

 $[\alpha]_D$ = -67,9 ° (CDCI₃, T = 20 °C, c \cong 0,01 g/ml).

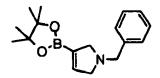
25

30

35

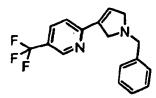
RMN (¹**H, CDCI₃):** δ 7,35 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,13 (m ancho, 2H), 3,06 (d, 1H), 1,71 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), NH no observado. **MS (m/z):** 228 [MH]⁺.

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



Se preparó diisopinocamfenilborano según el procedimiento publicado 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 (descrito anteriormente en *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4827-4828) según el procedimiento general publicado en *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2929, usando 1,4-dicloro-2-butino. El material así obtenido se convirtió adicionalmente según el procedimiento publicado en *Synlett* 2002, 5, 829-831. Este último procedimiento se modificó respecto a que el aislamiento del producto del título se consiguió (en lugar de por destilación) por extracción de una disolución de los productos de reacción brutos en acetonitrilo con ciclohexano, para proporcionar el compuesto del título (que contiene ~ 10% en moles de bencilamina) después de evaporar los productos volátiles de la fase de ciclohexano.

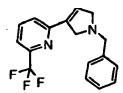
Preparación 50: 2-[1-(Fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-5-(trifluorometil)piridina



A una disolución de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (4,42 mmol) en tetrahidrofurano seco (45 ml) se añadieron 1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (3,4 mmol), tetrakis(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 enfriar, 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 bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:ciclohexano= de 1:10 a 4:6) para dar 0,33 g del compuesto del título (rend.= 24%).

RMN (1 H, **CDCI**₃): δ 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 [MH] † .

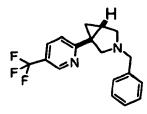
Preparación 51: 2-[1-(Fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-6-(trifluorometil)piridina



5 La 2-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]-6-(trifluorometil)piridina se preparó de forma análoga al método descrito en la preparación 50, 0,56 g (rend.= 42%) en forma de un aceite.

RMN (1 H, CDCI₃): δ 7,7 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,4-7,1 (m, 6H), 6,5 (s, 1H), 3,90 (sb, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,6 (m, 2H). **MS** (*m/z*): 305 [MH $^{+}$].

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



10

15

20

A una suspensión de hidruro sódico (83 mg) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0,46 g) se añadió gota a gota DMSO (anhidro, 3 ml) (evolución de gas). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió una disolución 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 disolución saturada de cloruro amónico (4 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los productos volátiles de la fase orgánica se evaporaron a presión reducida, el residuo se cargó en 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 (rend.= 89%).

RMN (1 H, **CDCI**₃): δ 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 ancho, 1H), 2,05 (q, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,22 (m, 1H). **MS** (m/z): 317 [MH] $^{+}$.

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



El 3-(fenilmetil)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano se preparó de forma análoga al método descrito en la preparación 52 (0,46 g, 79%) en forma de un aceite.

25 **RMN (¹H, CDCI₃):** δ 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). EM (m/z): 317 [MH]⁺.

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

El 3-(fenilmetil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico (3 M, 0,76 ml) seguido de Pd/C al 10% en p/p (120 mg) en atmósfera inerte. Después de 20 h en atmósfera de hidrógeno (1 atm) la mezcla se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (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 evaporar los productos volátiles.

RMN (1 H, **DMSO-d**₆): δ 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).

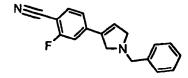
Preparación 55: 2-Fluoro-4-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il]benzonitrilo

5

10

25

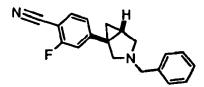
30



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

RMN (¹H, CDCI₃): δ 7,55 (t, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,4 (s ancho, 1H), 3,9 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,75 (m, 2H). **MS** (*m/z*): **279** [MH]⁺.

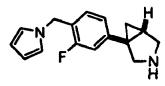
Preparación 56: 2-Fluoro-4-[3-(fenilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo



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

20 **RMN (¹H, CDCI₃):** δ 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 (q, 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-azabiciclo[3.1.0]hexano



A una disolución de dihidrocloruro de {[4-(3-azabiciclo[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 descrito en la preparación 54 partiendo de 1,1 mmol de 2-fluoro-4-[3-(fenilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo y usado sin más purificación, se añadió gota a gota una disolución de 2,5-bis(metiloxi)tetrahidrofurano (2,53 mmol), H₂SO₄ (4,4 mmol) en metanol/tetrahidrofurano (anhidro, 1/1, 5 ml) a lo largo de 5 min a temperatura ambiente. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió lentamente una disolución saturada de NaHCO₃, la extracción con 2x 15 ml de diclorometano seguido de purificación por HPLC preparativa proporcionaron 14 mg del compuesto del título en forma de un aceite (rend.= 5%).

RMN (¹H, CDCl₃): 5 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),

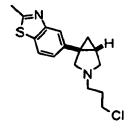
3,01 (d, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,88 (m, 2H). **MS (m/z):** 257 [MH]⁺.

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

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

RMN (¹H, **CDCI₃**): δ 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol



10

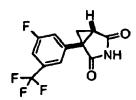
15

5

El compuesto del título se preparó con 480 mg de rendimiento (84%) en forma de un aceite incoloro, a partir de 5-[(1R,5S/1S,5R5)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol (374 mg) de forma análoga al método descrito en la preparación 40.

RMN (¹H, **CDCI₃**): ō 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 [MH]⁺

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



20

A una suspensión de maleimida (1,8 eq), CuCl₂ anhidro (1,2 eq) y nitrito de *terc*-butilo (1,5 eq) en CH₃CN (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (2,2 g) en CH₃CN (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 Na₂SO₄. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El filtrado se trituró con aqua y se secó a vacío.

25

Se añadió gota a gota una disolución en DMSO (10 ml) de este producto bruto a una disolución previamente formada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 eq) en DMSO anhidro (20 ml) a la que se le había añadido en porciones NaH (15 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió agua seguido de una disolución saturada de NH₄Cl (hasta pH 6,5). La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O, las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄. La disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se trituró con ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido verde claro (1,02 g).

30

RMN (1 H, CDCI₃): δ 7,4-7,20 (m, 3H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), NH no observado. MS (m/z): 274[MH] $^{+}$.

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

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

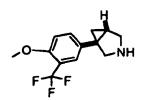
5 **RMN** (¹H, CDCl₃): δ 7,05-7,40 (m, 3H), 3,1-3,3 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 0,9 (m, 2H), NH no observado. **MS** (*m/z*): 246 [MH]⁺.

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

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

RMN (¹H, CDCl₃): δ 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 [MH]⁺.

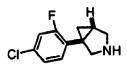
Preparación 63: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



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

RMN (1 H, CDCl₃): δ 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 [MH] $^{+}$

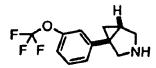
Preparación 64: (1R,5S/1S,5R)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



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

RMN (¹H, CDCl₃): δ 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 [MH]⁺.

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



25 El compuesto del título se preparó con 600 mg de rendimiento a partir de 3-trifuorometiloxi-anilina (2,65 g) siguiendo los procedimientos descritos para las preparaciones 60 y 38.

RMN (¹H, CDCI₃): δ 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 [MH]⁺

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

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

RMN (1 H, CDCl₃): δ 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 [MH] $^{+}$.

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

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

RMN (1 H, CDCl₃): δ 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 [MH] $^{+}$.

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

15

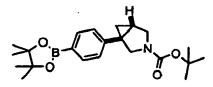
20

5

A una solución agitada de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 6, 1,3 g) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (0,99 ml) y dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo). Se continuó la agitación durante 6 h, después la mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se trató con éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a vacío para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/ETOAC 9/1) dando el compuesto del título (1,68 g, 91%).

MS (*m*/*z*): 282,1 [MH -C₄H₈] $^{+}$, 1 Br.

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



25

30

A una solución agitada de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2 g) en DMF (30 ml), a t.a., se añadieron posteriormente bis(pinacolato) de diboro (2,25 g), acetato de potasio (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 y se extrajo dos veces con éter dietílico, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/ETOAC 9/1) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,1 g, 92%).

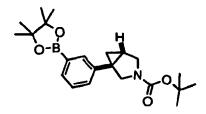
MS (*m/z*): 330,3 [MH - C₄H₈]⁺, 1Br.

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

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

EM (*m*/*z*): 282,1 [MH -C₄H₈]⁺, 1 Br.

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

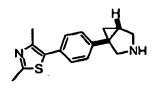


10

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

MS (*m*/*z*): 330,3 [MH - C₄H₈]⁺, 1Br.

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



20

25

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

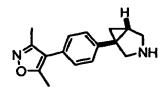
MS (*m/z*): 271,2 [MH]⁺.

Preparación 73: (1R,5S/1S,5R)-1-{4-[6-(Trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

30

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito para la preparación 72 (usando 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina) con 60% de rendimiento. MS (m/z): 305,3 [MH]⁺.

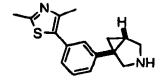
Preparación 74: (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



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

15 **MS** (*m*/*z*): 255,2 [MH]⁺.

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

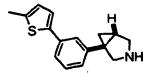


El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito para la preparación 72, usando (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (producto Intermedio 4), con 50% de rendimiento.

MS (m/z): 271,3 [MH]⁺.

20

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



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito para la preparación 72, usando (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (producto Intermedio 4), con 55% de rendimiento.

MS (*m/z*): 256,2 [MH]⁺.

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

30 Se disolvieron el ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico (0,8 g), N-metilhidrazinacarboxamida (0,6 g), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (1,09 g), HOBt (0,038 g) y trietilamina (0,86 ml), en atmósfera de nitrógeno, en DMF seca (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche, y después se separó la DMF a 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 aproximadamente pH 5 con HCl (acuoso, al 37%). El producto suspendido se aisló mediante filtración lavando con agua (2x3 mñl). La torta de filtración se secó a temperatura ambiente

durante una noche a vacío para dar el compuesto del título en una mezcla 3:2 con el ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico en forma de una espuma sólida (0,68 g, 57% de rendimiento).

RMN (¹H, CDCl₃): δ 3,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), N<u>H</u>/S<u>H</u> no observados.

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

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

RMN (1 H, **CDCI**₃): δ 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: Hidrocloruro de 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina

Una mezcla de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(metoxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 5, 42 mg), 5-(5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilquinolina (0,26 mmol), Na₂CO₃ (0,44 mmol) y Nal (0,22 mmol) en DMF (anhidra, 0,4 ml) se calentó a 60°C durante 24 h. Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se secó a sobre Na₂SO₄. Esta disolución se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de diclorometano a MeOH en diclorometano al 10%) para dar 65 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (0,2 ml) se añadieron 0,14 mmol de HCl (1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et₂O para proporcionar 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (59% de rendimiento).

[El procedimiento se puede adaptar de forma análoga a otras combinaciones de 3-azabiciclo[3.1.0]hexanos 1-sustituidos y 5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazoles 3-sustituidos. Se puede usar una cantidad molar equivalente de K₂CO₃ para sustituir el Na₂CO₃.]

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,57 (s ancho, 1H), 8,28 (s ancho, 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).

30 **MS** (*m/z*): 486,3 [MH]⁺.

5

10

25

35

40

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 contiene 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 contiene 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 15 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=27%) a partir del racemato (60 mg). Rt = 39,2 min.

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

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 2: Hidrocloruro de $5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azablciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4<math>H$ -1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina

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

5

35

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,28 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,77 (m ancho, 1H), 3,6 (m ancho, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,5-3,2 (m ancho, 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 contiene 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 por cromatografía de fluidos supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contiene 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 7 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (39 mg). Rt = 56,8 min. Pureza >99% a/a por UV.

El enantiómero 2 se recuperó con 7 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (39 mg). Rt = 62,5 min. Pureza >99% a/a por UV.

La configuración absoluta del enantiómero 1 que se asignó usando análisis de VCD comparativo y de OR comparativo de la correspondiente base libre, es 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina. El (1*S*,5*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase la preparación 48) se usó como la referencia.

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

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

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

30 El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 1.

Ejemplo 3: Hidrocloruro de 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-fenil-3-azabiciclo[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 descrito en el ejemplo 1 con 74 mg de rendimiento en forma de un sólido ligeramente higroscópico (rend.=59%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg).

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,4 (s ancho, 1H), 8,3 (s ancho, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d ancho, 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]^{\dagger}.

40 El ejemplo 3 se separó para proporcionar los enantiómeros separados mediante HPLC semipreparativa usando una

columna quiral Chiralcel OD 10 μ m, 250 x 20 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático 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 μ m, 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático 25% de B, caudal 1 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

5 El enantiómero 1 se recuperó con 15 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=27%) a partir del racemato (60 mg). Rt = 39,2 min.

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

El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 1.

15

20

25

30

Ejemplo 4: Hidrocloruro de 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,S*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[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 descrito en el ejemplo 1 con 65 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (rend.=52%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (50 mg).

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,6 (s, 1H), 8,32 (s ancho, 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 [MH] $^{+}$, 2CI.

El ejemplo 4 se separó para dar los enantiómeros separados por cromatografía de fluidos supercríticos semipreparativa (Gilson) como se describe en el ejemplo 1.

El enantiómero 1 se recuperó con 19 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=36%) a partir del racemato (56 mg). Rt = 26,9 min.

La configuración absoluta del enantiómero 1 que se asignó usando análisis de VCD comparativo y de OR comparativo de la correspondiente base libre, es 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina. El (1S,5R)- 1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase la preparación 48) se usó como la referencia.

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

Enantiómero 1: Rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ = -38,4 ° (CDCl₃, T = 20°C, c = 0,010 g/ml).

El enantiómero 2 se recuperó con 14 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=26%) a partir del racemato (56 mg). Rt = 31,4 min.

Enantiómero 2: Rotación óptica específica de la base libre correspondiente: [α]_D = +34,4 $^{\circ}$ (CDCl₃, T = 20 $^{\circ}$ C, c = 0,010 g/ml).

35 El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 0,6 unidades logarítmicas mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 5: Hidrocloruro de 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-terc-butilfenil)-3-azabiciclo[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 descrito en el ejemplo 1 con 38 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (rend.=51%) a partir de (1*R*,5S/1*S*,5*R*)-1-(4-terc-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (29 mg).

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,16 (s ancho, 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 ancho, 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 [MH] $^{+}$.

El ejemplo 5 se separó para dar los enantiómeros separados por cromatografía de fluidos supercríticos semipreparativa (Gilson) como se describe en el ejemplo 1 pero aplicando una presión de 200 bar en lugar de 194 bar.

El enantiómero 1 se recuperó con 6,5 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=30%) a partir del racemato (23 mg). Rt = 7,0 min.

El enantiómero 2 se recuperó con 5 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=23%) a partir del racemato (23 mg). Rt = 7,8 min.

El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 0,9 unidades logarítmicas mayor que el enantiómero 1.

5

10

20

25

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

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 19 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (rend.=27%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-cianofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (25 mg).

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,45 (s ancho, 1H), 8,26 (d ancho, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,8 (d/d, 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 ancho, 5H), 3,43 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,25 (quint., 2H),1,71/1,22 (dt, 2H).

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

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 10 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (rend.=11%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-hidroxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (38 mg).

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,17 (s ancho, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,15 (d ancho, 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 ancho, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,5-3,2 (m ancho, 4H), 2,7 (s, 3H), 2,22 (quint. ancho, 2H), 2,03 (m, 1H),1,46/1,03 (dm, 2H). **MS** (m/z): 486,2 [MH] $^{+}$.

30 Ejemplo 8: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano

H-C

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 75 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (rend.=70%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-

azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg).

5

15

25

35

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,46 (s ancho, 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).

Ejemplo 9: Hidrocloruro 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}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,29 (s ancho, 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][†].

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 contiene 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 contiene 10% de (etanol + isopropanol al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 199 bar, T 35°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con 59 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (138 mg). Rt = 22,2 min. Pureza >99% a/a por UV

20 El enantiómero 2 se recuperó con 50 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (138 mg). Rt = 30,8 min. Pureza >99% a/a por UV

La configuración absoluta del enantiómero 1 que se asignó usando análisis de VCD comparativo y de OR comparativo de la correspondiente base libre, es (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-azabiciclo[3.1.0]hexano. El (1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (comparar con la preparación 32) se usó como la referencia.

La configuración absoluta del enantiómero 2 que se asignó como se ha descrito para el enantiómero 1, es (1*R*,5*S*)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano.

Enantiómero 1: Rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ = -51 ° (CHCl₃, T = 20°C, c = 0,00913 g/ml).

30 Enantiómero 2: Rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ = +27 ° (CHCl₃, T = 20°C, c = 0.0113 g/ml).

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 10: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (¹H, **CD3OD**): δ 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]⁺.

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

5

10

15

25

30

35

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

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,11 (vs ancho, 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][†], 2CI.

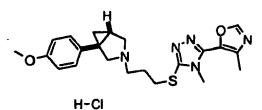
El ejemplo 11 se separó para dar los enantiómeros separados por cromatografía de fluidos supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contiene 8% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 194 bar, T 36°C, detección UV a 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 contiene 8% 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 12,5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (29 mg). Rt = 38,0 min. Pureza 98,6% a/a por UV

20 El enantiómero 2 se recuperó con 12,5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (29 mg). Rt = 40,8 min. Pureza 98,6% a/a por UV

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 0,5 unidades logarítmicas mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 12: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano



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

RMN (¹**H, DMSO)**: δ 10,18 (s ancho, 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][†].

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 contiene 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 que contiene 8% 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 5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (30 mg). Rt = 28,7 min. Pureza >99% a/a por UV.

40 El enantiómero 2 se recuperó con 12,5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (30 mg). Rt = 36,4 min. Pureza >99% a/a por UV.

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 13: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (1 H, **CD**₃**OD**): δ 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] $^{+}$.

10 Ejemplo 14: (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-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 18, 10,4 g), 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol (preparación 14, 15,0 g), K_2CO_3 (7,5 g) y Nal (8,23 g) en DMF (anhidra, 100 ml) se calentó a 60°C durante 15 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con Et_2O (250 ml) y agua (200 ml). Después de la separación de las dos fases, se extrajo de nuevo la capa acuosa con Et_2O (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 ml) y después se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente a vacío, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de diclorometano a MeOH en diclorometano al 10%) para dar 16,5 g de un sólido amarillo. El material así obtenido se trituró con Et_2O para proporcionar el compuesto del título (13 g) en forma de un sólido blanco (rend.= 61%).

15

20

25

30

35

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

RMN (1 H, **CDCI**₃): δ 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] $^{+}$.

Ejemplo 15: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (disolución 1 M en Et_2O , 19,4 ml) en atmósfera de N_2 a una disolución 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-azabiciclo[3.1.0]hexano (ejemplo 14, 9 g) en Et_2O (anhidro, 135 ml). La suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Después el sólido se filtró, se lavó con Et_2O y se secó a vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título (8,9 g) en forma de un sólido blanquecino (rend.= 92%).

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,16 (s ancho, 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 (brn, 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 17: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (¹H, DMSO): δ 10,5 (s ancho, 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 CO₂ que contiene 10% de (etanol + isopropanol al 0,1%), caudal 2,5 ml/min, P 180 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 contiene 10% de (etanol + isopropanol al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 190 bar, T 36°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó como un sólido blanco, Rt = 17,6 min.

5

15

25

35

El enantiómero 2 se recuperó como un sólido blanco, Rt = 18,4 min.

20 El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 18: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]-hexano

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

RMN (¹H, **DMSO)**: $\bar{\delta}$ 10,2 (s ancho, 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][†].

30 Ejemplo 19: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona

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

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,31 (s ancho, 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 ancho, 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] $^{+}$.

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 contiene 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 contiene 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 14 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 12,5 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 16 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 16,8 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

5

20

25

30

35

40

45

Ejemplo 20: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

H-CI

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

RMN (1 H, **DMSO**): δ 9,93 (s ancho, 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 ancho, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,47-1,14 (2t, 2H). **MS** (m/z): 431 [MH] $^{+}$.

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 contiene 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 contiene 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 17 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 7,8 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 17 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 9,7 min. Pureza >99% a/a por UV

La configuración absoluta del enantiómero 1 que se asignó usando análisis de VCD comparativo y de OR comparativo de la correspondiente base libre, es (1*S*,5*R*)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. La 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexa-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (compara con el ejemplo 2) se usó como la referencia.

La configuración absoluta del enantiómero 2 que se asignó como se ha descrito para el enantiómero 1, es (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-azabiciclo[3.1.0]hexano.

Enantiómero 1: Rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D = -25^\circ$ (CHCl₃, T = 20°C, c = 0,0066 g/ml).

Enantiómero 2: Rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ = +29° (CHCl₃, T = 20°C, c = 0,0068 g/ml).

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 21: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

5 **RMN** (¹H, DMSO): δ 10,06 (s ancho, 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 ancho, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 1,49-1,1 (2t, 2H). **MS** (*m/z*): 414 [MH]⁺.

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 CO₂ que contiene 7% 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 contiene 6% 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 14 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 26,2 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 16 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 32,4 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

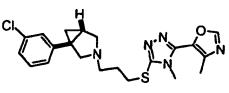
10

20

25

30

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



H-CI

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

RMN (¹H, **DMSO**): δ 9,88 (s ancho, 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 ancho, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,46-1,19 (2m, 2H). **MS** (*m/z*): 431 [MH][†].

El ejemplo 22 se separó para dar los enantiómeros separados por cromatografía de fluidos supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25×0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 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 (Berger) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25×0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 15% 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 18 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 29,6 min. Pureza 100% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 16 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg), Rt = 32.0 min. Pureza 100% a/a por UV

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 23: Hidrocloruro de $(1S,5R/1R,5S)-1-(3-fluorofenil)-3-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}$ propil)-3-azablciclo[3.1.0]hexano

H-C

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

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,21 (s ancho, 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] $^{+}$.

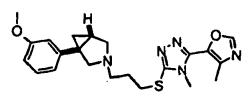
El ejemplo 23 se separó para dar los enantiómeros separados por cromatografía de fluidos supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contiene 7% de (etanol + isopropilamina al 0,1%), caudal 22 ml/min, P 192 bar, T 36°C, detección UV a 220 nm, bucle 1 ml. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una cromatografía de fluidos supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contiene 6% 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 12 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 24,6 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 14,5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 26,0 min. Pureza >99% a/a por UV

20 El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 24: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-CI

25

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

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,16 (s ancho, 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 ancho, 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] $^{+}$.

30 El ejemplo 24 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 contiene 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 por cromatografía de fluidos supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contiene 13% de (2-propanol + 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 13,5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 24,2 min. Pureza >99% a/a por UV.

El enantiómero 2 se recuperó con 13,5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 26,8 min. Pureza >99% a/a por UV.

40 El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 25: Hidrocloruro de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

5

10

25

30

RMN (¹H, **CD**₃**OD**): ō 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: Hidrocloruro de (1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

15 **RMN (¹H, CD₃OD):** δ 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: Hidrocloruro de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 49 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico, a partir de (1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 32, 30 mg).

RMN (1 H, CD₃OD): δ 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** (*mlz*): 471 [MH] $^{+}$.

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

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

RMN (¹H, CD3OD): δ 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 [MH]⁺.

Ejemplo 29: Hidrocloruro de $6-[5-({3-[(1S,5R/R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4<math>H$ -1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina

H-C

10

15

20

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

RMN (1 H, CD₃OD): $\bar{0}$ 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 [MH] $^{+}$.

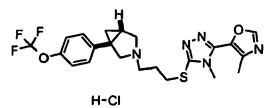
El ejemplo 29 se separó para dar los enantiómeros separados por cromatografía de fluidos supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25×0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 25% de (etanol + isopropilamina al 0.1%), caudal 22 ml/min, P 199 bar, T 36° C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una cromatografía de fluidos supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25×0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 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 13,5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 24,3 min. Pureza 87,6% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 5 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 26,5 min. Pureza 100% a/a por UV

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

 $\label{eq:controller} \begin{tabular}{ll} Ejemplo & 30: Hidrocloruro & de & (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}) & (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio} & (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio} & (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio} & (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]} & (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]} & (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il]-4H-1,2-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il]-4H-1,2-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il]$



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

RMN (¹H, **DMSO)**: δ 10,33 (s ancho, 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 ancho, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,2 (m, 3H), 1,61-1,16 (2t, 2H). **MS** (*m/z*): 480 [MH]⁺.

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

El enantiómero 1 se recuperó con 15 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 28,3 min. Pureza >99% a/a por UV.

El enantiómero 2 se recuperó con 16 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (40 mg). Rt = 50,6 min. Pureza >99% a/a por UV.

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 31: Hidrocloruro de (1S,5R(1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-trtazol-3-il]tio}propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

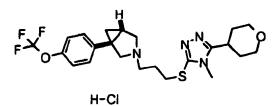
RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,25 (s ancho, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 3,97-3,7 (dd/m, 2H), 3,79/3,4 (dd/m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,13 (quint., 2H), 1,61-1,01 (2t, 2H). **MS** (*m/z*): 478 [MH]^{$^+$}.

10 Ejemplo 32: no se usó

5

15

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



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

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,45 (s ancho, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,04 (m ancho, 1H), 3,94 (dm, 2H), 3,73 (m ancho, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,6-3,3 (m ancho, 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 contiene 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 por cromatografía de fluidos supercríticos analítica (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contiene 8% de (2-propanol + 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 15 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (65 mg). Rt = 23,2 min. Pureza 100% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 12 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (65 mg). Rt = 24,6 min. Pureza 100% a/a por UV

30 El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 34: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

El compuesto del título se preparó con 23 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico,

a partir de (1R-5S/1S,5R)-1-(3-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (140 mg) de forma análoga al método 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 µm, 100 x19 mm, eluyente A: H_2O + TFA al 0,1%; B: CH_3CN + TFA al 0,1%, gradiente 10% de (B) durante 1 min, de 10% de (B) a 35% de (B) en 12 min, caudal 17 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención se obtuvieron usando una columna X Terra MS C18 5 µm, 50 x 4,6 mm, eluyente A: H_2O + TFA al 0,1%; B: CH_3CN + TFA al 0,1%, gradiente isocrático 25% de B v/v, caudal 1 ml/min, detección UV a 200-400 nm. Rt = 6.26 min. Pureza 96,4% a/a por UV

RMN (1 H, **DMSO**): δ 9,9 (s ancho, 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] $^{+}$.

Ejemplo 35: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

MS (m/z): 478 [MH]⁺.

5

10

15

20

25

30

35

40

El ejemplo 35 se separó para proporcionar los diastereoisómeros separados mediante HPLC semipreparativa usando una columna quiral Chiralpak AD, 25 x 2 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol+ isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 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 Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente A: n-hexano; B: etanol+ isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 17% de B v/v, caudal 1 ml/min, intervalo de longitud de onda UV 200-400 nm.

El diastereoisómero 1 se recuperó con 30 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir de la mezcla de diastereoisómeros (105 mg). Rt = 17,9 min. Pureza 99,4% a/a por UV

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,33 (s ancho, 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 ancho, 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 46 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir de la mezcla de diastereoisómeros (105 mg). Rt = 21,2 min. Pureza >99% a/a por UV

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,26 (s ancho, 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 ancho, 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]+ .

Ejemplo 36: Hidrocloruro de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-5-(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-azabiciclo[3.1.0]hexano

H-CI

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 144 mg de rendimiento

en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico, a partir de 1(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (109 mg).

RMN (1 H, CD₃OD): $\bar{0}$ 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 ancho, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (q, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). **MS** (m / z): 482 [MH] $^{+}$.

El ejemplo 36 se separó para proporcionar los enantiómeros separados mediante HPLC semipreparativa usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25×2 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático 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 (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, $25 \times 0,46$ cm, eluyente CO_2 que contiene 7% 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 48 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (138 mg). Rt = 21,2 min. Pureza 100% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 46 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (138 mg). Rt = 22,7 min. Pureza 99% a/a por UV

El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 1.

5

10

15

25

Ejemplo 37: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona

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

RMN (¹H, CDCI₃) de la correspondiente base libre: δ 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), 1,75 (m, 1H), 0,8 (m, 1H). **MS** (*m*/*z*): 468 [MH]⁺.

Ejemplo 38: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona

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

RMN de la base libre (1 H, CDCl₃): δ 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] $^{+}$.

35 Ejemplo 39: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

5 **RMN** (1 H, **DMSO**): δ 10,48 (s ancho, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,9-7,6 (m, 4H), 3,9-3,1 (m ancho, 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] $^{+}$.

Ejemplos 41-52:

10

15

20

A una disolución del respectivo 3-tio-5-aril-1,2,4-triazol (preparado de forma análoga al método descrito en la preparación 13, 0,131 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml), se añadió 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforino 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-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 3 h. Después de enfriar, la resina se separó por filtración, se lavó con metanol (2 ml) y después el disolvente se separó a presión reducida. Las purificaciones se llevaron a cabo usando HPLC dirigida por las masas usando una columna Waters XTerra Prep MS C18 de 10 µm, 30x150 mm, usando las siguientes condiciones:

	Tiempo	Caudal	% de A	% de B
Pre-análisis	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1
Análisis	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-análisis	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 se separó el disolvente a presión reducida para dar los respectivos compuestos en forma de sales de formiato. Los residuos se recogieron con metanol (1 ml) y se cargaron en cartuchos SCX SPE (1g), se lavaron con metanol (3 ml) y se eluyeron con una disolución de amoniaco 2 M en metanol (3 ml), y después se separó el disolvente a presión reducida. Los residuos se recogieron con diclorometano (1 ml) y se añadió una disolución de HCl 1,0 M en éter dietílico (0,131 mmol), y después se separó el disolvente a presión reducida para dar los compuestos resumidos en la tabla 1, en forma de sales de hidrocloruro.

Condiciones cromatográficas analíticas:

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

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

Gradiente: 10% de (B) durante 1 min, de 10% de (B) a 95% de (B) en 12 min, 95% de (B) durante 3 min

Caudal: 1 ml/min

Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

30 Intervalo de masas: 100-900 uma

Ionización: ES+

TABLA 1

Ej.	Denominación y estructura	R (min)	Datos analíticos
41	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-pirldinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	9,35	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,84 (s ancho, HCI), 8,77 (dd, 1H), 8,19 (d an., 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 (¹⁹ F, DMSO): δ -60,8. MS (<i>m</i> / <i>z</i>): 474 [MH] [†] .
43	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano	9,27	MS (<i>m/z</i>): 477 [MH] ⁺
44	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-{(4-metil-5-(5-pirimidinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano	8,92	MS (<i>m/z</i>): 461 [MH] ⁺
45	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	10,72	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,56 (s ancho, HCI), 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 (<i>m</i> / <i>z</i>): 463 [MH] [†] .
46	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azablciclo[3.1.0]hexano	9,47	MS (<i>m/z</i>): 474 [MH] ⁺

47	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-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-azablciclo[3.1.0]hexano	9,79	MS (<i>m/z</i>): 494 [MH] ⁺
48	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-3-arabiciclo[3.1.0]hexano	10,15	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,41 (s ancho, HCI), 9,11 (s ancho, 1H), 8,63 (s ancho, 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 (<i>m</i> / <i>z</i>): 475 [MH] ⁺ .
49	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-1-[4-trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	9,15	MS (<i>m/z</i>): 467 [MH] ⁺
50	Hidrocloruro 2-metil-6-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}quinolina	10,17	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,41 (s ancho, HCl), 8,67 (s ancho, 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 (<i>m/z</i>): 524 [MH] [†] .
51	Hidrocloruro de 8-fluoro-2-metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina	10,14	MS (<i>m/z</i>): 542 [MH] ⁺

	Hidrocloruro de 2-metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina		MS (<i>m/z</i>): 524 [MH] [†]
52	CIH S N-N	10,12	

Ejemplos 53-58:

A una disolución del respectivo 3-tio-5-aril-1,2,4-triazol (0,124 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) se añadió 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (85 mg, 2,2 mmol/g) y 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-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante una noche. Después de enfriar, la resina se separó por filtración, se lavó con metanol (2 ml) y después el disolvente se separó a presión reducida.

Las purificaciones se llevaron a cabo mediante el uso de HPLC dirigida a masas:

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

Columna: X Terra MS C18 5 mm, 100 x 19 mm

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

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

Caudal: 17 ml/min

15 Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

Intervalo de masas: 100-900 uma

Ionización: ES+

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

Condiciones cromatográficas analíticas

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

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

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

Caudal: 1 ml/min

Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

Intervalo de masas: 100-900 uma

Ionización: ES+

30 TABLA 2

20

Ejemplo	Denominación y estructura	R (min)	Datos analíticos

53	Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano	6,58	RMN (¹ H, DMSO): ō 10,64 (s ancho, 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]
54	Hidrocloruro 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-azabiciclo-[3.1.0]hexano	6,09	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,66 (s ancho, 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 (<i>m</i> / <i>z</i>): 479 [MH]
55	Hidrocloruro 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-azabiciclo-[3.1.0]hexano	6,22	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,05 (s ancho, HCl), 9,38 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,02 (d ancho, 1H), 3,81 (d ancho, 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 (<i>m</i> / <i>z</i>): 479 [MH] ⁺ .
56	Hidrocloruro de (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fiuoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano H-CI H-CI	7,17	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,45 (s ancho, 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, 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 (<i>m</i> / <i>z</i>): 512 [MH] ⁺
57	Hidrocloruro de (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-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-azablciclo[3.1.0]hexano F H-CI	7,7	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,23 (s ancho, 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 ancho, 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]
58	Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano	8,92	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,64 (s ancho, 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 ancho, 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: Hidrocloruro de 1-{4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona

H-CI

Se cargó un tubo Schlenk con 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (véase el ejemplo 2; 0,15 g), 2-pirrolidinona (32 mg), tris(dibencilidenacetona)-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 Schlenk se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflón 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 a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de diclorometano a MeOH en diclorometano al 10%) para dar 60 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (0,4 ml) se añadió HCl (0,11 ml, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et₂O para proporcionar 64 mg del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente higroscópico blanco.

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,48 (s ancho, 1H), 8,24 (d ancho, 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 ancho, 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: Hidrocloruro de 5-{5-[(3-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilquinolina

Se cargó un tubo Schlenk con 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (véase el ejemplo 2; 0,15 g), 1,1-dióxido de isotiazolidina (46 mg), tris(dibencilidenacetona)-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 Schlenk se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflón 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 a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de diclorometano a MeOH en diclorometano al 10%) para dar 50 mg de la base libre del compuesto del título. A una disolución de este material en diclorometano (0,3 ml) se añadió HCl (0,087 ml, 1 M en Et₂O), el disolvente se evaporó a vacío y el material así obtenido se trituró con Et₂O para proporcionar 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

30 **RMN** (¹H, **DMSO**): δ 10,57 (s ancho, 1H), 8,27 (d ancho, 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 ancho, 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: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

35

5

10

15

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

RMN (¹H, CD₃OD): δ 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 de fluidos supercríticos semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 2,1 cm, eluyente CO₂ que contiene 12% de (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 (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0,46 cm, eluyente CO₂ que contiene 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 42 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (100 mg). Rt = 27,1 min. Pureza 100% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 34 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (100 mg). Rt = 31,0 min. Pureza 100% a/a por UV

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 2 unidades logarítmicas mayor que el enantiómero 2.

5

10

15

20

25

30

35

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

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 51 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=60%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y <math>3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (60 mg, preparado de forma análoga al método descrito en la preparación 13).

RMN (1 H, **CDCI**₃, **base libre**): δ 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 [MH] $^{+}$.

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

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

RMN (1 H, **CDCI**₃, **base libre**): δ 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** (*mlz*): 499 [MH] $^{+}$.

Ejemplo 64: Hidrocloruro de $1-\{2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-\{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\}$ propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 32 mg de rendimiento en forma de un sólido amarillo (rend.=42%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-

(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridina (48 mg, preparado de forma análoga al método descrito en la preparación 13).

RMN (1 H, CDCI₃, base libre): δ 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 [MH] $^{+}$.

5

20

25

30

Ejemplo 65: Hidrocloruro de 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 50 mg de rendimiento en forma de un sólido amarillo (rend.=60%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2- (metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (60 mg).

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,38 (s ancho, 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 [MH] † .

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

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 24 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=32%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[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 descrito en la preparación 13).

RMN (^{1}H, CDCI_{3}, base libre): δ 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), 2,63-240 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,15-1,17 (m, 6H), 1,62 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 0,70 (m, 1H). **MS (m/z):** 471 [MH] $^{+}$.

Ejemplo 67: Hidrocloruro de 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-azabiciclo[3,1,0)hex-1-il}fenil)etanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 35 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=33%) a partir de 1-{5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona (43 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol (80 mg, preparado de forma análoga al método descrito en la preparación 13).

RMN (1 H, **CDCI**₃, **base libre**): δ 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 [MH] $^{+}$.

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

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 27 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=29%) a partir de 1-{5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona (40 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol (67 mg, preparado de forma análoga al método descrito en la preparación 13).

RMN (1 H, **DMSO**): δ 11,82 (s, 1H), 10,26 (s ancho, 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 [MH] † .

Ejemplo 69: Hidrocloruro de $1-\{2-\text{hidroxi-5-[}(1R,5S/1S,5R)-3-(3-\{[4-\text{metil-5-}(4-\text{metil-1,3-oxazol-5-il})-4H-1,2,4-\text{triazol-3-il}]\text{tio}\}$ propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il] fenil}etanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 36 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=43%) a partir de $1-\{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil\}etanona (38 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4<math>H$ -1,2,4-triazol (57 mg).

15 **RMN** (¹H, **CDCI**₃, **base libre**): δ 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 [MH]⁺.

Ejemplo 70: Hidrocloruro de $1-\{2-\text{hidroxi-5-[(1}R,5S/1S,5R)-3-(3-\{[4-\text{metil-5-(2-metil-5-quinolinil})-4H-1,2,4-\text{triazol-3-il]tio}\}$ propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 24 mg de rendimiento en forma de un sólido amarillo (rend.=32%) a partir de 1-{5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona (30 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (55 mg).

RMN (¹H, CDCI₃, base libre): δ 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 [MH⁺].

5

10

20

25

30

Ejemplo 71: Hidrocloruro de $1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-{3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4}H-1,2,4-triazol-3-il]tio}]$ ropil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 51 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=47%) a partir de 1-[5-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona (52 mg, preparada de forma análoga al método descrito en las preparaciones 43-45) y 3-[(3-1)-4-metil-5-(4-1)-3-oxazol-5-il)-4-1,2,4-triazol (69 mg).

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,24 (s ancho, 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 (q, 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 [MH] † .

El compuesto del título se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semipreparativa 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 B al 40%, 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 B al 40%, caudal 0,8 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

10 El enantiómero 1 se recuperó con 10 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=30%) a partir del racemato (66 mg). Rt = 17,2 min.

El enantiómero 2 se recuperó con 10 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=30%) a partir del racemato (66 mg). Rt = 19,1 min.

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

5

20

40

Ejemplo 72: Hidrocloruro de 2-metil-5-[(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)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol

El 5-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol se preparó a partir del dihidrocloruro de 2-metil-1,3-benzotiazol-5-amina de forma análoga al método descrito en las preparaciones 15, 16 y 17. A partir de este material se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, siguiendo el método descrito para los ejemplos 14 y 15.

RMN (¹H, **DMSO)**: δ 10,54 (s ancho, 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 [MH]⁺.

El compuesto del título se separó para dar los enantiómeros separados por HPLC semipreparativa 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 B al 13%, 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 B al 13%, caudal 1 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con 17 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=62%) a partir del racemato (55 mg). Rt = 17,1 min.

El enantiómero 2 se recuperó con 18 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=65%) a partir del racemato (55 mg). Rt = 19,3 min.

35 El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 73: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol

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

RMN (¹H, CD₃OD): δ 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 $[MH]^{\dagger}$.

Ejemplo 74: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1*H*-indazol

El 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1-metil-1H-indazol se preparó a partir de la <math>1-metil-1H-indazol-5-amina de forma análoga al método descrito en las preparaciones 15, 16 y 5. A partir de este material se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, siguiendo el método descrito para los ejemplos 14 y 15.

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,4 (s ancho, 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, 1). **MS** (*m/z*): 450 [MH][†].

El compuesto del título se separó para dar los enantiómeros separados por SFC semipreparativa (Gilson) usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 250 x 21 mm, modificador: etanol + isopropilamina al 0,1%, al 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 μm, 250 x 46 mm, modificador: etanol + isopropilamina al 0,1%, al 12%, caudal 2,5 ml/min, P 180 bar, T 35°C, detección UV a 220 nm.

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

El enantiómero 2 se recuperó con 28 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco (rend.=70%) a partir del racemato (80 mg). Rt = 22,8 min.

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

Ejemplo 75: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazo)-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

El (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano se preparó a partir de la 6-(trifluorometil)-3-piridinamina de forma análoga al método descrito en las preparaciones 37 y 5. A partir de este material se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, siguiendo el método descrito para los ejemplos 14 y 15.

RMN (1 H, **DMSO**): δ 10,46 (s ancho, 1H), 8,73 (s ancho, 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** (19 F, **DMSO**): δ -66,2 (s). **MS** (m/z): 465 [MH] $^{+}$.

Ejemplos 76-94:

5

10

15

20

30

35

40

A una disolución del respectivo 3-tio-5-aril-1,2,4-triazol (preparado de forma análoga al método descrito en la preparación 13, 0,063 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) se añadió 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (43 mg, 2,2 mmol/g) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se añadió (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-cloropropil)-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano (20 mg) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 3,5 horas. Después de enfriar, se retiró la resina mediante 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*-alquilación, siendo el isómero principal el S-alquilado deseado. Los isómeros se separaron usando HPLC dirigida por masas, usando una columna Waters XTerra Prep MS C18 de 10 μm, 30 x 150, usando las siguientes condiciones:

	Tiempo	Caudal	% de A	% de B
Pre-análisis	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1

Análisis	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-análisis	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 + 0,1% de ácido fórmico

A continuación se retiró el disolvente a presión reducida, para proporcionar los compuestos del título como sales de formiato.

En el caso de los ejemplos 93 y 94 los isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Los isómeros S-alquilados se disolvieron en éter dietílico seco y se enfriaron a 0°C, se añadieron lentamente 1,2 eq de HCI (como disolución 1,0 M en éter dietílico). El material precipitado resultante se decantó, se lavó con pentano y se filtró, proporcionando los productos en forma de sales de hidrocloruro.

Condiciones analíticas:

10 **Ejemplos 76-90**:

Columna	X-Terra MS C18 de 5 um, 50 x 4,6 mm
Fase móvil	A: H ₂ O + TFA al 0,1%; B: CH ₃ CN + TFA al 0,1%
Gradiente	10% de (B) durante 1 min; de 10% de (B) a 90% de (B) en 12 min; 90% de (B)
	durante 3 min
Caudal	1 ml/min
Intervalo de longitud de onda UV	200-400 nm
Intervalo de masas	100-900 uma
Ionización	ES+

Ejemplo 91:

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

Ejemplo 93:

15 Columna analítica ZORBAX SB C18, de 50 mm, 4,6 mm d.i.; 1,8 um

Fase móvil Acet. amon., 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

20 MS ES+

Tiempo de retención 2,42 min

[M+H]⁺ 484/486 (patrón de 1Br) Ensayo 98,17% a/a (por DAD)

Ejemplo 94:

25 Columna analítica ZORBAX SB C18, de 50 mm, 4,6 mm d.i.; 1,8 um

Fase móvil Acet. amon., 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

5 MS ES+

Tiempo de retención 3,02 min

[M+H]⁺ 552/554 (patrón de 1Br) Ensayo 99,51% a/a (por DAD)

Ejemplo	Denominación y estructura	R (min)	Datos analíticos
76	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	5,92	RMN (¹ H, DMSO): δ 6,6 (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] [†] .
77	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano Br OH N-N N-N	6,42	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] ⁺ .
78	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	6,94	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] ⁺ .
79	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	6,64	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] ⁺ .

80	Formiato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	6,62	RMN (¹ H, DMSO): ō 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] ⁺ .
81	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano Br OH N-N	6,39	RMN (¹ H, DMSO): δ 9,4 (d, 1H), 9,2 (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] ⁺ .
82	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-[3-({4-metil-5[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triaxol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	7,67	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] ⁺ .
83	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano Br OH N-N N-N OH	7,82	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] ⁺ .
84	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano OH N-N ON	7,22	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] ⁺ .

85	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	5,94	RMN (¹ H, DMSO): δ 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 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	6,87	RMN (¹ H, DMSO): ō 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). MS (m/z): 473, 475 [MH] [†] .
87	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano Br OH	6,09	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] [†] .
88	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano	8,12	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] [†] .
89	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	7,17	RMN (¹ H, DMSO): δ 9,6 (dd, 1H), 8,2 (s, HCOOH), 7,9 (dd, 1H), 7,45 (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] ⁺ .

90	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-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-azablciclo[3.1.0]hexano Br OH N-N S N-N S	6,96	RMN (¹ H, DMSO): δ 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] ⁺ .
91	Formiato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4H-1,2,4-triaxol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano OH OH OH OH OH OH OH OH OH O	8,33	RMN (¹ H, DMSO): ō 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] ⁺ .
92	Hidrocloruro de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	N.D.	RMN (¹ H, CD ₃ OD): δ 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).
93	Hidrocloruro de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(3- {[4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3- azabiciclo[3.1.0]hexano	2,42	RMN (¹ H, DMSO): δ 10,45 (s ancho, 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] ⁺ .
94	Hidrocloruro de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	3,02	RMN (¹ H, DMSO): ō 10,45 (s ancho, HCI), 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] ⁺ .
95	Hidrocloruro de 5-[5-({3-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> /1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -tieno[2,3-c]pirazol	N.D.	RMN (¹ H, 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: Hidrocloruro de 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (correspondiente a la base libre, 1 H, **CD**₃**OD):** $\bar{0}$ 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). **MS** (*m/z*): 465 [MH]^{†}.

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

El enantiómero 1 se recuperó con 18 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (70 mg). Rt = 19,09 min. Pureza 100% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 18 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (70 mg). Rt = 21,6 min. Pureza 99% a/a por UV

El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 1.

5

20

25

30

Ejemplo 97: Dihidrocloruro 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (1 H, **CD**₃**OD**): δ 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 [MH] $^{+}$.

Ejemplo 98: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(1*H*-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 en forma de un sólido blanco

ligeramente higroscópico (5,4 mg, rendimiento = 19%), a partir de 1-[3-fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 57).

RMN (como sal de formiato) (¹H, CDCl₃): δ 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 observan protones ácidos. **MS (sal de hidrocloruro)** (*m/z*): 475 [MH][†].

Ejemplos 99-104:

5

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

Ejemplo	Denominación y estructura	R (min)	Datos analíticos
99	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	5,82	MS (m/z): 477 [MH] ⁺ .
100	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azablciclo[3.1.0]hexano	5,05	RMN (¹ H, DMSO): δ 9,11 (d, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,73 (s ancho, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (dd ancho, 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 observan protones ácidos. MS (m/z): 476 [MH] [†] .
101	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	4,82	MS (m/z): 476 [MH] ⁺
102	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triaxol-3-il)tio]propil}-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	6,27	MS (m/z): 461 [MH] ⁺
103	Hidrocloruro de (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-azabiciclo[3.1.0]hexano	5,40	MS (m/z): 496 [MH ⁺

104	Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano	7,36	MS (m/z): 528 [MH] ⁺ .
-----	---	------	-----------------------------------

Ejemplos 105-109:

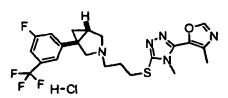
5

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

Ejemplo	Nombre	R (min)	Datos analíticos
105	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol	5,83	MS (m/z): 478 [MH] ⁺ .
106	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol	5,04	MS (m/z): 477 [MH] ⁺ .
107	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-(3-{3-[(4-metil-5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol	6,28	MS (m/z): 462 [MH] ⁺

108	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol	5,35	MS (m/z): 497 [MH] ⁺
109	Hidrocloruro de (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol	7,43	RMN (¹ H, DMSO): ō 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: Hidrocloruro 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)-azabiciclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 383 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (rend.=46%) a partir de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (400 mg).

RMN (1 H, CD₃OD): δ 8,46 (s, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 7,47 (d ancho, 1H), 7,41 (d ancho, 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] $^{+}$.

El hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano se separó 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 contiene 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 contiene 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 19,4 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (100 mg). Rt = 12,6 min. Pureza >99% a/a por UV

20 El enantiómero 2 se recuperó con 18,3 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (100 mg). Rt = 14,7 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

10

15

Ejemplo 110: Hidrocloruro 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)-azabiciclo[3.1.0]hexano

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 con 383 mg de rendimiento en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (rend.=46%) a partir de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (400 mg).

RMN (1 H, **CD**₃**OD**): δ 8,46 (s, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 7,47 (d ancho, 1H), 7,41 (d ancho, 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 [MH] $^{+}$.

El hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano se separó 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 contiene 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 contiene 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 19,4 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (100 mg). Rt = 12,6 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 18,3 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (100 mg). Rt = 14,7 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 1 mostró fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 2.

20

30

35

Ejemplo 111: Hidrocloruro 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)-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (1 H, CD₃OD): δ 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 [MH] $^{+}$.

El hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-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)-azabiciclo[3.1.0]hexano se separó 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 n-hexano/etanol 88/12 (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 n-hexano/etanol 88/12 (isocrático), caudal 1 ml/min, P 200-400 bar, T 36°C, detección UV a 200-400 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con 37 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (98 mg). Rt = 20,4 min. Pureza 98,5% a/a por UV

40 El enantiómero 2 se recuperó con 35 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (98 mg). Rt = 23,0 min. Pureza 99,5% a/a por UV

El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 1 unidad logarítmica mayor que el enantiómero 1.

Ejemplo 112: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (¹H, CD₃OD): δ 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 [MH]⁺.

El hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-10 1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano se separó 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 n-hexano/etanol + isopropilamina al 0,1% 70/30 (isocrático), caudal 6 ml/min, detección UV a 270 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 n-hexano/etanol 70/30 (isocrático), caudal 0,8 ml/min, detección UV a 200-400 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con 18,3 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (100 mg). Rt = 15,5 min. Pureza >99% a/a por UV

El enantiómero 2 se recuperó con 22,2 mg de rendimiento como la sal de hidrocloruro en forma de un sólido blanco, a partir del racemato (100 mg). Rt = 17,5 min. Pureza >99% a/a por UV

20 El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 2 unidades logarítmicas mayor que el enantiómero 1.

5

25

30

Ejemplo 113: Hidrocloruro de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo [3.1.0]hexano

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

RMN (1 H, **CD**₃**OD**): δ 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 [MH] $^{+}$.

Ejemplo 114: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

35 **RMN** (¹**H, CD₃OD):** δ 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: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

H-C

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

5

10

30

RMN (1 H, **CD**₃**OD**): δ 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: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (¹H, CD₃OD): δ 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: Hidrocloruro 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-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,39 (s ancho, 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 ancho, 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** (*mlz*): 507,2 [MH][†].

Ejemplo 118: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (1 H, **CDCI**₃): δ 10,44 (s ancho, 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 ancho, 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 [MH] $^{+}$.

Ejemplo 119: Hidrocloruro de $(1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4<math>H$ -1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

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

RMN (1 H, **CDCI**₃): δ 10,53 (ancho, 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 [MH] $^{+}$.

15 Ejemplo 120: Hidrocloruro de (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 117 (usando (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano) con 51% de rendimiento en forma de un sólido blanco.

20 **RMN (¹H, CDCI₃):** δ 10,44 (ancho, 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 [MH]⁺.

Ejemplo 121: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-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-azabiciclo[3.1.0]hexano

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 117 (usando (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano), con 55% de rendimiento en forma de un sólido blanco.

MS (m/z): 491,2 [MH]⁺.

25

30

Ejemplo 122: Hidrocloruro de (1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azbiciclo[3.1.0]-hexano

Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 18, 60 mg), 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol (preparación 78, 78 mg), 2-*terc*-butilimino-2-

dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (2,2 mmol/g, 140 mg) y una cantidad catalítica de Nal en acetonitrilo seco (3 ml) se calentó a 70°C durante 4 h, y después durante una noche a 55°C. La resina se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo (2 x 3 ml). El disolvente se separó a vacío, el sólido que quedaba 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-4*H*-1,2,4-triazol (preparación 78, 60 mg) seguido de carbonato de potasio (118 mg). La suspensión resultante se calentó a 60°C toda la noche. Se añadió a temperatura ambiente una disolución saturada de bicarbonato de sodio (4 ml) y la suspensión se extrajo con DCM (2 x 6 ml). La disolución resultante se cargó en una columna de 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 de hidrocloruro siguiendo el método descrito para el ejemplo 15 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico (37 mg, 27% de rendimiento).

5

10

RMN (¹H, **DMSO**): δ 10,38 (ancho, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,76 (d ancho, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54 (ancho, 1H), 3,44 (t ancho, 1H), 3,31 (ancho, 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]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

$$N - (CHR_2)(CH_2)_2 - S - N - R_4$$

$$(I)$$

$$R_3$$

en la que

- G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;
 - p es un número entero en el intervalo de 0 a 5;
 - R₁ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;
 - R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 10 R₃ es alquilo C₁₋₄;
 - R₄ es hidrógeno, fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, n-alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alcanoilo C₁₋₄;
- R₅ es un resto seleccionado del grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₄₋₄:
- 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 con el resto de la molécula; y cuando R_1 corresponde a R_5 , p es 1.
 - 2. Un compuesto de fórmula (I)', según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

$$(R_1)p \qquad \qquad G \qquad \qquad (I)$$

en la que G, p, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se definen como en la reivindicación 1.

- Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₁ es bromo, fluoro, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, cloro, metoxi, terc-butilo, trifluorometilo; y R₅ es isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 2-tiazolilo.
 - 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que p es 1 ó 2.
 - 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₂ es hidrógeno.
- 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R₄ es un fenilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, un pirazinilo opcionalmente sustituido, un furanilo opcionalmente sustituido, un tienilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, un tienilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido.
- 35 7. Un compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁, p, R₃ y R₄ son

como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$(R_1)p \longrightarrow N - (CH_2)_3 - S \longrightarrow N - N R_4$$
 (IB)

8. Un compuesto de fórmula (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$(R_1)p$$
 R_3
 R_4
 R_4
 R_4
 R_4

9. Un compuesto de fórmula (ID) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁, p, R₃ y R₄ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$\begin{array}{c} H \\ N - (CH_2)_3 - S - N \\ R_3 \end{array} \qquad (ID)$$

10. Un compuesto de fórmula (IE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es 2-piridilo o 3piridilo y R₁, p, R₃ y R₄ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$(R_1)p$$
 G
 $(CH_2)_3$
 R_3
 R_4
 (IE)

11. Un compuesto de fórmula (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$(R_1)p$$
 R_3
 R_4
 (IF)

15 12. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

$$(R_1)p \qquad \qquad (IA)$$

$$R_3 \qquad \qquad (IA)$$

- G se selecciona de un grupo que consiste en: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;
- p es un número entero en el intervalo de 0 a 5;
- R₁ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;
- R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₃ es alquilo C₁₋₄;

5

10

15

20

- R₄ es hidrógeno, fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, n-alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alcanoilo C₁₋₄;
- R₅ es un resto seleccionado del grupo que consiste en: isoxazolilo, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄:

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 con el resto de la molécula; y cuando R_1 corresponde a R_5 , p es 1.

13. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IB)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁, p, R₃ y R₄ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$(R_1)p \longrightarrow (CH_2)_3 - S \longrightarrow (IB)'$$

14. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IC)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$\begin{array}{c} H_{1} \\ N - (CH_{2})_{3} - S - N \\ R_{3} \\ \end{array} \qquad (IC)^{n}$$

25 15. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (ID)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁, p, R₃ y R₄ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$N-(CH_2)_3-S$$
 R_3
 R_4
(ID)

16. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) o la configuración (1R,5R) de fórmula (IE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es 2-piridilo o 3-piridilo y R_1 , p, R_3 y R_4 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$(R_1)p$$
 G
 $(CH_2)_3$
 R_3
 R_4
 $(IE)^4$

17. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 , p, R_3 y R_4 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

- 18. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1R,5S) seleccionado del grupo, según la reivindicación 1, que consiste en:
 - 5-[5-({3-[(1R,5D)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;
 - $5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;$
- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-terc-Butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
 - $\bullet (1R,5S)-3-(3-\{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, \\ \underline{enanti\'omero\ 2;} \ Ej.\ 22$
 - (1*R*,5*S*)-1-(3-Clorofenil)-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
 - 1-[5-[(1*R*,5*S*)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona, enantiómero 2;
 - 2-Metil-5-[(1*R*,5*S*)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1-17, seleccionado de un grupo que consiste en:
 - $5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;$
 - 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina,

20

enantiómero 1;

5

- 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;
 - 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina;
 - \bullet 2-Metil-5-(4-metil-5-($\{3-[(1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil\}tio)-4<math>H$ -1,2,4-triazol-3-il]quinolina, enantiómero 2;
- 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina:
 - 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
 - $\bullet 5-(5-(\{3-[(1R,5S/1S,SR)-1-(4-\textit{terc}-Butilfenil})-3-azabiciclo[3.1.0] hex-3-il] propil) tio)-4-metil-4\textit{H}-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;$
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-*terc*-Butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;
 - 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-terc-Butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
- 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;
 - 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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-illfenol:
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1S,5*R*)-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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-(3-\{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[[3.1.0]] hexano;$
 - $\bullet (1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-(3-\{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4\textit{H}-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0] hexano, \\ \underline{enanti\acute{o}mero\ 2:}$
- $\bullet (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-(3-\{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2:
- (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)-40 3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1S,5R)-3-(3-\{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
 - (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-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- $\bullet (1R,5S/1S,5R)-3-(3-\{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$

- (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-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2:
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-Fluoro-3-(frifluorometil)fenil]-3-(3-{(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1:
 - 1-[5-[(1S,5R/1R,5S)-3-{3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[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)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
 - (1S,5R/1R,5S)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol3-il]tio}propil)-3-azabiciclo(3,1,0]hexano;
- (1S,5R)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, 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-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-[3-(metiloxi)fenil]-3-30 azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio}propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 35 (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano,
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiolpropil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 6-[5-({3-[(1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 6-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
 - $\bullet (1S,5R/1R,5S)-3-(3-\{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-1-(4-[(trifluorometil)oxi]fenil\}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
 - (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)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, 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-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2:
- 5 (1R,5S/1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, Diastereoisómero 1:
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano, <u>Diastereoisómero 2:</u>
 - (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(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-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2:
 - 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1S,5R)-3-(3-\{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
- 2-Metil-6-{4-metil-5-[(3-{(1S, 5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
 - 8-Fluoro-2-metil-5-[4-metil-5-[(3-{(1S,SR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
 - 2-Metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-

azabiciclo[3.1.0]hexano;

- $(15,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4}H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
- (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[3-((4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 1-{4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona;
 - 5-{5-[(3-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(1,1-Dióxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet 1-(2-(Metiloxi)-5-\{(1R,5S/1S,5R)-3-[3-(\{4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il\}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il\}fenil)etanona;$
 - $\bullet 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-\{[5-(3,4-\text{Difluorofenil})-4-\text{metil-}4H-1,2,4-\text{triazol-}3-\text{il}]\text{tio}\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0]\text{hex-}1-\text{il}]-2-(\text{metiloxi})\text{fenil}]\text{etanona}.$
- 20 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 - 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[(4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3- azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 - 1-(2-Hidroxi-5-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
 - 1-{5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona;
- 1-{2-Hidroxi-5-[(1*R*,5*S*/1*S*, *5R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 - 1-{2-Hidroxi-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[(4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
 - 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona enantiómero 1;
 - 2-Metil-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- 40 2-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 1;
 - 2-Metil-6-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- 1-Metil-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1*H*-indazol;
 - 1-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol, enantiómero 1;

- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyt)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazo)-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3\{[5-(1,5-dimetil-H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
 - $\bullet (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-\{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
- (1R,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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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)-3-20 azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil}-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{-[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-(\{4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-1,2,4-triazol-3-il\}tio) propil]-3-azabiciclo[3.1.0] hexano.$
- 40 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-tieno[2,3-c]pirazol;
 - $\bullet 3-(3-\{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
- 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-45 azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2:
 - $\bullet 3-(3-\{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0] hexano;$

- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[(4-Metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,SR/1R,5S)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,SR/1R,5S)-3-[3-({4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,SS)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
 - (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-(3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-3-azabiciclo[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-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol;
 - (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol, enantiómero 1:
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-30 azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil]-3-(3-\{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-azabiciclo [3.1.0] hexano;$
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-(3- [(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1R,5S/1S,5R)-1-(2-Fluoro-4-metilfenil)-3-(2-\{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano$
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 45 (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-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-azabiciclo[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-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimetil-4-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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano.
- 20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, seleccionado de un grupo que consiste en:
 - 4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;
 - 4-[(1S,SR)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-tert-Butylfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1-[4-Fluoro-3-(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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio] propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0] hexano;$
- (1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - 1-[4-[(1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2- (metiloxi)fenil]-1-propanona;
 - (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano
 - 1-{4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona;
- 5-{5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina;
 - 1-(2-(Metiloxi)-5-{(1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
- 1-[5-[(1S, 5R)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2- (metiloxi)fenil]etanona;
 - $1-\{2-(Metiloxi)-5-[(1S,5R)-3-(3-\{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;$
 - 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;

- 1-(2-Hidroxi-5-{(1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
- 1-{5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona:
- 1-{2-Hidroxi-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-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
 - 1-{2-Hidroxi-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 2-Metil-6-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-10 1,3-benzotiazol;
 - (1*S*,5*R*)-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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-\{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0] hexano;$
- 15 (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-{1-methy}-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 25 (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-\{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0] hexano;$
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{-[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-[[4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano.

- 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(triftuorometil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol;
- 3-(3-{(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano:
- (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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1S,5R)-3-(3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio] propil \}-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0] hexano; \\$
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-3-[3-({4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tiolpropil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R)-2-Metil-5-[3-(3-([4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol;
 - (1S,5R)-2-Metil-5-(3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol;
 - (1S,5R)-5-[3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol;
 - (1S,5R)-1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano);
- (1*S*,5*R*)-1-[3-(2-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1S,5R)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - $\bullet (1S,5R)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-\{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;$
- $\bullet (1S,5R)-1-[4-(2,4-\text{Dimetil-1},3-\text{tiazol-5-il})\text{fenil}]-3-(3-\{[4-\text{metil-5-}(4-\text{metil-1},3-\text{oxazol-5-il})-4H-1,2,4-\text{triazol-3-il}]\text{tio}\}\text{propil})-3-\text{azabiciclo}[3.1.0]\text{hexano};$
 - (1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-y)]tio}propil)-1-[4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-40 3-azabiciclo[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-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
 - (1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimetil-4-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-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- $\bullet (1S,5R)-3-(3-\{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4\textit{H}-1,2,4-triazol-3-il]tio\} propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0] hexano.$

21. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):

$$(R_1)p$$
 G $(CHR_2)(CH_2)_2$ -X (XIV)

en la que R₁, R₂, G y p son como se han definido en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente, con un compuesto de formula (V):

$$HS \xrightarrow{N-N} R_4 \qquad (V)$$

en la que R₃ y R₄ son como se han definido en la reivindicación 1.

- 22. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psicosis o una afección psicótica o el abuso de sustancias.
- 10 23. Uso según la reivindicación 22, en el que la afección es el abuso de sustancias.
 - 24. Uso según la reivindicación 22, en el que la afección psicótica es la esquizofrenia.
 - 25. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, para usar en terapia.
 - 26. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, para el uso en el tratamiento de la psicosis o de una afección psicótica, o para el tratamiento del abuso de sustancias.
- 15 27. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, para usar en el tratamiento de la esquizofrenia.
 - 28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.