

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 841**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5375 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2004 PCT/US2004/034083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2005 WO05037216**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2004 E 04795270 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 1680124**

54 Título: **Derivados bicíclicos [3.1.0] como inhibidores del transportador de glicina**

30 Prioridad:

14.10.2003 US 510846 P

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

29.09.2017

73 Titular/es:

PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)

**Eastern Point Road
Groton, CT 06340, US**

72 Inventor/es:

**MCHARDY, STAN y
LOWE, JOHN A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 634 841 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 bicíclicos [3.1.0] como inhibidores del transportador de glicina

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a aminos bicíclicas[3.1.0] y a composiciones farmacéuticas que las contienen útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia y otros trastornos en mamíferos, incluyendo seres humanos. Estos compuestos muestran actividad como inhibidores del transportador de glicina de tipo 1.

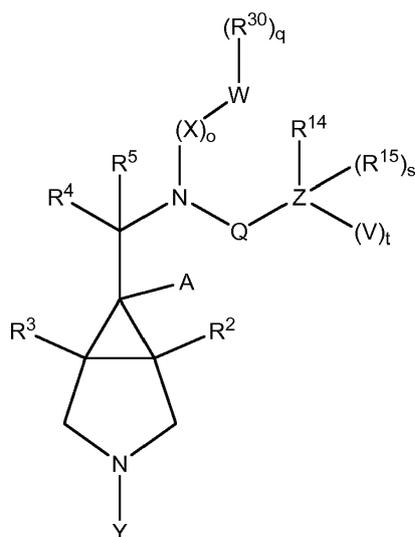
10 La esquizofrenia, una enfermedad neurológica progresiva, se manifiesta en sus etapas iniciales como trastornos del pensamiento tales como alucinaciones, delirios paranoicos y patrones de pensamiento extraño, conocidos en su conjunto como síntomas positivos. Estos síntomas fácilmente reconocibles dieron a la enfermedad el nombre histórico de "locura". A medida que avanza la enfermedad, los síntomas negativos, tales como el retraimiento social y la anhedonia, y los síntomas cognitivos tal como la demencia, se hacen más evidentes. Solo un tercio de los pacientes esquizofrénicos puede ser tratado con éxito y devuelto a la sociedad, mientras que el resto es generalmente institucionalizado. La carga sobre la sociedad de esta enfermedad devastadora y el peaje que tiene en los miembros de la familia de los pacientes afectados la convierten en una de las más costosas de todas las enfermedades del SNC.

20 El tratamiento farmacológico para la esquizofrenia ha implicado tradicionalmente el bloqueo del sistema de dopamina, que se cree que es responsable de sus síntomas positivos. Este tratamiento, sin embargo, ignora los aspectos negativos y cognitivos de la enfermedad. Otro sistema de neurotransmisores que se cree que desempeña un papel en la esquizofrenia es el sistema de glutamato, el principal sistema excitador transmisor en el cerebro. Esta hipótesis se basa en la observación de que el bloqueo del sistema glutamato por compuestos como PCP ("polvo de ángel") puede replicar muchos de los síntomas de la esquizofrenia, incluyendo sus aspectos positivos, negativos y cognitivos. Si la esquizofrenia implica un déficit de transmisión glutamatérgica, el aumento del sistema de glutamato, y específicamente el receptor de NMDA, puede ser beneficioso. Mientras que el glutamato es el principal agonista en los receptores NMDA, la glicina se requiere como un co-agonista para establecer el "tono" del receptor para su respuesta al glutamato. La mejora de este "tono" aumentando el efecto de la glicina aumentará la neurotransmisión de NMDA y proporcionará un beneficio potencial en el tratamiento de la esquizofrenia.

30 Un mecanismo específico para aumentar el "tono" glicinérgico del receptor NMDA se reveló recientemente por Bergeron y col. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730, (1998)). Este grupo mostró que un inhibidor específico y potente del transportador de glicina de tipo 1 (GlyT1) responsable de eliminar la glicina de la sinapsis en el receptor NMDA, denominado NFPS (documento WO 97/45115), podría mejorar la función del receptor NMDA. Por ejemplo, NFPS aumentó la corriente postsináptica impulsada por el receptor NMDA, un efecto bloqueado tanto por un antagonista específico del sitio NMDA como por un antagonista del sitio glicina. A pesar de que los niveles de glicina en el cerebro son altos en relación con la cantidad requerida para actuar como coagulante del receptor NMDA, este trabajo muestra que GlyT1 elimina la glicina eficientemente en la sinapsis, y que la inhibición de GlyT1 puede aumentar la función del receptor NMDA. La presente invención proporciona inhibidores de GlyT1 como un tratamiento para trastornos o afecciones tales como la esquizofrenia mediante el aumento de la neurotransmisión glutamatérgica.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I,



Fórmula I

en la que:

- Y es $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_m$;
 k es 0 o 1;
 l = 0, 1, 2 o 3;
 m = 1, 2 o 3;
 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 o es 0 o 1;
 p es 0, 1, 2 o 3;
 q es 0, 1, 2, 3 o 4;
 r es 1 o 2;
 s es 0, 1, 2, 3 o 4;
 t es 0 o 1;
 u es 1, 2 o 3;
 v es 1, 2 o 3;
 R^{100} es $-CH_2-$, $-CHalquilo (C_1-C_3)-$, $-C(=O)-$ o $-SO_2-$;
 R^1 es $-alquilo (C_1-C_6)$, $-cicloalquilo (C_3-C_8)$, $-heterocicloalquilo (de 4 a 7 miembros)$, $-(CH_2)_1-(arilo C_6-C_{10})$ o $-heteroarilo (de 5 a 10 miembros)$, o $-tetrahidro-heteroarilo (de 5 a 10 miembros)$;
 cada R^6 can ser igual o diferente y se selecciona independientemente de H, halo, $-alquilo (C_1-C_6)-B$, $alcoxi (C_1-C_7)-D$, $alquenoxi (C_2-C_4)$, $alquilo (C_1-C_6)-OH$, $-OH$, CN , $-NO_2$, $-CR^7R^8R^9$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NHCOalquilo(C_1-C_3)$, $NHSO_2alquilo(C_1-C_3)$, $C(=O)OR^{22}$, $-R^{23}-C(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NH_2$, $fenil-E$, $fenoxi-F$, $morfolina$, $-NR^{20}R^{21}$, $arilo$, $heteroarilo$, $-S-R^{24}$, y $-SO_2-R^{25}$;
 cada uno de B y D es independientemente H, OH, fenilo, difenilo o trifluoro;
 cada uno de E y F es independientemente H, alquilo, o halo;
 R^7 , cada uno de R^8 y R^9 es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), $-OH$, $-O-alquilo (C_1-C_4)$, $-CN$, $-NR^{26}R^{27}$ y $-NHC(=O)alquilo (C_1-C_3)$, en la que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con OH, OCH_3 , NH_2 , $NHC(=O)alquilo (C_1-C_3)$, o R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono al que están unidos opcionalmente forman un anillo de cicloalquilo (C_3-C_7), o un anillo de heterocicloalquilo (C_4-C_7) que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O, S y opcionalmente contiene un grupo $C=O$;
 cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);
 o R^{20} y R^{21} pueden conectarse por 4 a 7 átomos de carbono en los que de uno a tres de dichos átomos de carbono pueden reemplazarse opcionalmente con O, N o S, para formar un anillo de heterocicloalquilo;
 o R^{20} y R^{21} pueden conectarse por 3 a 7 átomos seleccionados de C, N O o S para formar un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros;
 R^{22} , cada uno de R^{23} y R^{24} es independientemente H, o alquilo (C_1-C_5);
 R^{25} es alquilo (C_1-C_5);
 cada uno de R^{26} y R^{27} es independientemente H o alquilo (C_1-C_3);
 o R^{26} y R^{27} pueden conectarse por 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo de heterocicloalquilo;
 cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H o alquilo (C_1-C_3);
 cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo (C_1-C_3);
 A es H;
 cada uno de R^{12} y R^{13} es independientemente H o $-alquilo (C_1-C_4)$; o

R¹² y R¹³ pueden conectarse por 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo heterocicloalquilo;

X es un enlace, -CH₂-(R²⁹)_p, -C(=O) o -SO₂;

R²⁹ es -alquilo (C₁-C₃);

5 W es -cicloalquilo (C₃-C₆), -heterocicloalquilo (de 3 a 7 miembros), -heterocicloalquilo (de 3 a 7 miembros) con 1 o 2 grupos C=O, fenilo, o -heteroarilo (de 5 a 7 miembros);

R³⁰ es -alquilo (C₁-C₄), -alcoxi (C₁-C₃), CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR¹⁸R¹⁹, -NHC(=O)R¹⁸, -SCH₃ o -C(=O)CH₃;

cada uno de R¹⁸ y R¹⁹ es independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);

Q es un enlace, -CH-(R³¹)_r, -C(=O) o -SO₂;

R³¹ es independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);

10 Z es -cicloalquilo (C₃-C₈), -heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros), fenilo o -heteroarilo (de 5 a 7 miembros);

R¹⁴ es F, Cl, Br, I, V, H, -NR¹⁶R¹⁷, -OR¹⁶, -C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(SO₂)NR¹⁶R¹⁷, o -NR³²-C(=O)-R³³,

R¹⁵ es -alquilo (C₁-C₃), -alcoxi (C₁-C₃), -F, -Br, -Cl, -I -OH o -CN;

V es -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquilo (C₁-C₅), heterocicloalquilo (de 5 a 7 miembros), heterocicloalquilo (de 5 a 7 miembros) sustituido con 1 o 2 grupos C=O o 1, 2 o 3 grupos alquilo (C₁-C₅);

15 cada uno de R¹⁶ y R¹⁷ es independientemente H, -alquil (C₁-C₆)-(R³⁴)_u, o cicloalquil (C₃-C₈)-(R³⁵)_v;

o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, S y O, y contiene C=O, en la que dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), OH, alcoxi (C₁-C₄), NH₂, -NH(C=O)alquilo, -Nalquil (C₁-C₃)₂, -C(=O)CH₃, CONH₂, CO₂H, CH₂OH, CH₂Oalquil(C₂-C₄), y heterocicloalquilo (de 5 a 7 miembros);

cada uno de R³² y R³³ es independientemente H o alquilo (C₁-C₅);

o R³² y R³³ pueden tomarse juntos para formar un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros, un anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros con 1 a 3 heteroátomos, o un anillo de heteroarilo de 5-7 miembros con 1 a 3 heteroátomos;

20 cada uno de R³⁴ y R³⁵ es independientemente H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi (C₂-C₄), NH₂, NH(C=O)alquilo (C₁-C₃), o un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros;

o R³⁴ y R³⁵ pueden tomarse juntos para formar un puente que contiene 1-2 átomos de carbono;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda o depresión asociada con trastorno bipolar, y trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno autista; discinesias tales como síndrome de Tourette, síndrome acinéptico rígido, discinesias asociadas a enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en la neurodegeneración; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencia asociada a la edad, y demencia senil del tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano.

45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda o depresión asociada con trastorno bipolar, y trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno autista; discinesias tales como síndrome de Tourette, síndrome acinéptico rígido, discinesias asociadas a enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en la neurodegeneración; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencia asociada a la edad, y demencia senil del tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano.

55 La presente invención también se refiere a una cantidad de inhibición del transportador de glicina de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda o depresión asociada con trastorno bipolar, y trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno autista; discinesias tales como síndrome de Tourette, síndrome acinéptico rígido, discinesias asociadas a enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en la neurodegeneración; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencia asociada a la edad, y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un

ser humano.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de inhibición del transportador de glicina para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda o depresión asociada con trastorno bipolar, y trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno autista; discinesias tales como síndrome de Tourette, síndrome acinéutico rígido, discinesias asociadas a enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en la neurodegeneración; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencia asociada a la edad, y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano. También se desvelan compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los mencionados en la fórmula I, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos entran dentro del ámbito de la presente invención. Determinados compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isótopos de tritio y ^{14}C son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I de la presente invención pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en el Esquema y/o en el Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Descripción detallada de la invención

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, y similares.

El término "halo", como se usa en el presente documento, significa cloro, flúor, yodo o bromo.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa "alquil-O-", en el que "alquilo" se define como anteriormente.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, se refiere a revertir, aliviar, inhibir el avance de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha afección o trastorno.

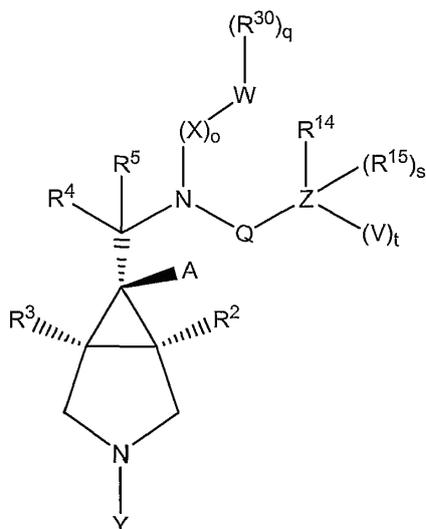
El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al acto de "tratar" como se ha definido de manera inmediata anteriormente.

El término "puente", como se usa en el presente documento, se refiere a un puente, que contiene 1 o 2 carbonos, que une dos cabezas de puente en un sistema cíclico para formar un compuesto bicíclico.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente inerte por reacción" se refiere a un sistema de disolvente en el que los componentes no interactúan con materiales de partida, reactivos o intermedios de productos de una manera que afecte de forma adversa al rendimiento del producto deseado.

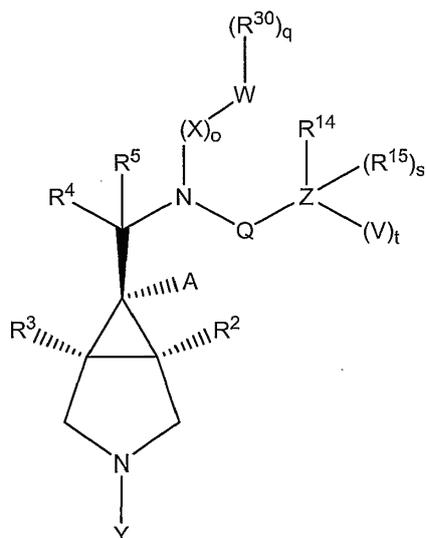
Los compuestos de fórmula I pueden tener centros ópticos y, por lo tanto, pueden aparecer en diferentes configuraciones enantioméricas. La Fórmula I, como se ha representado anteriormente, incluye todos los enantiómeros, diastereómeros, y otros estereoisómeros de los compuestos representados en la fórmula estructural I, así como mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos. Los isómeros individuales pueden obtenerse por medios conocidos, tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva, o separación por cromatografía en la preparación del producto final o su intermedio.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que la estereoquímica se define como en la fórmula II.



Fórmula II

Aún otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que la estereoquímica se define como en la fórmula III:



Fórmula III

- 5 Otra realización más de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que los ejemplos de arilo C₆-C₁₀ incluyen fenilo, indenilo, indanilo y naftilo; los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen sistemas anulares saturados no aromáticos monocíclicos o bicíclicos, en la que dichos sistemas anulares monocíclicos contienen de cuatro a siete átomos de carbono en el anillo, de uno a tres de los cuales se reemplazan con O, N o S; los ejemplos de heteroarilo incluyen piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purínilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, piropirimidinilo, y azaindolilo.

- 10 En las definiciones anteriores en el presente documento, Y puede ser (R¹⁰⁰)_k-R¹-(R⁶)_m, en la que k es igual a 0 o 1. Debe apreciarse que cuando k es 0, R¹⁰⁰ es un enlace, de manera que R¹ esté unido directamente al átomo de nitrógeno del anillo bicíclico. Como se define en el presente documento, R¹ es un grupo de puenteo que conecta el átomo de N del anillo bicíclico con R⁶. La porción de R¹ que está unida directamente a R⁶ puede estar mono, di, o tri-sustituida con R⁶ dependiendo de si m es uno, dos o tres, respectivamente. Por ejemplo, cuando m es igual a 2, Y es (R¹⁰⁰)_k-R¹-(R⁶)₂.

- 20 Los compuestos de fórmula I, anteriores, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción I a VIII como se analiza en el presente documento más adelante. A menos que se indique otra cosa A, B, D, Q, V, W, X, Y, Z, R¹-R³⁵ y R¹⁰⁰ se definen como anteriormente. El aislamiento y

purificación de los productos se logra por procedimientos estándares, que se conocen por un químico con experiencia ordinaria.

5 Los compuestos de fórmula I, anteriores, y los intermedios mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación por cromatografía.

10 Siempre y cuando los compuestos de fórmula I de la presente invención puedan contener sustituyentes básicos, son capaces de formar una gran diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto base de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después sencillamente convertirla en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y, posteriormente, convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos base de la presente invención se preparan fácilmente mediante tratamiento del compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente al ácido orgánico o mineral elegido en un disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada.

15 Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos base mencionados anteriormente de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato de ácido, acetato, lactato, citrato o citrato de ácido, tartrato o bi-tartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, ptoluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

20 Los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibidora del transporte de glicina significativa y, por lo tanto, son de valor en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones clínicas que se caracterizan por el déficit de neurotransmisión glutamatérica en sujetos mamíferos, especialmente seres humanos. Dichas condiciones incluyen los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y los déficits cognitivos.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión), rectal, intranasal o tópica a mamíferos. En general, estos compuestos se administran más deseablemente a seres humanos en dosis que varían de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, aunque las variaciones se producirán necesariamente dependiendo del peso y condición del sujeto que se está tratando y de la vía de administración particular elegida. Sin embargo, se emplea más deseablemente un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal por día. Sin embargo, todavía pueden producirse variaciones dependiendo de la especie de animal que se esté tratando y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del periodo de tiempo e intervalo en el que se lleva a cabo dicha administración. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo dicho anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar efectos secundarios perjudiciales, siempre que dichos niveles de dosis más altos se dividan primero en varias dosis pequeñas para una administración a lo largo de todo el día.

30 En una realización, los compuestos de la presente invención se administran como terapia adyuvante con antipsicóticos conocidos tales como Geodon.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías anteriormente indicadas, y dicha administración puede llevarse a cabo en dosis únicas o múltiples. Más en particular, los nuevos agentes terapéuticos de la invención se pueden administrar en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, se pueden combinar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, salvas, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes o cargas sólidas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente endulzadas y/o aromatizadas. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de la presente invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente el 5,0 % a aproximadamente el 70 % en peso.

40 Para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina junto con diversos desintegrantes tales como almidón y preferentemente almidón de maíz, almidón de patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy útiles para fines de formación de comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de

leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el principio activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saporíferos, colorantes o tintes y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con tales diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

5 Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferentemente $\text{pH} > 8$) si es necesario y el diluyente líquido se hace primero isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para fines de inyección
10 intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se logra fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica. Además, también es posible administrar por vía tópica los compuestos de la presente invención cuando se tratan afecciones inflamatorias de la piel y esto se puede hacer preferentemente por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, ungüentos y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

15 Los compuestos de la presente invención se ensayaron para determinar su actividad en la inhibición de la recaptación de glicina en sinaptosomas preparando primero sinaptosomas y luego midiendo la actividad de recaptación de neurotransmisores como se indica a continuación, cuyos resultados se presentan en la Tabla 1 anterior: Se decapitaron ratas Sprague Dawley macho y los cerebros se extrajeron. Los cerebros enteros se diseccionaron y se colocaron en tampón de sacarosa helado; 1 gramo en 20 ml (sacarosa 320 mM que contenía 1 mg/ml de glucosa, EDTA 0,1 mM y se llevó hasta $\text{pH} 7,4$ con base Tris). El tejido se homogeneizó en un tubo
20 homogenizador de vidrio con un mazo de teflón a 350 RPMS usando un homogeneizador Potters. El homogeneizado se centrifugó a $1000 \times g$ durante 10 min a 4°C . El sobrenadante resultante se centrifugó de nuevo a $17.000 \times g$ durante 20 minutos a 4°C . El sedimento final se resuspendió en un volumen apropiado de tampón de sacarosa que contenía alanina 5 mM, para producir una captación inferior al 10 %.

25 Los ensayos de captación se realizaron en placas de matriz de 96 pocillos. Cada pocillo contenía 25 μl de disolvente, inhibidor o glicina 10 mM para la absorción inespecífica, 200 μl de [^3H]-glicina (40 nM finales), se constituyó de Krebs modificado que contenía alanina y glucosa 5 mM (1 mg/ml) y 25 μl de sinaptosomas. Las placas se incubaron entonces a temperatura ambiente durante 15 min. La incubación se terminó por filtración a través de filtros GF/B, utilizando un Colector de Células Brandel de 96 pocillos. Los filtros se lavaron con tampón Krebs modificado y se contaron en un contador de centelleo líquido o en un contador LKB Beta Plate. Se ha encontrado
30 que los compuestos de la invención analizados mediante este ensayo tienen una actividad significativa en la inhibición de la recaptación de glicina en los sinaptosomas, con valores de CI_{50} más potentes que $10 \mu\text{M}$.

La presente invención se ilustra por los ejemplos mostrados en las tablas 1 y 2 y las preparaciones a continuación. Sin embargo, debe entenderse que la invención no está limitada a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión se tomaron con un aparato de punto de fusión Buchi micro y no se corrigieron. Los espectros de absorción de rayos infrarrojos (IR) se midieron mediante un espectrómetro infrarrojo Shimadzu (IR-470). Los espectros de resonancia nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C se midieron en CDCl_3 mediante un espectrómetro RMN Varian (Unity, 400 MHz para ^1H , 100 MHz para ^{13}C) a menos que se indique otra cosa, y las posiciones pico se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (δ). Las formas de los picos se representan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho.
35

40 Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionada de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo seleccionados de trastorno depresivo mayor grave; trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos seleccionados de manía aguda y depresión asociada con trastorno bipolar, y trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia; manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno autista; discinesias seleccionadas de síndrome de Tourette, síndrome acinéptico rígido, discinesias asociadas a enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en neurodegeneración; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastornos cognitivos seleccionados de demencias, demencia asociada a la edad y demencia senil del tipo Alzheimer; y trastornos de la memoria en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo
45 con la reivindicación 1 que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o afección.

50 Durante cualquiera de las siguientes secuencias de síntesis puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los desvelados en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991.
55

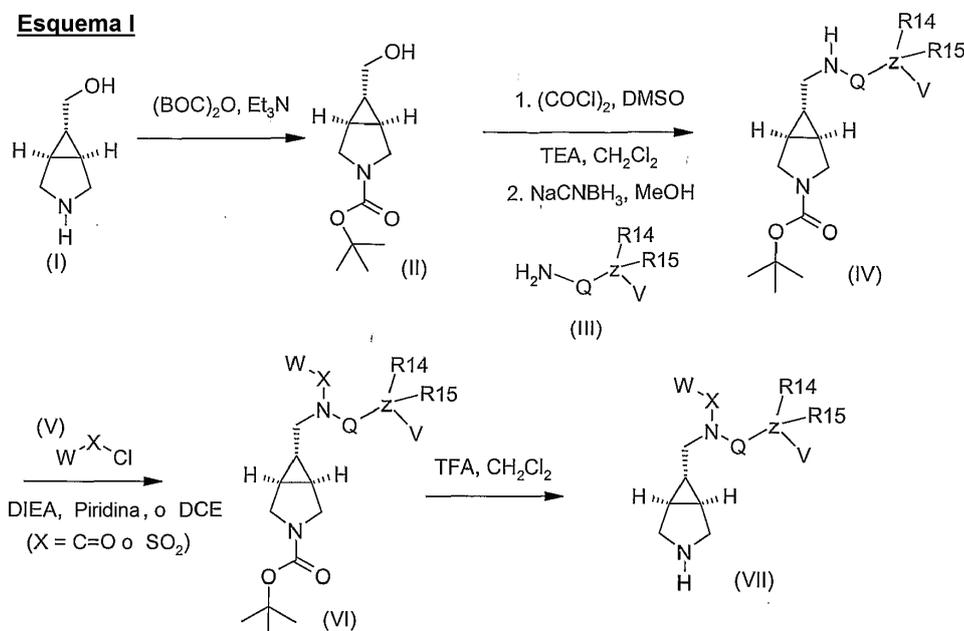
Los compuestos de fórmula I, anteriores, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción I a VII como se analiza en el presente documento más adelante. A menos que se indique otra cosa A, B, D, Q, V, W, X, Y, Z, R^1 - R^3 y R^{100} se definen como anteriormente. El aislamiento y purificación de los productos se logra por procedimientos estándares, que se conocen por un químico con experiencia ordinaria.
60

Los siguientes esquemas son ejemplares de los procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I.

El Esquema I ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de referencia que tienen la estructura básica de fórmula I, donde A es hidrógeno, X es C=O o SO₂, W es 2-tiofeno, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, Y es H, R² y R³ son H, y Z, R¹⁴, R¹⁵, y V se describen como anteriormente.

- 5 Con respecto al Esquema I, un compuesto de fórmula (I) [SynLett, 1996, 1097] puede tratarse con (BOC)₂O en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en disolventes tales como CH₂Cl₂, para producir el carbamato deseado de fórmula (II). La oxidación del alcohol primario en condiciones de Swern con DMSO y cloruro de oxalilo, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina (TEA) o diisopropilamina (DIEA), en disolventes tales como CH₂Cl₂ o 1,2-dicloroetano (DCE), a temperaturas que varían de -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir el aldehído correspondiente (no representado). Otros reactivos de oxidación adecuados para esta transformación incluyen TPAP/NMO o PCC.

- 15 El tratamiento del aldehído con un reactivo de amina o anilina apropiadamente sustituido de fórmula (III) y un agente reductor adecuado tal como NaCNBH₃, en un disolvente tal como MeOH, a temperaturas que varían de -5 °C a temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, produjo la amina deseada de fórmula (IV). Otros agentes reductores adecuados para esta reacción incluyen NaBH₄ o NaHB(OAc)₃, en disolventes tales como MeOH, CH₂Cl₂ o DCE. Otras condiciones adecuadas para esta transformación incluyen el tratamiento del aldehído correspondiente con el reactivo de amina (III) en CH₂Cl₂ o DCE en presencia de 4 Å de tamices moleculares y una base tal como TEA a temperatura ambiente, seguido de tratamiento con NaHB(OAc)₃.

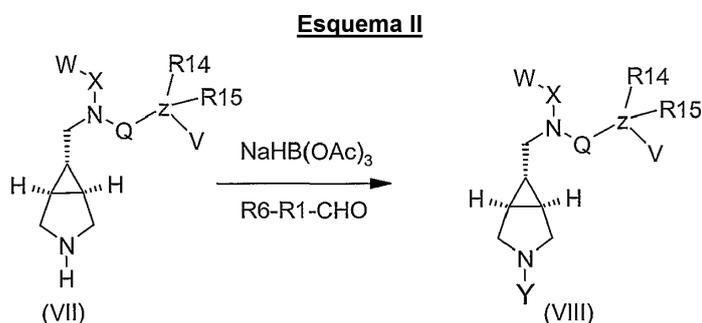


- 20 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse por tratamiento de una amina de fórmula (IV) con un reactivo de cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo apropiadamente sustituido de fórmula (V) en presencia de una base adecuada tal como DIEA, piridina o TEA, en disolventes tales como DCE o CH₂Cl₂, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI). Finalmente, los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse por tratamiento de un carbamato de fórmula (VI) con TFA, en disolventes tales como CH₂Cl₂ o DCE, a temperaturas que varían de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir la amina correspondiente de fórmula (VII).

- 30 El Esquema II ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen la estructura básica de fórmula I, donde A es hidrógeno, X es C=O o SO₂, W es 2-tiofeno, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R¹⁰⁰ es un metileno (CH₂) o metileno sustituido, R² y R³ son H, y Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁶, m, V e Y se describen como anteriormente.

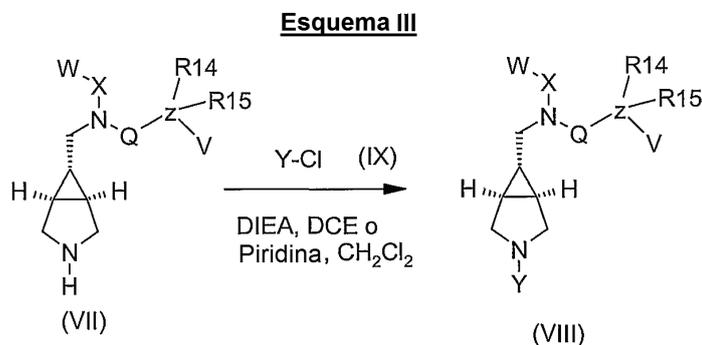
- 35 Haciendo referencia al esquema II a continuación, los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse por tratamiento de una amina de fórmula (VII) con un aldehído o cetona apropiadamente sustituidos y un agente reductor tal como NaHB(OAc)₃, en disolventes tales como CH₂Cl₂ o DCE, a temperaturas que varían de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir la amina correspondiente de fórmula (VIII). Otras condiciones adecuadas para este procedimiento incluyen el tratamiento de la amina de fórmula (VII) con un aldehído en tolueno, a aproximadamente la temperatura de reflujo; seguido de tratamiento con NaBH₄, en disolventes tales como MeOH, para producir la amina correspondiente de

fórmula (VIII). Además, el tratamiento de una amina de fórmula (VII) con un aldehído y NaCNBH₃ en un disolvente tal como MeOH, produce la amina correspondiente de fórmula (VIII).



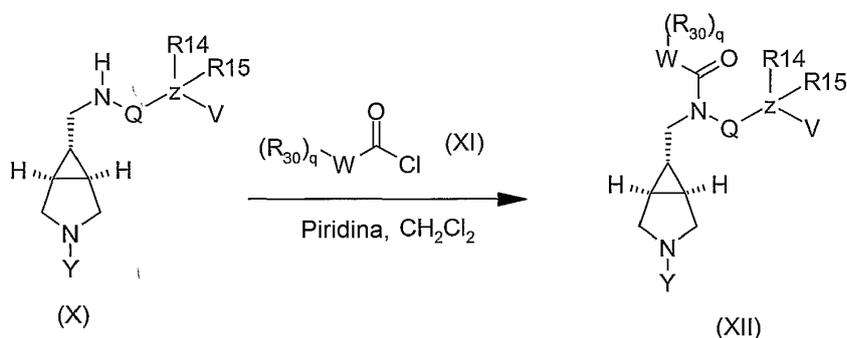
5 El Esquema III ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen la estructura básica de fórmula I, donde A es hidrógeno, X es C=O o SO₂, W es 2-tiéfeno, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R¹⁰⁰ es C=O o SO₂, R² y R³ son H, y Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁶, V e Y se describen como anteriormente.

Haciendo referencia al esquema III a continuación, los compuestos de fórmula (VIII), donde R¹⁰⁰ = C=O, pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula (VII) con un reactivo de cloruro de ácido (R¹⁰⁰ = C=O) apropiadamente sustituido de fórmula (IX) en presencia de una base adecuada tal como DIEA, en disolventes tales como CH₂Cl₂ o DCE, a una temperatura que varía de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir los compuestos correspondientes de fórmula (VIII). Además, los compuestos de fórmula (VIII), donde R¹⁰⁰ = SO₂, pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula (VII) con un reactivo de cloruro de sulfonilo (R¹⁰⁰ = SO₂) apropiadamente sustituido de fórmula (IX), en presencia de una base adecuada tal como DIEA o TEA, en disolventes tales como CH₂Cl₂ o DCE, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, para producir compuestos de fórmula (VIII).



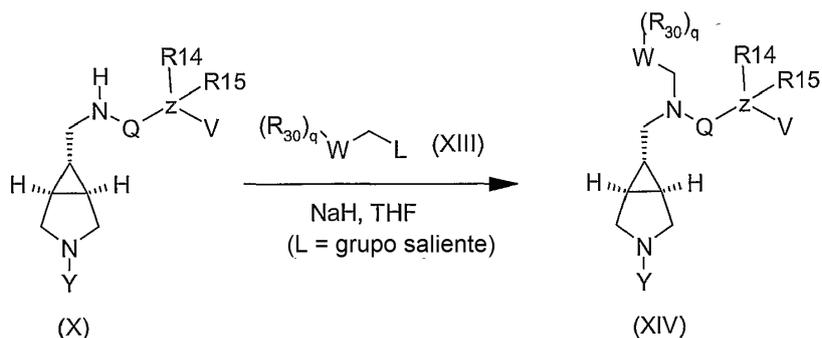
20 El Esquema IV ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen la estructura básica de fórmula I, donde A es hidrógeno, X es C=O, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R¹⁰⁰ es C=O, CH₂ o SO₂, R² y R³ son H, y W, q, R³⁰, Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁶, V e Y se describen como anteriormente.

Haciendo referencia al esquema IV a continuación, los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula (X) con un reactivo de cloruro de ácido apropiadamente sustituido de fórmula (XI) en presencia de una base adecuada tal como piridina, DIEA o TEA, en disolventes tales como CH₂Cl₂ o DCE, a una temperatura que varía de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir los compuestos correspondientes de fórmula (XII).

Esquema IV

El Esquema V ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen la estructura básica de fórmula I, donde A es hidrógeno, X es un metileno (CH₂), Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R¹⁰⁰ es C=O o SO₂, R² y R³ son H, y W, o, q, R³⁰, Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁶, V e Y se describen como anteriormente.

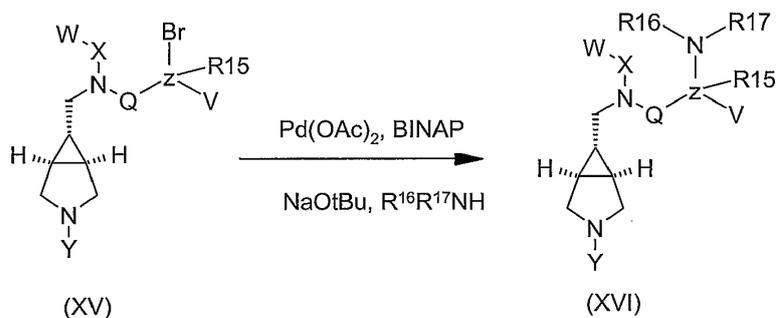
- 5 Haciendo referencia al esquema V a continuación, los compuestos de fórmula (X) pueden tratarse con una base adecuada tal como NaH o KH, y un agente de alquilación apropiadamente sustituido de fórmula (XIII), donde L es un grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, OMs, OTs, en disolventes tales como THF o éter, a temperaturas que varían de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, para producir los compuestos de fórmula (XIV).

Esquema V

10

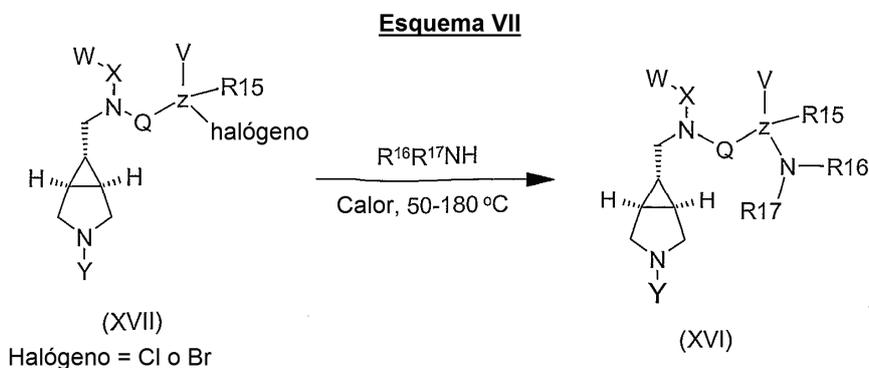
El Esquema VI ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos que tienen la estructura básica de fórmula I, donde A es hidrógeno, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R¹⁰⁰ es C=O, CH₂ o SO₂, R² y R³ son H, y X, W, q, R³⁰, Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁶, V e Y se describen como anteriormente.

- 15 Haciendo referencia al esquema VI a continuación, el tratamiento de un compuesto de fórmula (XV) con una amina primaria o secundaria apropiadamente sustituida (HNR¹⁶R¹⁷), un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) y BINAP, y una base, tal como terc-butóxido sódico, en disolventes tal como tolueno, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferentemente, a aproximadamente la temperatura de reflujo, produce el compuesto deseado de fórmula (XVI).

Esquema VI

- 20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (XVI), en la que el grupo Z es un resto heteroarilo, tal como el grupo piridina, pueden prepararse por el procedimiento alternativo descrito a continuación. Haciendo referencia al esquema VII a continuación, el tratamiento de un compuesto de fórmula (XVII), en la que halógeno es bromo o cloro, puro en

un reactivo de amina primaria o secundaria apropiadamente sustituido ($\text{HNR}^{16}\text{R}^{17}$), a temperaturas que varían de 50 °C a aproximadamente 180 °C, preferentemente, a aproximadamente 150 °C, produce el compuesto deseado de fórmula (XVI). Las condiciones alternativas para esta reacción pueden incluir el tratamiento de compuestos de fórmula (XVII) con un reactivo de amina ($\text{HNR}^{16}\text{R}^{17}$) en disolventes tales como DMF o DMP, a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo para producir los compuestos correspondientes de fórmula (XVI).



En los esquemas anteriores, se aprecia que R^6 es H. Sin embargo, la presente invención contempla esquemas en los que R^6 es distinto de H, como se define en el presente documento. La química mostrada en los esquemas anteriores es aplicables a aquellos casos en los que R^6 es distinto de hidrógeno. Sin embargo, si cualquiera de los sustituyentes en R^6 son reactivos con los reactantes o intermedios, entonces R^6 puede protegerse con un grupo protector usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tales como las descritas anteriormente.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención. Se entenderá, sin embargo, que la invención, como se describe en su totalidad en el presente documento y como se menciona en las reivindicaciones, no pretende limitarse por los detalles de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

PREPARACIÓN 1

Éster terc-butílico del ácido 6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

A una solución de (3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-metanol-HCl (11,8 g, 78,7 mmol) en 350 ml de CH_2Cl_2 anhidro a temperatura ambiente se le añadió Et_3N (32,9 ml, 236 mmol), seguido de $(\text{BOC})_2\text{O}$ (18,9 g, 86,6 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado, agua, salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para producir el material en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida con MeOH al 10 %/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para producir el producto deseado (15,6 g). 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 3,42-3,56 (m, 4H), 3,24-3,37 (m, 2H), 1,72 (s a, 1H), 1,37-1,41 (m, 10H), 0,87-0,93 (m, 1H); MS (M+1) 213,2.

PREPARACIÓN 2

Éster terc-butílico del ácido 6-[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

A una solución en agitación de cloruro de oxalilo (0,49 ml, 5,63 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro a -78 °C se añadió gota a gota DMSO (0,87 ml, 12,2 mmol). Después de 10 minutos, se añadió éster terc-butílico del ácido 6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (1,0 g, 4,69 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Después de la mezcla se agitó 30 minutos, se añadió trietilamina (3,24 ml, 23,4 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró, el sólido resultante se recogió en NaHCO_3 saturado y EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para producir el aldehído en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución en agitación del aldehído preparado anteriormente (991 mg, 4,69 mmol) en 30 ml de MeOH se le añadieron 3-fluoro-4-morfolinoanilina (920 mg, 4,69 mmol), AcOH (0,38 ml, 6,56 mmol) y NaCNBH_3 (295 mg, 4,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el material resultante se recogió en NaHCO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida con EtOAc al 50 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para producir 1,3 g de la amina deseada. 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 6,74-6,81 (m, 1H), 6,30-6,42 (m, 2H), 3,81-3,83 (m, 4H), 3,61 (s a, 1H), 3,59 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H),

3,51 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,32 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,93 (s a, 6H), 1,40 (s, 11H), 0,87-0,92 (m, 1H); MS (M+1) 392,2.

PREPARACIÓN 3

Éster terc-butílico del ácido 6-[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

5 A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 6-[(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico preparada anteriormente (500 mg, 1,28 mmol) en 10 ml de DCE a temperatura ambiente se le añadieron DIEA (0,33 ml, 1,92 mmol) y cloruro de 2-tiofenocarbonilo (0,21 ml, 1,92 mmol). Después de 2 horas, se añadió NaHCO_3 saturado, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se recogió en EtOAc al 50 %/hexanos y los sólidos de color blanco se retiraron por filtración. El filtrado restante se concentró a presión reducida para producir 640 mg del producto deseado. 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,26-7,28 (m, 1H), 6,83-7,15 (m, 4H), 6,76-6,78 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 5H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,44 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,21-3,26 (m, 2H), 3,08-3,10 (m, 4H), 1,36-1,38 (m, 11H), 0,81-0,86 (m, 1H); EM (M+1)

PREPARACIÓN 4

Sal del ácido trifluoroacético de (3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida ácido tiofen-2-carboxílico

15 A una solución en agitación de éster terc-butílico del ácido 6-[(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico preparado anteriormente (640 mg, 1,28 mmol) en 6 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se le añadieron 6 ml de TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en tolueno y se concentró de nuevo para producir 854 mg del producto deseado. 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,06 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 6,94-7,11 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 4H), 3,72 (d, $J = 7,05$ Hz, 2H), 3,39-3,46 (m, 4H), 3,16-3,18 (m, 4H), 1,77 (s a, 2H), 1,35-1,37 (m, 1H); MS (M+1) 402,1

Ejemplo 1

(3-Bencil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

25 A una solución en agitación de la sal del ácido trifluoroacético de (3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico preparada anteriormente (100 mg, 0,16 mmol) en 4 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se le añadieron benzaldehído (0,02 ml, 0,24 mmol) y $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (50 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO_3 saturado, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida con EtOAc al 75 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para producir 32 mg del producto deseado. 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,17-7,29 (m, 6H), 6,94-6,98 (m, 4H), 6,78-6,80 (m, 1H), 3,86-3,88 (m, 4H), 3,65 (d, $J = 7,47$ Hz, 2H), 3,52 (s a, 2H), 3,09-3,12 (m, 4H), 2,86-2,88 (m, 2H), 2,26-2,28 (m, 2H), 1,63 (s a, 1H), 1,47 (s a, 1H), 1,21-1,25 (m, 1H); MS (M+1) 492,2.

Procedimiento general para la preparación por alquilación reductora de compuestos de Fórmula VIII

40 A una solución en agitación de 1,0 equiv. de un compuesto de fórmula (VII) en cloruro de metileno (0,2 M) a temperatura ambiente se le añadió el reactivo de aldehído apropiadamente sustituido (2,0 equiv.), ácido acético (2,0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (2,0 equiv.). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante hasta 24 horas. Después, las mezclas se inactivaron mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajeron con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir las aminas terciarias deseadas con un rendimiento del 40-95 %.

45 Los siguientes compuestos se fabricaron usando el procedimiento anterior del Ejemplo 1, partiendo de la amina de partida apropiada de fórmula (VII) y el reactivo de aldehído apropiado. Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados a continuación pueden prepararse como se indica a continuación. A una solución en agitación de compuestos de fórmula general (VIII) (preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, 1,0 equiv.) en un disolvente adecuado tal como metil etil cetona, cloruro de metileno/metanol (1:1) o metanol (0,1 M) a temperatura ambiente se le añadió el ácido apropiado, tal como un ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico o ácido benceno sulfónico (2-3 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta 18 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La filtración del sólido y el secado a presión reducida proporcionaron las sales deseadas.

[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

55

ES 2 634 841 T3

400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,27-7,29 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 4H), 6,90-6,98 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,78-6,80 (m, 1H), 3,86-3,88 (m, 4H), 3,65 (d, J = 7,47 Hz, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,09-3,11 (m, 4H), 2,86-2,89 (m, 2H), 2,59 (c, 2H), 2,28-2,29 (m, 2H), 1,47 (s a, 1H), 1,17-1,27 (m, 5H); MS (M+1) 520,2.

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|----------------|--|
| 1 | (3-ciclohexilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 2 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 3 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 4 (referencia) | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-hidroxi-indan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 5 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1-hidroxiciclohexilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 6 | [3-(4-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 7 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-piridin-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 8 | [3-(4-cloro-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 9 | [3-(4-fluoro-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 10 | [3-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 11 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-p-tolil-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 12 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-tiofen-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 13 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinolin-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 14 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-nitro-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 15 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-metil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 16 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 17 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-piridin-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 18 | [3-(3,4-dicloro-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 19 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-metoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 20 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(5-hidroximetil-furan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 21 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

(continuación)

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|--------------|---|
| 22 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-piridin-4-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 23 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-metil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 24 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-fenoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 25 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-naftalen-1-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 26 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-fenetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 27 | (3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 28 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-naftalen-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 29 | [3-(2,2-difenil-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 30 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinolin-4-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 31 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinolin-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 32 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-trifluorometoxibencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 33 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 34 | (3-benzofuran-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 35 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinoxalin-6-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 36 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 37 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-[4-(2-hidroxietoxi)-bencil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 38 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metanosulfonilbencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 39 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 40 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-furan-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 41 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-tiofen-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 42 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

(continuación)

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|--------------|---|
| 43 | [3-(4-terc-butoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 44 | [3-(4-bromo-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 45 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-isopropil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 46 | (3-bifenil-4-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 47 | [3-(4-ciano-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 48 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-hidroxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 49 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 50 | [3-(4-etoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 51 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metilsulfanil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 52 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-fenoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 53 | éster metílico del ácido 4-(6-[[3-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-benzoico |
| 54 | [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 55 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-isobutil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 56 | [3-(4-acetilamino-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 57 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-imidazol-1-il-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 58 | [3-(4-benciloxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 59 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-piridin-2-il-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 60 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-morfolin-4-il-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 61 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-pirimidin-5-il-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 62 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 63 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-propoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

(continuación)

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|-----------------|--|
| 64 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-fenil-propil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 65 | [3-(5-etil-tiofen-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 66 | [3-(3-etoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 67 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-propoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 68 | [3-(4-aliloxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 69 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-hexil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 70 | [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 71 | (4-terc-butil-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 72 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il metil]-(4-piperidin-1-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 73 | (4-dietilamino-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 74 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(4-etil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 75 | (4-bencil-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 76 | [3-(5-bencil-piridin-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 77 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(6-p-toliloxi-piridin-3-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 78 | [3-(4-terc-butil-ciclohexilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 79 | {3-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 80 | [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 81 | [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 82 | [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 83 (referencia) | [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 84 | [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

Ejemplo 2**[3-(4-etil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico**

5 A una solución en agitación de (3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ anhidro se le añadió DIEA (0,065 ml, 0,37 mmol), seguido de cloruro de 4-etilbenzoilo (0,02 ml, 0,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida con EtOAc al 75 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para producir 10 mg de un aceite incoloro transparente. 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,25-7,28 (m, 3H), 7,14-7,16 (m, 2H), 6,82-6,92 (m, 4H), 6,76-6,78 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,84-3,91 (m, 5H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 4H), 2,60 (c, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,16-1,19 (m, 3H), 0,82-0,85 (m, 1H); MS (M+1) 534,2.

Procedimiento general para la preparación de cloruro de ácido de compuestos de Fórmula (VIII), donde R¹⁰⁰=C=O

15 A una solución en agitación de 1,0 equiv. de un compuesto de fórmula (VII) en cloruro de metileno (0,2 M) a temperatura ambiente se le añadió DIEA (2,8 equiv.), seguido del reactivo de cloruro de ácido de fórmula (IX) (1,1 equiv.). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante hasta 24 horas. Después, las mezclas se inactivaron mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajeron con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. 20 El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir las aminas terciarias deseadas con un rendimiento del 35-95 %.

Los siguientes compuestos se fabricaron usando el procedimiento anterior del Ejemplo 2, partiendo de la amina de partida apropiada de fórmula (VII) y el reactivo de cloruro de ácido apropiado de fórmula (IX).

25 Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados a continuación pueden prepararse como se indica a continuación. A una solución en agitación de compuestos de fórmula general (VIII) (preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2, 1,0 equiv.) en un disolvente adecuado tal como metil etil cetona, cloruro de metileno/metanol (1:1) o metanol (0,1 M) a temperatura ambiente se le añadió el ácido apropiado, tal como un ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico o ácido benceno sulfónico (1,0 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta 18 horas, tiempo 30 durante el cual se formó un precipitado. La filtración del sólido y el secado a presión reducida proporcionaron las sales deseadas.

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|-----------------|--|
| 85 | {3-[4-(ciano-dimetil-metil)-benzoil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 86 | {3-[4-(ciano-dimetil-metil)-benzoil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 87 | [3-(4-terc-butyl-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 88 | [3-(4-terc-butyl-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 89 (referencia) | [3-(4-terc-butyl-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 90 | [3-(4-terc-butyl-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico |
| 91 | [3-(4-terc-butyl-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 92 | [3-(4-terc-butyl-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 93 | [3-(4-terc-butyl-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-tiomorfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

(continuación)

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|------------------|--|
| 94 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-cloro-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 95 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 5-fluoro-tiofen-2-carboxílico |
| 96 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico |
| 97 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 98 | N-[3-(4-terc-Butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-4-metil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-benzamida |
| 99 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 100 | [3-(4-etil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 101 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 102 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico |
| 103 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico |
| 104 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico |
| 105 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico |
| 106 (referencia) | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico |
| 107 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico |
| 108 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 109 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 110 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 111 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 112 | [3-(5-butil-piridin-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 113 | [3-(4-terc-butil-ciclohexanocarbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 114 | {3-[2-(4-terc-butil-fenil)-acetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

(continuación)

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|--------------|--|
| 115 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 116 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 117 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 118 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico |
| 119 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 120 | N-[3-(4-terc-Butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-6-morfolin-4-il-N-tiofen-2-ilmetil-nicotinamida |

Ejemplo 3**[3-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico**

5 A una solución en agitación de (3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico (60 mg, 0,15 mmol) en 3 ml de DCE se le añadieron DIEA (0,026 ml, 0,45 mmol), DMAP (cat.) y cloruro de 4-terc-butilbenceno sulfonilo (0,10 ml, 0,45 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida con EtOAc al 40%/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para producir 70 mg de una espuma de color blanco. 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,62-7,66 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 1H), 6,79-6,95 (m, 5H), 3,87-3,89 (m, 4H), 3,68 (d, J = 7,47 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 9,13 Hz, 2H), 3,13-3,15 (m, 4H), 2,94-2,96 (m, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,12-1,14 (m, 1H); MS (M+1) 598,2.

Procedimiento general para las preparaciones de cloruro de sulfonilo de compuestos de Fórmula (VIII), donde R¹⁰⁰ = SO₂

15 A una solución en agitación de 1,0 equiv. de un compuesto de fórmula (VII) en DCE (0,2 M) a temperatura ambiente se le añadió DIEA (3,0 equiv.), seguido del reactivo de cloruro de sulfonilo de fórmula (IX) (3,0 equiv.). Las mezclas de reacción se calentaron a 80 °C durante hasta 18 horas. Después, las mezclas se enfriaron a temperatura ambiente, se inactivaron mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajeron con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir las aminas terciarias deseadas con un rendimiento del 55-95 %.

Los siguientes compuestos se fabricaron usando el procedimiento anterior del Ejemplo 3, partiendo de la amina de partida apropiada de fórmula (VII) y el reactivo de cloruro de sulfonilo apropiado de fórmula (IX).

25 Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados a continuación pueden prepararse como se indica a continuación. A una solución en agitación de compuestos de fórmula general (VIII) (preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 3, 1,0 equiv.) en un disolvente adecuado tal como metil etil cetona, cloruro de metileno/metanol (1:1) o metanol (0,1 M) a temperatura ambiente se le añadió el ácido apropiado, tal como un ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico o ácido benceno sulfónico (1,0 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta 18 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La filtración del sólido y el secado a presión reducida proporcionaron las sales deseadas.

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|------------------|---|
| 121 (referencia) | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-trifluorometilfenilmetanosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 122 | {3-[3-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonyl]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 123 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometoxibencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 124 | [3-(4-ciano-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 125 (referencia) | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-{3-[4-(piridin-2-iloxi)-bencenosulfonyl]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 126 | [3-(4-butyl-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 127 (referencia) | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-{3-[4-(piridin-3-iloxi)-bencenosulfonyl]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 128 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(tolueno-4-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 129 | {3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonyl]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 130 | [3-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 131 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 132 | [3-(4-bromo-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 133 | [3-(4-bromo-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 134 | [3-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 135 | [3-(4-terc-butyl-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 136 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metil-tiofen-2-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 137 | [3-(4-cloro-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 138 | [3-(4-terc-butyl-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico |
| 139 | [3-(4-fluoro-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 140 | [3-(4-terc-butyl-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 141 | [3-(benzo[b]tiofen-2-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 142 | [3-(bifenil-3-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

(continuación)

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|------------------|--|
| 143 (referencia) | [3-(4-terc-butil-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 144 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-fenilmetanosulfonyl-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 145 | [3-(4-terc-butil-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico |
| 146 | [3-(4-cloro-fenilmetanosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 147 | [3-(4-terc-butil-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 5-fluoro-tiofen-2-carboxílico |
| 148 | [3-(4-terc-butil-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 149 | [3-(4-terc-butil-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico |
| 150 | [3-(4-terc-butil-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico |
| 151 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(quinolin-8-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 152 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-propilbencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 153 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metoxibencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 154 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-metoxi-4-metilbencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 155 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometilbencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 156 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(isoquinolin-5-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 157 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-isopropilbencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 158 | [3-(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 159 | [3-(4-etil-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 160 (referencia) | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 161 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-fluorofenilmetanosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 162 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-nitro-bencenosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 163 (referencia) | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometilfenilmetanosulfonyl)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

(continuación)

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|------------------|--|
| 164 (referencia) | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-{3-[4-(piridin-4-iloxi)-bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 165 | ácido 4-(6-[[3-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-sulfonil)-benzoico |
| 166 | [3-(bifenil-4-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 167 | [3-(4-butoxi-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 168 | [3-(4'-cloro-bifenil-3-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 169 (referencia) | [3-(4-acetil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 170 | [3-(4-terc-butyl-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico |
| 171 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-pentilbencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 172 | [3-(4-terc-butyl-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico |
| 173 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-fenoxibencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 174 | [3-(4-terc-butyl-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico |
| 175 | Éster metílico del ácido 3-[4-(6-[[3-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-sulfonil)-fenil]-propiónico |
| 176 | [3-(4-acetilamino-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 177 | N-[3-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-4-metil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-benzamida |
| 178 | {3-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico morfolin-4-il-fenil)-amida |
| 179 | (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(naftaleno-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 180 | [3-(4-terc-butyl-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

PREPARACIÓN 5**[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-metanol**

5 A una solución en agitación de (3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-metanol (18,4 g, 123 mmol) en 450 ml de MeOH a temperatura ambiente se le añadieron 4-etilbenzaldehído (18,5 ml, 135 mmol) y NaCNBH₃ (8,5 g, 135 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se recogió en agua, se trató con NaOH 1^oM, y se diluyó con CH₂Cl₂. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se disolvió en CH₂Cl₂, se trató con HCl 1 M y se concentró. Este material se recogió en agua y se extrajo con Et₂O, la capa acuosa

se basificó con NH_4OH y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 22,4 g de la amina deseada. 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,14-7,16 (m, 2H), 7,08-7,10 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,38-3,40 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,59 (c, 2H), 2,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,55-1,59 (m, 1H), 1,42 (s a, 1H), 1,25-1,26 (m, 2H), 1,18-1,23 (m, 3H); MS (M+1) 232,2.

5 **PREPARACIÓN 6**

[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amina

A una solución en agitación de cloruro de oxalilo (0,45 ml, 5,19 mmol) en 25 ml de CH_2Cl_2 anhidro a -78°C se añadió gota a gota DMSO (0,79 ml, 11,2 mmol). Después de 10 minutos, se añadió [3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-metanol (1,0 g, 4,32 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Después de la mezcla se agitó 30 minutos, se añadió trietilamina (3,01 ml, 21,6 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a 0°C durante 1 hora. La mezcla se concentró, el sólido resultante se recogió en NaHCO_3 saturado y EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para producir el aldehído en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución en agitación del aldehído en bruto (1,32 g, 5,75 mmol) en 40 ml de MeOH se le añadió 3-fluoro-4-morfolinoanilina (1,1 g, 5,75 mmol), AcOH (0,46 ml, 8,05 mmol) y NaCNBH_3 (361 mg, 5,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el material resultante se recogió en NaHCO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida con un gradiente de iso-propanol al 10-25 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para producir 1,55 g de la amina deseada. 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,18-7,20 (m, 2H), 7,12-7,14 (m, 2H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,29-6,35 (m, 2H), 3,84-3,86 (m, 4H), 3,62 (s a, 1H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,00 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 2,95-2,97 (m, 4H), 2,85 (d, $J = 7,05$ Hz, 2H), 2,63 (c, 2H), 2,38 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,26-1,30 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (M+1) 410,2.

Los siguientes compuestos se fabricaron usando el procedimiento anterior de la Preparación 6.

25 **(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amina**

400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,13-7,23 (m, 4H), 6,27-6,38 (m, 2H), 6,20-6,22 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,01 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 2,82 (d, $J = 7,05$ Hz, 2H), 2,62 (c, 2H), 2,39 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 1,53-1,57 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (M+1) 405,0.

Ejemplo 4

30 **[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico**

A una solución en agitación de [3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amina preparada anteriormente (50 mg, 0,12 mmol) en 2 ml de DCE a temperatura ambiente se le añadieron DIEA (0,03 ml, 0,18 mmol) y cloruro de 2-benzotiofenocarbonilo (0,02 ml, 0,18 mmol). Después de 1 hora, se añadió NaHCO_3 saturado, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto resultante se recogió en EtOAc al 50 %/hexanos y los sólidos de color blanco se retiraron por filtración. El filtrado restante se concentró a presión reducida para producir 58 mg del producto deseado. 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,60-7,68 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 5H), 6,99-7,02 (m, 2H), 6,86-6,91 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 4H), 3,68 (d, $J = 7,47$ Hz, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,10-3,12 (m, 4H), 2,88 (d a, $J = 7,47$ Hz, 2H), 2,49 (c, 2H), 2,28, (s a, 2H), 1,49 (s a, 1H), 1,22-1,24 (m, 2H), 1,19 (t, 3H); MS (M+1) 570,2.

Los siguientes compuestos se fabricaron usando el procedimiento anterior del Ejemplo 4, partiendo de la amina de partida apropiada de fórmula (X) y el reactivo de cloruro de ácido de fórmula (XI).

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados a continuación pueden prepararse como se indica a continuación. A una solución en agitación de compuestos de fórmula general (XII) (preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 4, 1,0 equiv.) en un disolvente adecuado tal como metil etil cetona, cloruro de metileno/metanol (1:1) o metanol (0,1 M) a temperatura ambiente se le añadió el ácido apropiado, tal como un ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico o ácido benceno sulfónico (1,0 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta 18 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La filtración del sólido y el secado a presión reducida proporcionaron las sales deseadas.

(4-bromo-3-fluoro-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,54 (t, 1H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 5H), 6,93-6,95 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 7,47$ Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,85 (d, $J = 8,71$ Hz, 2H), 2,59 (c, 2H), 2,25 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H), 1,46 (s a,

1H), 1,18-1,24 (m, 5H); MS (M+1) 513,0, 514,8.

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|------------------|--|
| 181 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-isonicotinamida |
| 182 (referencia) | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico |
| 183 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido furan-3-carboxílico |
| 184 (referencia) | N-{1-[[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-carbamoil]-etil}-benzamida |
| 185 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico |
| 186 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-furan-2-carboxílico |
| 187 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico |
| 188 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-metoxi-benzamida |
| 189 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico |
| 190 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-metoxi-benzamida |
| 191 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-furan-3-carboxílico |
| 192 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-metil-benzamida |
| 193 | [5-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico |
| 194 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico |
| 195 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3,5-dimetoxi-benzamida |
| 196 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3-metoxi-benzamida |
| 197 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico |
| 198 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-etoxi-tiofen-2-carboxílico |
| 199 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico |
| 200 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico |
| 201 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido furan-2-carboxílico |
| 202 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-metil-benzamida |

(continuación)

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|------------------|--|
| 203 (referencia) | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico |
| 204 | 4-Ciano-N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida |
| 205 | 4-Etil-N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida |
| 206 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico |
| 207 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-metilsulfanil-nicotinamida |
| 208 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico |
| 209 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-2,4-difluoro-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida |
| 210 | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-nicotinamida |
| 211 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico |
| 212 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico |
| 213 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico |
| 214 | 4-Bromo-N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida |
| 215 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico |
| 216 (referencia) | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(2-metoxi-fenil)-acetamida |
| 217 (referencia) | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-(2-fluoro-fenil)-acetamida |
| 218 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico |
| 219 | [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-3-carboxílico |
| 220 (referencia) | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-piridin-3-il-acetamida |
| 221 | [5-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico |
| 222 (referencia) | N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-o-tolil-acetamida |

Ejemplo 5**[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico**

5 A una solución en agitación de la (4-Bromo-3-fluoro-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amina preparada anteriormente (100 mg, 0,20 mmol) en 3 ml de tolueno anhidro a temperatura ambiente se le añadieron N-metilpiperazina (0,03 ml, 0,23 mmol), BINAP (9,1 mg, 0,015 mmol), NaOtBu (26 mg, 0,27 mmol) y acetato de paladio (II) (2,2 mg, 0,009 mmol). La mezcla se evacuó a presión reducida y se purgó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida con MeOH al 5 %/ CH₂Cl₂ produjo el producto deseado (24 mg) en forma de una espuma de color blanco. 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,27-7,29 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 4H), 6,89-6,98 (m, 3H), 6,77-6,84 (m, 2H), 3,64 (d, J = 7,05 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,15-3,17 (m, 4H), 2,90 (s a, 2H), 2,57-2,62 (m, 6H), 2,29-2,40 (m, 5H), 1,39 (s a, 1H), 1,27 (s a, 2H), 1,19 (t, 3H); MS (M+1) 533,2.

15 Los siguientes compuestos se fabricaron usando el procedimiento anterior del Ejemplo 5, partiendo del bromuro de partida apropiado de fórmula (XV) y la amina correspondiente (R¹⁶R¹⁷NH).

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados a continuación pueden prepararse como se indica a continuación. A una solución en agitación de compuestos de fórmula general (XVI) (preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 5, 1,0 equiv.) en un disolvente adecuado tal como metil etil cetona, cloruro de metileno/metanol (1:1) o metanol (0,1 M) a temperatura ambiente se le añadió el ácido apropiado, tal como un ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico o ácido benceno sulfónico (1,0 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta 18 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La filtración del sólido y el secado a presión reducida proporcionaron las sales deseadas.

[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

25 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,27-7,29 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 4H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,78-6,80 (m, 1H), 3,77-3,80 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 4H), 3,50 (s a, 2H), 3,06-3,12 (m, 4H), 2,82-2,88 (m, 2H), 2,59 (c, 2H), 2,29 (s a, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,17-1,25 (m, 5H); MS (M+1) 561,2.

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|--------------|--|
| 223 | [4-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-3-fluoro-fenil]-[3-(4-etilbencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

Ejemplo 6**[3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico**

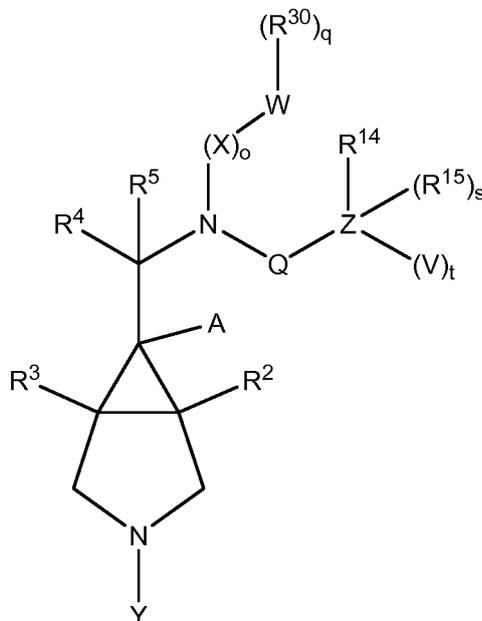
30 Una solución en agitación de la [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-cloro-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico preparada anteriormente (50 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de piperidina anhidra se calentó a 150 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto deseado (40 mg, 73 %).

35 Los siguientes compuestos se fabricaron usando el procedimiento anterior del Ejemplo 6, partiendo de los compuestos de bromo o cloro de partida apropiados de fórmula (XVII) y la amina correspondientes (R¹⁶R¹⁷NH). Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados a continuación pueden prepararse como se indica a continuación. A una solución en agitación de compuestos de fórmula general (XVI) (preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 6, 1,0 equiv.) en un disolvente adecuado tal como metil etil cetona, cloruro de metileno/metanol (1:1) o metanol (0,1 M) a temperatura ambiente se le añadió el ácido apropiado, tal como un ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico o ácido benceno sulfónico (1,0 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta 18 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La filtración del sólido y el secado a presión reducida proporcionaron las sales deseadas.

| Compuesto ID | NOMBRE IUPAC |
|------------------|--|
| 224 | [6-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-[3-(4-terc-butilbenzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 225 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 226 (referencia) | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 227 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 228 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 229 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-[(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amino]-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 230 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 231 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 232 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 233 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 234 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-dietilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 235 | (6-[1,3']bipirrolidinil-1'-il-piridin-3-il)-[3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 236 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-morfolin-4-il-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 237 (referencia) | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 238 | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-morfolin-4-il-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |
| 239 (referencia) | [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5 en la que:

Y es $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_m$;

k es 0 o 1;

l es 0, 1, 2 o 3;

m es 1, 2 o 3;

10 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

o es 0 o 1;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 1 o 2;

15 s es 0, 1, 2, 3 o 4;

t es 0 o 1;

u es 1, 2 o 3;

v es 1, 2 o 3;

R^{100} es $-CH_2-$, $-CHalquil (C_1-C_3)-$, $-C(=O)-$ o $-SO_2-$;

20 R^1 es $-alquilo (C_1-C_6)$, $-cicloalquilo (C_3-C_8)$, $-heterocicloalquilo (de 4 a 7 miembros)$, $-(CH_2)_l-(arilo C_6-C_{10})$ o $-heteroarilo (de 5 a 10 miembros)$, o $-tetrahydro-heteroarilo (de 5 a 10 miembros)$;

cada R^6 puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de H, halo, $-alquilo (C_1-C_6)-B$, $alcoxi (C_1-C_7)$, $alquenoxi (C_2-C_4)$, $alquilo (C_1-C_6)-OH$, $-OH$, CN , $-NO_2$, $-CR^7R^8R^9$,

25 $-NR^{20}R^{21}$, $-NHCOalquilo (C_1-C_3)$, $NHSO_2alquilo (C_1-C_3)$, $C(=O)OR^{22}$, $-R^{23}-C(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NH_2$, $fenil-E$, $fenoxi-F$, $morfolina$, $-NR^{20}R^{21}$, $arilo$, $heteroarilo$, $-S-R^{24}$, y $-SO_2-R^{25}$;

cada uno de B y D es independientemente H, OH, fenilo, difenilo o triflúor;

cada uno de E y F es independientemente H, alquilo, o halo;

cada uno de R^7 , R^8 y R^9 es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), $-OH$, $-O-alquilo (C_1-C_4)$, $-CN$,

30 $-NR^{26}R^{27}$ y $-NHC(=O)alquilo (C_1-C_3)$, en la que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con OH, OCH_3 , NH_2 , $NHC(=O)alquilo (C_1-C_3)$, o R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono, al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C_3-C_7), o un anillo de heterocicloalquilo (C_4-C_7) que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O, S y opcionalmente contiene un grupo $C=O$;

cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

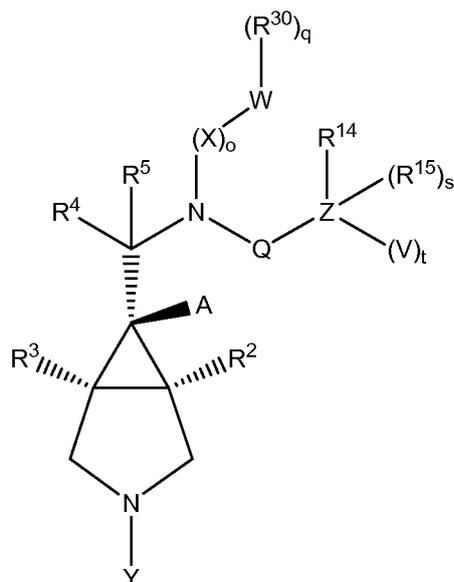
35 o R^{20} y R^{21} pueden conectarse mediante 4 a 7 átomos de carbono en los que de uno a tres de dichos átomos de carbono pueden reemplazarse opcionalmente con O, N o S, para formar un anillo de heterocicloalquilo;

o R^{20} y R^{21} pueden conectarse mediante 3 a 7 átomos seleccionados de C, N, O o S para formar un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^{22} , R^{23} y R^{24} es independientemente H, o alquilo (C_1-C_5);

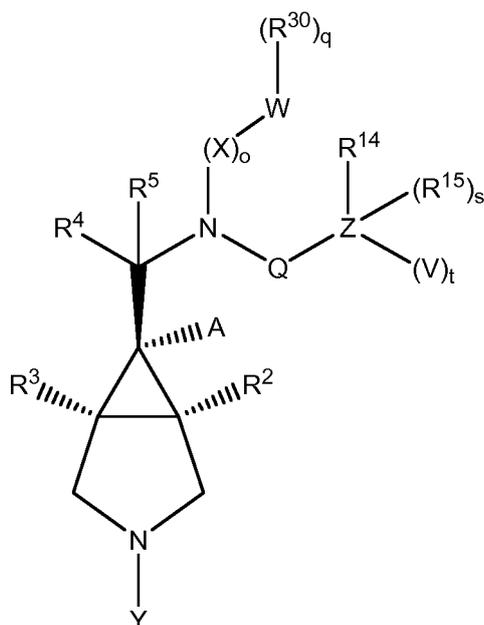
- R²⁵ es alquilo (C₁-C₅);
 cada uno de R²⁶ y R²⁷ es independientemente H o alquilo (C₁-C₃);
 o R²⁶ y R²⁷ pueden conectarse mediante 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo de heterocicloalquilo;
 cada uno de R² y R³ es independientemente H o alquilo (C₁-C₃);
 cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente H o alquilo (C₁-C₃);
 A es H;
 cada uno de R¹² y R¹³ es independientemente H o -alquilo (C₁-C₄); o
 R¹² y R¹³ pueden conectarse mediante 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo heterocicloalquilo;
 X es un enlace, -CH₂-(R²⁹)_p, -C(=O) o -SO₂;
 R²⁹ es -alquilo (C₁-C₃);
 W es -cicloalquilo (C₃-C₆), -heterocicloalquilo (de 3 a 7 miembros), -heterocicloalquilo (de 3 a 7 miembros) con 1
 o 2 grupos C=O, fenilo, o -heteroarilo (de 5 a 7 miembros);
 R³⁰ es -alquilo (C₁-C₄), -alcoxi (C₁-C₃), CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR¹⁸R¹⁹, -NHC(=O)R¹⁸, -SCH₃ o -C(=O)CH₃;
 cada uno de R¹⁸ y R¹⁹ es independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);
 Q es un enlace, -CH-(R³¹)_r, -C(=O) o -SO₂;
 R³¹ es independientemente H o -alquilo (C₁-C₃);
 Z es -cicloalquilo (C₃-C₈), -heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros), fenilo o -heteroarilo (de 5 a 7 miembros);
 R¹⁴ es F, Cl, Br, I, V, H, -NR¹⁶R¹⁷, -OR¹⁶, -C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(SO₂)NR¹⁶R¹⁷, o -NR³²-C(=O)-R³³,
 R¹⁵ es -alquilo (C₁-C₃), -alcoxi (C₁-C₃), -F, -Br, -Cl, -I -OH o -CN;
 V es -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquilo (C₁-C₅), heterocicloalquilo (de 5 a 7 miembros), heterocicloalquilo (de 5 a 7
 miembros) sustituido con 1 o 2 grupos C=O o 1, 2 o 3 grupos alquilo (C₁-C₅);
 cada uno de R¹⁶ y R¹⁷ es independientemente H, -alquil (C₁-C₆)-(R³⁴)_u, o cicloalquil (C₃-C₈)-(R³⁵)_v;
 o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7
 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de
 N, S y O, y contiene C=O, en la que dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente e independientemente
 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), OH, alcoxi (C₁-C₄),
 NH₂, -NH(C=O)alquilo, -Nalquil (C₁-C₃)₂, -C(=O)CH₃, CONH₂, CO₂H, CH₂OH, CH₂Oalquil (C₂-C₄), y
 heterocicloalquilo (de 5 a 7 miembros);
 cada uno de R³² y R³³ es independientemente H o alquilo (C₁-C₅);
 o R³² y R³³ pueden tomarse juntos para formar un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros, un anillo de
 heterocicloalquilo de 3-7 miembros con 1 a 3 heteroátomos, o un anillo de heteroarilo de 5-7 miembros con 1 a 3
 heteroátomos;
 cada uno de R³⁴ y R³⁵ es independientemente H, OH, alquilo (C₁-C₅), alcoxi (C₂-C₄), NH₂, NH(C=O)alquilo (C₁-
 C₃), o un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros;
 o R³⁴ y R³⁵ pueden tomarse juntos para formar un puente que contiene 1-2 átomos de carbono;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estereoquímica es como en la fórmula II:



II

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estereoquímica es como en la fórmula III:



III

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 (3-ciclohexilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metilbencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metoxibencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 10 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1-hidroxi-ciclohexilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-piridin-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 15 [3-(4-cloro-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-fluoro-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 20 [3-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-p-tolil-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-tiofen-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 25 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinolin-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-nitrobencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-metilbencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 30 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-piridin-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 35 [3-(3,4-dicloro-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-metoxibencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 40 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(5-hidroximetil-furan-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;

- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-piridin-4-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 5 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-metilbencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-fenoxibencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 10 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-naftalen-1-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-fenil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 15 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-naftalen-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(2,2-difenil-etil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinolin-4-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 20 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinolin-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-trifluorometoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 25 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-benzofuran-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinoxalin-6-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 30 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 35 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metanosulfonil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-furan-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 40 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-tiofen-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 45 [3-(4-terc-butoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-bromo-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-isopropil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 50 (3-bifenil-4-ilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-ciano-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-hidroxibencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 55 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-etoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 60 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metilsulfanil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-fenoxibencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 65 4-(6-[(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilmetil)-benzoico éster metílico del ácido;
- [3-(4-terc-butyl-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-

- carboxílico;
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-isobutil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 5 [3-(4-acetilamino-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-imidazol-1-il-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 10 [3-(4-benciloxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-piridin-2-il-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 15 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-morfolin-4-il-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-pirimidin-5-il-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 20 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-propoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 25 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-fenilpropil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 [3-(5-etil-tiofen-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 30 [3-(3-etoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-propoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 35 [3-(4-aliloxi-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-hexil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 40 [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (4-terc-butil-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 45 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-piperidin-1-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (4-dietilamino-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 50 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(4-etil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (4-bencil-fenil)-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 55 [3-(5-bencil-piridin-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(6-p-toliloxi-piridin-3-ilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 60 [3-(4-terc-butil-ciclohexilmetil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 [3-(2-fluoro-4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 65 [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-(ciano-dimetil-metil)-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-(ciano-dimetil-metil)-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(morfolin-4-ilmetil-fenil)-amida del ácido tiofen-2-

- carboxílico;
 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-tiomorfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 5 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-cloro-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 5-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico;
- 10 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- N-[3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-4-metil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-benzamida;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 15 [3-(4-etil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- 20 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 25 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 30 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 35 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(5-butil-piridin-2-carbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-ciclohexanocarbonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 40 {3-[2-(4-terc-butil-fenil)-acetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 45 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-dietilcarbamoilfenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
- 50 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- N-[3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-6-morfolin-4-il-N-tiofen-2-ilmetil-nicotinamida;
- {3-[3-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 55 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-ciano-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 60 [3-(4-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(tolueno-4-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- {3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 65 [3-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;

- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 5 [3-(4-bromo-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-bromo-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 10 [3-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 15 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metiltiofen-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 20 [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 25 [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(benzo[b]tiofen-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 30 [3-(bifenil-3-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-fenilmetanosulfonil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 35 [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-cloro-fenilmetanosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 40 [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 5-fluoro-tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 45 [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 50 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(quinolin-8-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-propil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 55 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metoxibencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-metoxi-4-metil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[4-(trifluorometil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 60 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(isoquinolin-5-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-isopropil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(5-bromo-6-cloro-piridin-3-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 65 [3-(4-etil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-fluoro-fenilmetanosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-nitrobencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- ácido 4-(6-[[3-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-sulfonil)-benzoico;
- [3-(bifenil-4-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-butoxi-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;

- [3-(4'-cloro-bifenil-3-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 5 [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-pentil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico;
- 10 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-fenoxi-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
- 15 3-[4-(6-[(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]-metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-sulfonil)-fenil]-propiónico éster metílico del ácido;
- [3-(4-acetilamino-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- N-[3-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-4-metil-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-benzamida;
- 20 {3-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(naftaleno-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 25 N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-isonicotinamida;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido furan-3-carboxílico;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico;
- 30 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-furan-2-carboxílico;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;
- 35 N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-metoxibenzamida;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;
- N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-metoxibenzamida;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2,5-dimetil-furan-3-carboxílico;
- 40 N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-metil-benzamida;
- [5-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 45 N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3,5-dimetoxibenzamida;
- N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-3-metoxibenzamida;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 50 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-etoxi-tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
- 55 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-metil-benzamida;
- 4-Ciano-N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida;
- 4-Etil-N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida;
- 60 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
- N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-metilsulfanil-nicotinamida;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 65 N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-2,4-difluoro-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida;
- N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-nicotinamida;

- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico;
- 4-Bromo-N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico;
- 10 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico;
- [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-3-carboxílico;
- 15 [5-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico;
- [4-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-3-fluoro-fenil]-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [6-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-[3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 20 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 25 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-[(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amino]-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 30 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-[(2-metoxietil)-metil-amino]-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 35 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- (6-[1,3']bipirrolidinil-1'-il-piridin-3-il)-[3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- 40 [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
- [3-(4-terc-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-morfolin-4-ilpirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- 50 7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno disocial, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor grave, trastornos del estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada con trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductuales de retraso mental, trastorno disocial, trastorno autista, discinesias, síndrome de Tourette, síndrome acinético rígido, discinesias asociadas a enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, y otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en la neurodegeneración; trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria.