

81-



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-33245

TITULO DERIVADOS BICICLICOS[3.1.0] COMO INHIBIDORES DEL
TRASPORTADOR DE GLICINA

CIP A61K31/5375, C07D 413/12, A61P25/18

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E U A

3 31 31/18

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTÁ, Abril 5 de 2006

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

14-05-2006

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)Nombre PFIZER PRODUCTS INCDirección Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E U A,Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSELugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de América

Teléfono _____

Fax _____

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADONombre CARLOS R. OLARTEDirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No 8A-37 Piso 10Teléfono 601-7700 Fax 601-7799E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74 295INVENTOR (ES)
(72)Nombre JOHN A. LOWE y STAN MCHARDYDirección 28 Coveside Lane, Stonington, New London County, Connecticut
06378, EUA Y 525 Hill Farm Road, Coventry, Rhode Island 02816, EUANacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2004/034083Fecha Octubre 14, 2004Publicación Internacional No WO 2005/037216Fecha Abril 28, 2005

4

Título (54) DERIVADOS BICICLICOS[3.1.0] COMO INHIBIDORES DEL
TRANSPORTADOR DE GLICINAClasificación Internacional (51) A61K 31/5375, C07D 413/12, A61P 25/18,Prioridad
SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 14, 2003

(31) Número de Solicitud

60/510 846

5

Comprobante de pago No 06-26 004Fecha Abril 4, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes, si fuere el caso

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C C 79.782 747 Btá T P 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 08-033245- -00000-0000 Fac: 2008-04-05 16:00:00
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII Eya 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 148

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 26,004
FECHA ABRIL 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
OLAFTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156209	04/04/2006	7,609,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

SOM CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

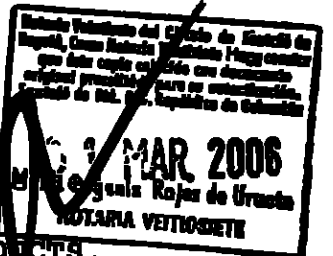
RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

4

TRADUCCION OFICIAL No 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002



Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC , a Carlos R Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana Maria Friera y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F Fuller, Jr el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005

(Fdo) Susan Z Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. G. S.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL / INGLÉS
RESOLUCION No 0138
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, es debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal, que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa, que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005

(Fdo) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York

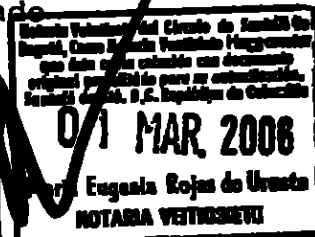
SERGIO ANDRÉS B. JORDA F. L. S.
C. C. N. 777
TRAMITADO E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL INGLÉS / INGLÉS ESPAÑOL
RECIBIDO EN EL NO. 0140 DE COPIAS EN 11/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

APOSTILLA

(Convencion de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 País Estados Unidos de América
- El presente documento publico
- 2 Fue firmado por Norman Goodman
- 3 Que actuó en su calidad de Escribano del Condado
- 4 Lleva el sello del Condado de Nueva York
- Se certificó
- 5 En Nueva York, Nueva York
- 6 El 22 de noviembre de 2005
- 7 Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
- Estado de Nueva York
- 8 Bajo el Número NYC-10404952A
- 9 Aparece Sello del Estado de Nueva York
- 10 Firmado por James Bizzarri, Secretario de Estado
- Especial Encargado



Es traducción fiel y completa efectuada por


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c c 80 424 773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
(87)
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL / INGLÉS / INGLÉS / ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 11 DE MARZO DE 2006
CALLE DE JUSTITIA 15 Y DEL COMERCIO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

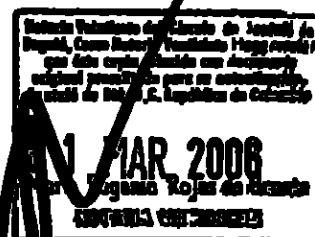
1 Country United States of America

This public document

2 has been signed by Norman Goodman

3 acting in the capacity of County Clerk

4 bears the seal/stamp of the county of New York



Certified

5 At New York, New York 6 the 22nd day of November 2005

7 by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8 No NYC-10404952A

9 Seal/Stamp

10 Signature

James Brizzari

Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Zuava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Lozada
Carmelo Alvarez
Pabpa Mendona
Canselo Rodriguez
Santiago Parlin
Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC ,

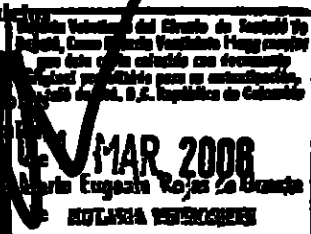
domiciled in

domiciliado en

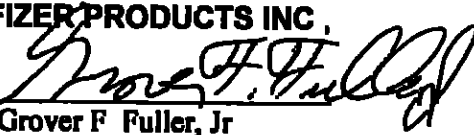
Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, in which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados, Diseños Industriales, Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Letras Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registros de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones



Signature/Firma

PFIZER PRODUCTS INC ,
By 
Grover F Fuller, Jr
Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha

17 November 2005

City/Country/Ciudad,País NEW YORK, NY USA

State of New York }
County of New York, }

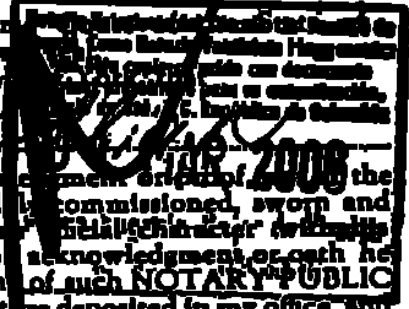
NEW YORK
COUNTY
CLERK

467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York

Heaven Z. R.



whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition certificate of acknowledgment or oath of office at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law a commission or a certificate of his official character with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine

IN WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEE PAID \$3.00

NY 2-2-2005

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies

el Notario Público suscrito certifica

1 That

1 Que

of legal age and domiciled in

Grover F Fuller, Jr

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document

suscribió el documento que antecede.

2 That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC**

2 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3 That **PFIZER PRODUCTS INC**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

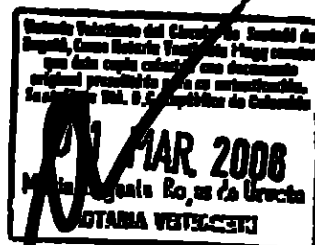
4 Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes

está legalmente constituida que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

4 Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder y que ésta es legítima.



NOTARY PUBLIC (Signature)

Sworn & Killian



GROVER F. FULLER, JR.
Notary Public, State of New York
No. 01K36116511
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
Nov 2005
Sworn & Killian

11/2

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1 Pais Distrito de Columbia
Estados Unidos de America
- 2 El presente documento público fue firmado por Albert L. Themes
- 3 Que actúo en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
- 4 Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de
Columbia
Se certifico
- 5 En Washington D C
- 6 El 6 de marzo de 2006
- 7 Por parte del Secretario del Distrito de Columbia
- 8 Bajo el Número 153256
- 9 Aparece el sello del Distrito de Columbia
- 10 Firmado por Patricia Elwood

CESION

Por contraprestación valiosa/pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América cuya direccion postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, titulo e interes en y sobre nuestro invento de una nueva y util mejora en **DERIVADOS BICICLICOS[3 1 0] COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR DE GLICINA** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificacion y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesion

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Jonh A LOWE. 1 de marzo de 2006 -Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Jonh A LOWE

(Fdo) Stan MCHARDY. 1 de marzo de 2006 - Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Stan MCHARDY

Por el presente certifico que este es el documento original

(Fdo) Sami Swadek 06/mar/06

Suscrito y jurado ante mi, el 06 de marzo de 2006

(Fdo) ALBERT L THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, segun consta en su
correspondiente sello notarial

(Sello Oficial)



Apostille

(Convention de La Hays du 5 octobre 1961)

1 *District of Columbia*
United States of America

2 This public document has been signed by ALBERT L. THEMES

3 acting in the capacity of ~~NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA~~

~~ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE~~

4. bears the seal/stamp of ~~DISTRICT OF COLUMBIA~~

CERTIFIED

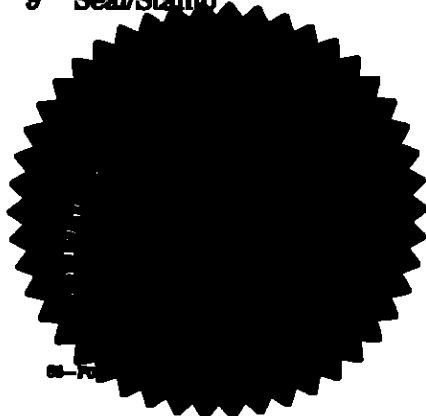
5. at Washington, D C

6 the 6 day of MARCH 2006

7 by Secretary of the District of Columbia

8. No 153256

9 Seal/Stamp



10 Signature
PATRICIA ELWOOD

Patricia Elwood

B
14

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement in **BICYCLIC [3 1 0] DERIVATIVES AS GLYCINE TRANSPORTER INHIBITORS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC** in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this




Place, date and signature - John A. LOWE




Place, date and signature - Stan MCHARDY

WITNESSES
-

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANER

MAR 06 2006

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this

6 day of MARCH 2006, a Notary Public

In and for the WASHINGTON DC

Albert L. Themes
Notary Public

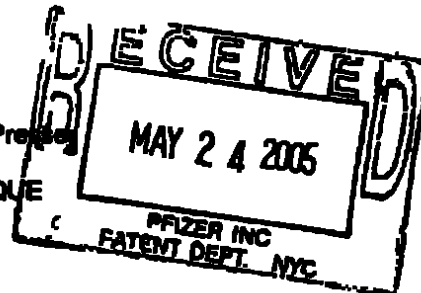
My commission expires 6/14 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED**

To

BERNSTEIN, Peter L
Scully Scott Murphy & Presser
Garden City, NY 11530
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
28 April 2005 (28.04.2005)

PC 25733

Applicant's or agent's file reference
16903**IMPORTANT NOTICE**International application No
PCT/US2004/034083International filing date (day/month/year)
14 October 2004 (14.10.2004)Priority date (day/month/year)
14 October 2003 (14.10.2003)

Applicant

LOWE, John, A et al

International Bureau transmits herewith the following documents.

☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 28 April 2005 (28.04.2005) under
No. WO 2005/037216☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under
No. WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.The International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No +41 22 740 14 35

Facsimile No +41 22 338 71 30

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 April 2005 (28.04 2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/037216 A2

(51) International Patent Classification⁷ A61K

(21) International Application Number
PCT/US2004/034083

(22) International Filing Date 14 October 2004 (14.10.2004)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:
60/510,846

14 October 2003 (14.10.2003)

US

(84) Designated States (unless otherwise indicated for every kind of regional protection available): ARIPO (BW GH GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(71) Applicants and

(72) Inventors: LOWE, John, A. [US/US], 28 Covanda Lane, Stonington, New London County CT 06378 (US). MCHARDY, Stan [US/US] 525 Hill Farm Road, Coventry, RI 02816 (US).

Declaration under Rule 4.17

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

(74) Agent: BERNSTEIN, Peter, L. Scully Scott, Murphy & Presser, Garden City NY 11530 (US).

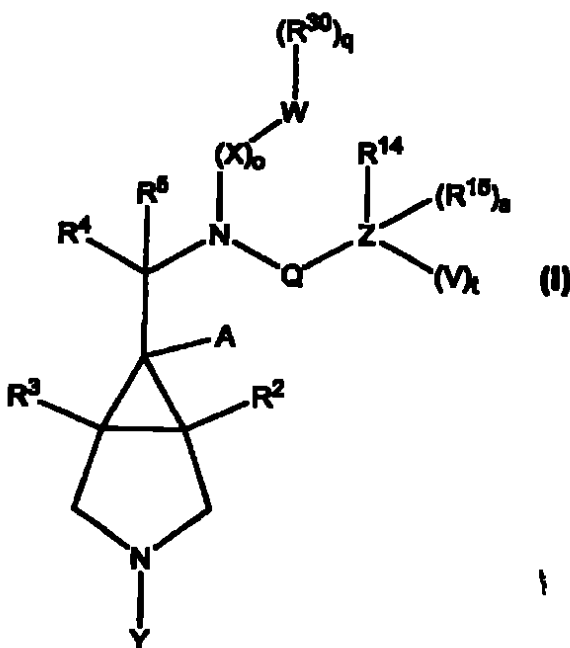
Published.

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BICYCLIC [3.1.0] DERIVATIVES AS GLYCINE TRANSPORTER INHIBITORS



(57) Abstract The present invention relates to a series of substituted bicyclic [3.1.0]amines of the Formula I wherein A, B, D, Q, V, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, p, s, t and q are as defined in the specification, their pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions thereof, and their use for the enhancement of cognition and the treatment of the positive and negative symptoms of schizophrenia and other psychoses in mammals, including humans.

16
17Bicyclic [3.1.0] Derivatives as Glycine Transporter Inhibitors

5

Background of the Invention

The present invention relates to bicyclic[3.1.0]amines and to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment of central nervous system disorders, cognitive disorders, schizophrenia, dementia and other disorders in mammals, including humans. These compounds exhibit activity as inhibitors of the glycine type-1 transporter

10

Schizophrenia, a progressive neurological disease, is manifested in its early stages as thought disorders such as hallucinations, paranoid delusions, and bizarre thought patterns, collectively known as positive symptoms. These easily recognizable symptoms gave the disease the historical name "madness". As the disease progresses, negative symptoms such as social withdrawal and anhedonia and cognitive symptoms such as dementia become more apparent. Only about one-third of schizophrenic patients can be treated successfully and returned to society, while the remainder is generally institutionalized. The burden on society of this devastating illness and the toll it takes on family members of affected patients make it one of the most costly of all CNS diseases.

15

20

Pharmacological treatment for schizophrenia has traditionally involved blockade of the dopamine system which is thought to be responsible for its positive symptoms. Such treatment however, ignores the negative and cognitive aspects of the disease. Another neurotransmitter system believed to play a role in schizophrenia is the glutamate system, the major excitatory transmitter system in the brain. This hypothesis is based on the observation that blockade of the glutamate system by compounds such as PCP ("angel dust") can replicate many of the symptoms of schizophrenia, including its positive, negative, and cognitive aspects. If schizophrenia involves a deficit of glutamatergic transmission, augmentation of the glutamate system, and specifically the NMDA receptor, can be beneficial. While glutamate is the principle agonist at NMDA receptors, glycine is required as a co-agonist to set the "tone" of the receptor for its response to glutamate. Enhancing this "tone" by increasing the effect of glycine would augment NMDA neurotransmission, and provide potential benefit in the treatment of schizophrenia.

25

30

A specific mechanism for augmenting the glycinergic "tone" of the NMDA receptor was disclosed recently by Bergeron, et al (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730, (1998)), which is hereby incorporated by reference. This group showed that a specific and potent inhibitor of the glycine type-1 transporter (GlyT1) responsible for removing glycine from the synapse at the NMDA receptor, termed NFPS (WO 97/45115), could enhance NMDA receptor function. For example, NFPS increased the postsynaptic current driven by the NMDA

35

40

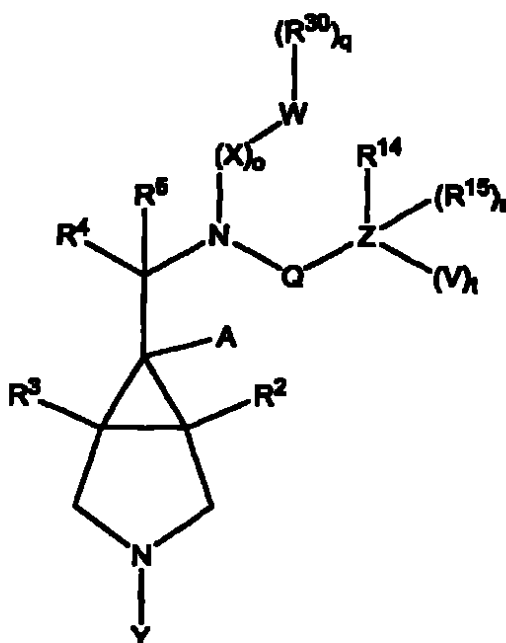
receptor, an effect blocked by both a specific NMDA-site antagonist and a glycine-site antagonist. Even though glycine levels in the brain are high relative to the amount

receptor function For example NFPS increased the postsynaptic current driven by the NMDA

receptor, an effect blocked by both a specific NMDA-site antagonist and a glycine-site antagonist. Even though glycine levels in the brain are high relative to the amount required to act as an NMDA receptor co-agonist, this work shows that GlyT1 removes glycine efficiently at the synapse, and that inhibition of GlyT1 can augment NMDA receptor function The present invention provides GlyT1 inhibitors as a treatment for disorders or conditions such as schizophrenia through its augmentation of glutamatergic neurotransmission

Summary of the Invention

The present invention relates to compounds of the Formula I,



Formula I

wherein

Y is H or $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_m$,

k is 0 or 1,

l = 0, 1, 2 or 3,

m = 1, 2 or 3,

n is 0, 1, 2, 3 or 4,

o is 0 or 1,

p is 0, 1, 2, or 3,

q is 0, 1, 2, 3 or 4,

r is 1 or 2,

18
19

s is 0, 1, 2, 3 or 4,

t is 0 or 1,

u is 1, 2, or 3,

v is 1, 2, or 3,

5 R^{100} is $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkyl-}$, $-\text{C}(=\text{O})-$ or $-\text{SO}_2-$,

R^1 is $-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{cycloalkyl}$, $-(4 \text{ to } 7 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_t$ $(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{aryl}$ or $-(5 \text{ to } 10 \text{ membered}) \text{ heteroaryl}$, or $-(5 \text{ to } 10 \text{ membered}) \text{ tetrahydro-heteroaryl}$,

each R^8 can be same or different and is independently selected from H, halo, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-B}$, $(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{alkoxy-D}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkenoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-OH}$, $-\text{OH}$, CN , $-\text{NO}_2$, $-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$,
10 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NHCOalkyl}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $\text{NHSO}_2\text{alkyl}(\text{C}_1\text{-C}_2)$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{R}^{23}\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$,
phenyl-E, phenoxy-F, morpholine, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ aryl, heteroaryl, $-\text{S-R}^{24}$, and $-\text{SO}_2\text{-R}^{25}$,

B and D are each independently H, OH, phenyl, diphenyl or trifluoro,

E and F are each independently H, alkyl, or halo,

R^7 , R^8 and R^9 are each independently H, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $-\text{CN}$,
15 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{27}$ and $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, wherein said alkyl groups are optionally substituted with
OH, OCH_3 , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, or R^7 and R^8 together with the carbon atom to which
they are attached optionally form a $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cycloalkyl}$ ring, or a $(\text{C}_4\text{-C}_7)\text{heterocycloalkyl}$ ring
which contains 1-3 heteroatoms selected from N, O, S and optionally contains a $\text{C}=\text{O}$ group;

R^{20} and R^{21} are each independently H or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$,

20 or R^{20} and R^{21} can be connected by 4 to 7 carbon atoms wherein from one to three of
said carbon atoms can optionally be replaced with O, N or S, to form a heterocycloalkyl ring,

or R^{20} and R^{21} can be connected by 3 to 7 atoms selected from C, N, O or S to form a
5 to 10 membered heteroaryl ring,

R^{22} , R^{23} and R^{24} are each independently H, or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$,

25 R^{26} is $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$,

R^{28} and R^{27} are each independently H or $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$,

or R^{28} and R^{27} can be connected by 4 to 7 carbon atoms to form a heterocycloalkyl
ring,

R^2 and R^3 are each independently H or $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$,

30 R^4 and R^5 are each independently H or $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$,

or R^4 and R^5 can be taken together form a double bond to an oxygen to form $(\text{C}=\text{O})$,
or R^4 and R^5 are connected with 2 to 4 carbon atoms to form a 3-5 member
carbocyclic ring;

A is H or $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl-(R}^{26})_n$

35 R^{28} is independently $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ or $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$,

R^{12} and R^{13} are each independently H or $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, or

R^{12} and R^{13} can be connected by 4 to 7 carbon atoms to form a heterocycloalkyl ring;

17
20

X is a bond, $-\text{CH}_2(\text{R}^{20})_p$, $-\text{C}(=\text{O})$ or $-\text{SO}_2$,

R^{20} is $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyl,

W is alkyl, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cycloalkyl, $-(3 \text{ to } 7 \text{ membered})$ heterocycloalkyl, $-(3 \text{ to } 7 \text{ membered})$ heterocycloalkyl with 1 or 2 $\text{C}=\text{O}$ groups, phenyl, or $-(5 \text{ to } 7 \text{ member})$ heteroaryl or heterocyclic,

R^{20} is $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyl, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkoxy, CN, -F, -Cl, -Br, -I, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{16}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{SCH}_3$ or $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$,

R^{18} and R^{18} are each independently H or $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyl,

Q is a bond, $-\text{CH}(\text{R}^{21})_n$, $-\text{C}(=\text{O})$ or $-\text{SO}_2$,

R^{21} is independently H or $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyl,

Z is $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alkyl, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cycloalkyl, $-(4 \text{ to } 8 \text{ member})$ heterocycloalkyl, phenyl or $-(5 \text{ to } 7 \text{ membered})$ heteroaryl or heterocyclic,

R^{14} is F, Cl, Br, I, V, H, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, or $-\text{NR}^{22}-\text{C}=\text{O}-\text{R}^{20}$,

R^{16} is $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyl, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkoxy, -F, -Br, -Cl, -I -OH or -CN,

V is $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cycloalkyl, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkyl, $(5 \text{ to } 7 \text{ membered})$ heterocycloalkyl, $(5 \text{ to } 7 \text{ membered})$ heterocycloalkyl substituted with 1 or 2 $\text{C}=\text{O}$ groups or 1, 2, or 3 (C_1-C_8) alkyl groups,

R^{16} and R^{17} are each independently H, $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alkyl- $(\text{R}^{24})_m$ or (C_3-C_8) cycloalkyl- $(\text{R}^{25})_n$,

or R^{16} and R^{17} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4 to 7 membered heterocycloalkyl ring optionally containing from 1 to 3 additional heteroatoms independently selected from N, S and O, and contain $\text{C}=\text{O}$, wherein said heterocycloalkyl ring is optionally and independently substituted with 1 to 3 substituents independently selected from (C_1-C_4) alkyl, OH (C_1-C_4) alkoxy, NH_2 , $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkyl}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, CONH_2 , CO_2H , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{Oalkyl}(\text{C}_2-\text{C}_4)$, and $(5 \text{ to } 7 \text{ membered})$ heterocycloalkyl,

R^{22} and R^{23} are each independently H or (C_1-C_8) alkyl,

or R^{22} and R^{23} can be taken together to form a 3-7 membered cycloalkyl ring, a 3-7 membered heterocycloalkyl ring with 1 to 3 heteroatoms, or a 5-7 membered heteroaryl ring with 1 to 3 heteroatoms,

R^{24} and R^{25} are each independently H, OH, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_4) alkoxy, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkyl}$, or a 5 to 7 membered heterocycloalkyl,

or R^{24} and R^{25} can be taken together to form a bridge containing 1-2 carbon atoms,

or pharmaceutically acceptable salts thereof

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar

70
21

disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania or depression associated with bipolar disorder and mood disorders associated with schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation conduct disorder and autistic disorder; movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder; cognitive disorders such as dementias (including age related dementia, and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition or disorder

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from psychosis schizophrenia, conduct disorder disruptive behavior disorder, bipolar disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania or depression associated with bipolar disorder and mood disorders associated with schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder and autistic disorder; movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder; cognitive disorders such as dementias (including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human, comprising a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount that is effective for treating such disorder or condition

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania or depression associated with bipolar disorder and mood disorders associated with schizophrenia behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder and autistic disorder; movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder; cognitive disorders such as dementias (including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory

9/1
22

disorders in a mammal, including a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment a glycine transport-inhibiting amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder, mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania or depression associated with bipolar disorder and mood disorders associated with schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder and autistic disorder, movement disorders such as Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder, cognitive disorders such as dementias (including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human, comprising a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a glycine transport-inhibiting amount.

The present invention also includes isotopically labelled compounds, which are identical to those recited in formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F , and ^{36}Cl respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritium and ^{14}C isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, can be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Scheme and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

26
23

Detailed Description of the Invention

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkyl" groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, and the like.

The term "halo", as used herein, means chloro, fluoro, iodo or bromo.

The term "alkoxy", as used herein, means "alkyl-O-", wherein "alkyl" is defined as above.

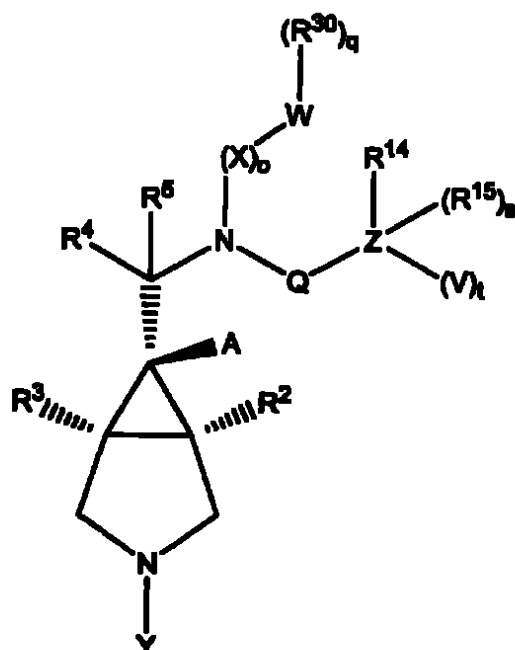
The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such condition or disorder. The term "treatment" as used herein, refers to the act of "treating" is defined immediately above.

The term "bridge", as used herein, refers to a bridge, containing 1 or 2 carbons, linking two bridgeheads in a cyclic system to form a bicyclic compound.

As used herein, the expression "reaction inert solvent" refers to a solvent system in which the components do not interact with starting materials, reagents, or intermediates of products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

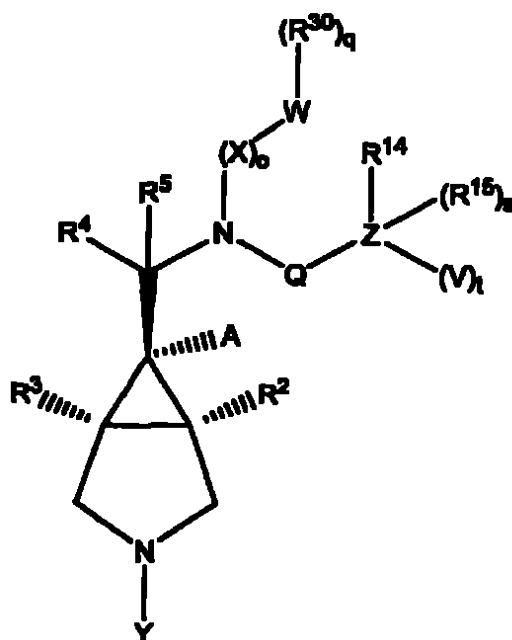
The compounds of formula I can have optical centers and therefore can occur in different enantiomeric configurations. Formula I, as depicted above, includes all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers of the compounds depicted in structural formula I, as well as racemic and other mixtures thereof. Individual isomers can be obtained by known methods, such as optical resolution, optically selective reaction, or chromatographic separation in the preparation of the final product or its intermediate.

Another embodiment of the invention relates to compounds of formula I, wherein the stereochemistry is defined as in formula II.



Formula II

Still another embodiment of the invention relates to compounds of formula I, wherein
 5 the stereochemistry is defined as in formula III



Formula III

Yet another embodiment of the invention relates to compounds of formula I, wherein
 10 examples of C_6-C_{10} aryl include substituted and unsubstituted phenyl, indenyl, indanyl and naphthyl, examples of heterocycloalkyl include heterocyclic and the heterocyclic moiety of said heterocyclic-(C_1-C_8)alkyl- are selected from saturated or unsaturated nonaromatic

2/4
25

monocyclic or bicyclic ring systems, wherein said monocyclic ring systems contain from four to seven ring carbon atoms, from one to three of which can optionally be replaced with O, N, C=O or S, examples of heteroaryl include pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, triazinyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinoxalinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, and azaindolyl

In the definitions of hereinabove, Y can either be H or $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_m$, wherein k is equal to 0 or 1. It is to be understood that when k is 0, R^{100} is a bond so that R^1 is attached directly to the nitrogen atom of the bicyclic ring. As defined herein, R^1 is a bridging group connecting the N atom of the bicyclic ring with R^6 . The portion of R^1 that is attached directly to R^6 can be mono-, di-, or tri-substituted with R^6 depending upon whether m is one, two or three, respectively. For example, when m is equal to 2, Y is $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_2$.

Compounds of formula I, above, and their pharmaceutically acceptable salts, can be prepared according to the following reaction Schemes I through VIII as discussed herein below. Unless otherwise indicated A, B, D, Q, V, W, X, Y, Z, R^1 - R^{30} and R^{100} are defined as above. Isolation and purification of the products is accomplished by standard procedures, which are known to a chemist of ordinary skill.

The compounds of formula I, above, and the intermediates shown in the following reaction schemes can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

Insofar as the compounds of formula I of this invention can contain basic substituents, they are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the base compound from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and thereafter convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained.

The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the

45
26

hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bi-tartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate))salts

The compounds of the present invention exhibit significant glycine transport inhibiting activity and therefore are of value in the treatment of a wide variety of clinical conditions that are characterized by the deficit of glutamatergic neurotransmission in mammalian subjects, especially humans. Such conditions include the positive and negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and cognitive deficits.

The compounds of this invention can be administered via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous, intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, intranasal or topical routes to mammals. In general, these compounds are most desirably administered to humans in doses ranging from about 1mg to about 2000 mg per day, although variations will necessarily occur depending upon the weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of from about 0.1 mg to about 20 mg per kg of body weight per day is most desirably employed. Nevertheless, variations can still occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range can be more than adequate, while in other cases still larger doses can be employed without causing any harmful side effects provided that such higher dose levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

In one embodiment, the compounds of this invention are administered as adjunctive therapy with known anti-psychotics such as Geodon.

The compounds of the present invention can be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the above routes previously indicated, and such administration can be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of the invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they can be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, emulsions, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various nontoxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the

2/6
23

therapeutically effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging about 50% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine can be employed along with various disintegrants such as starch and preferably corn, potato or tapioca starch, alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type can also be employed as fillers in gelatine capsules, preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or emulsions are desired for oral administration, the active ingredient can be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH > 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art. Additionally, it is also possible to administer the compounds of the present invention topically when treating inflammatory conditions of the skin and this can preferably be done by way of creams, jellies, gels, pastes, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The compounds of the present invention were assayed for their activity in inhibiting glycine reuptake in synaptosomes by first preparing synaptosomes and then measuring neurotransmitter reuptake activity as follows, the results of which are presented in Table 1 above. Male Sprague Dawley rats were decapitated and the brains removed. The whole brains were dissected out and placed in ice cold sucrose buffer; 1 gram in 20 ml (320 mM sucrose containing 1mg/ml glucose, 0.1mM EDTA and brought up to pH 7.4 with Tris base). The tissue was homogenized in a glass homogenizing tube with a teflon pestle at 350 RPM using a Potters homogenizer. The homogenate was centrifuged at 1000 x g for 10 min at 4°C. The resulting supernatant was recentrifuged at 17,000 x g for 20 min at 4 °C. The final pellet was resuspended in an appropriate volume of sucrose buffer containing 5 mM alanine, to yield less than 10 % uptake.

27
26

The uptake assays were conducted in 96 well matrix plates. Each well contained 25 μ L of solvent, inhibitor or 10 mM glycine for nonspecific uptake, 200 μ L of [^{3} H]-glycine (40 nM final), made up in modified Krebs containing 5 mM alanine and glucose (1mg/ml) and 25 μ L of synaptosomes. The plates were then incubated at room temperature for the 15 min. The incubation was terminated by filtration through GF/B filters, using a 96 well Brandel Cell Harvester. The filters were washed with modified Krebs buffer and either counted in a liquid scintillation counter or in a LKB Beta Plate counter. Compounds of the invention analyzed by this assay have been found to have significant activity in inhibiting glycine reuptake in synaptosomes, having IC_{50} values more potent than 10 μ M.

The present invention is illustrated by the examples shown in tables 1 & 2 and preparations below. However, it should be understood that the invention is not limited to the specific details of these examples. Melting points were taken with a Buchi micro melting point apparatus and uncorrected. Infrared Ray absorption spectra (IR) were measured by a Shimadzu Infrared spectrometer (IR-470). ^{1} H and ^{13} C nuclear magnetic resonance spectra (NMR) were measured in $CDCl_3$ by a Varian NMR spectrometer (Unity, 400MHz for ^{1} H, 100MHz for ^{13} C) unless otherwise indicated and peak positions are expressed in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (δ). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; br, broad.

A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders selected from severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders selected from acute mania and depression associated with bipolar disorder, and mood disorders associated with schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder and autistic disorder; movement disorders selected from Tourette's syndrome, akathisia-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia and other drug-induced and neurodegeneration-based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder; cognitive disorders selected from dementias, age-related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type, and memory disorders in a mammal, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating such disorder or condition.

During any of the following synthetic sequences it can be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups on any of the molecules concerned. This can be achieved by means of conventional protecting groups, such as those described in T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981, and T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991, which are hereby incorporated by reference.

2/8
A

Compounds of formula I, above, and their pharmaceutically acceptable salts, can be prepared according to the following reaction Schemes I through VII as discussed herein below. Unless otherwise indicated A, B, D, Q, V, W, X, Y, Z, R¹-R³⁸ and R¹⁰⁰ are defined as above. Isolation and purification of the products is accomplished by standard procedures, which are known to a chemist of ordinary skill.

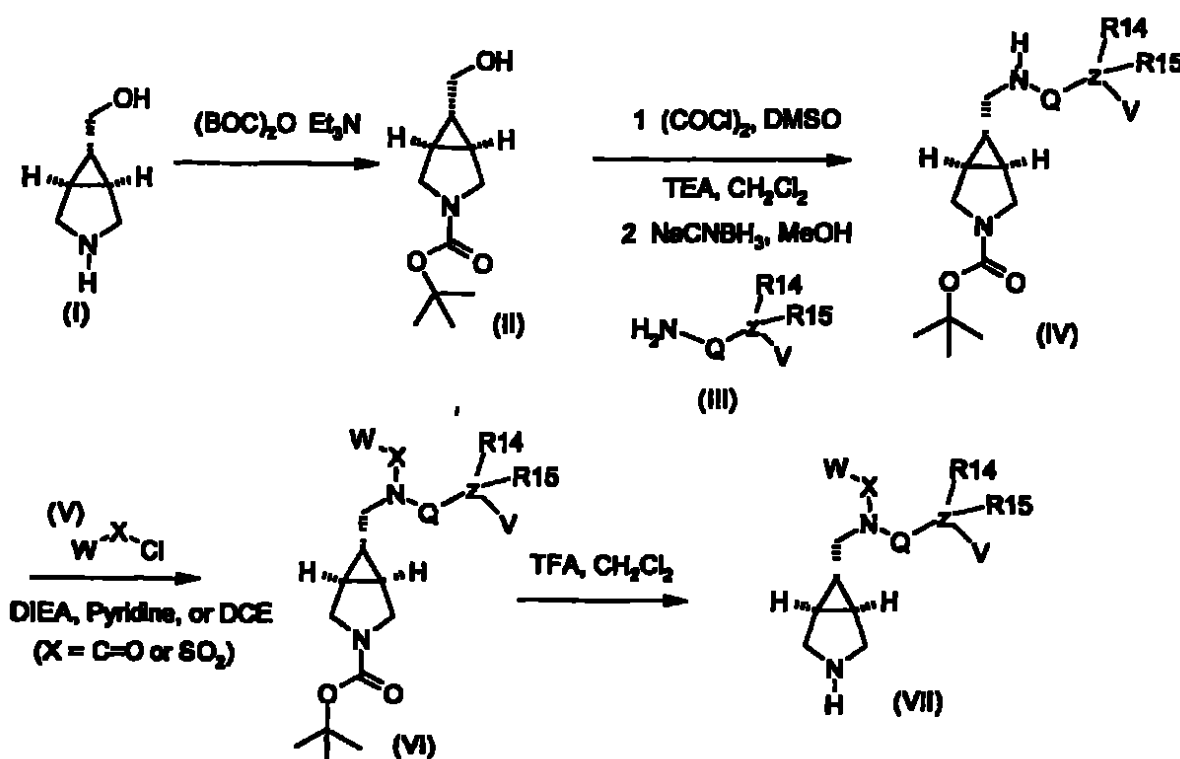
The following schemes are exemplary of the processes for making compounds of formula I.

Scheme I illustrates a method for the preparation of compounds having the basic structure of formula I, where A is hydrogen, X is C=O or SO₂, W is 2-thiophene, Q is a single bond or a methylene group, Y is H, R² and R³ are H, and Z, R¹⁴, R¹⁵, and V are described as above.

Referring to Scheme I, a compound of formula (I) [Synlett, 1996, 1097] can be treated with (BOC)₂O in the presence of a suitable base such as triethylamine, in solvents such as CH₂Cl₂, to produce the desired carbamate of formula (II). Oxidation of the primary alcohol under Swern conditions with DMSO and oxalyl chloride, in the presence of a suitable base such as triethylamine (TEA) or diisopropylethylamine (DIEA), in solvents such as CH₂Cl₂ or 1,2-dichloroethane (DCE), at temperatures ranging from -78 °C to room temperature, preferably at about room temperature, to produce the corresponding aldehyde (not depicted). Other suitable oxidation reagents for this transformation include TPAP/NMO or PCC.

Treatment of the aldehyde with an appropriately substituted amine or aniline reagent of formula (III) and a suitable reducing agent such as NaCNBH₃, in a solvent such as MeOH, at temperatures ranging from -5 °C to room temperature, preferably at about room temperature, produced the desired amine of formula (IV). Other suitable reducing agents for this reaction include NaBH₄ or NaHB(OAc)₃, in solvents such as MeOH, CH₂Cl₂ or DCE. Other suitable conditions for this transformation include treatment of the corresponding aldehyde with the amine reagent (III) in CH₂Cl₂ or DCE in the presence of 4 Å molecular sieves and a base such as TEA at room temperature, followed by treatment with NaHB(OAc)₃.

Scheme I



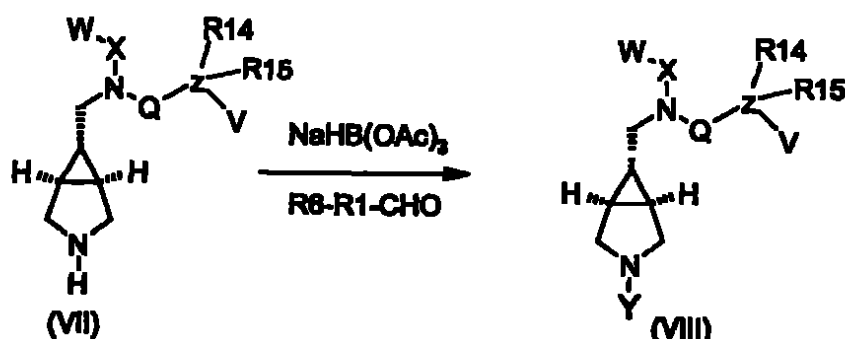
Compounds of formula (VI) can be prepared by treatment of an amine of formula (IV) with an appropriately substituted acid chloride or sulfonyl chloride reagent of formula (V) in the presence of a suitable base such as DIEA, pyridine or TEA, in solvents such as DCE or CH_2Cl_2 , at temperatures ranging from room temperature to about the reflux temperature, preferably at about room temperature, to produce the corresponding compound of formula (VI). Finally, compounds of formula (VII) can be prepared by treatment of a carbamate of formula (VI) with TFA, in solvents such as CH_2Cl_2 or DCE, at temperatures ranging from 0 °C to about room temperature, preferably at about room temperature, to produce the corresponding amine of formula (VII).

Scheme II illustrates a method for the preparation of compounds having the basic structure of formula I, where A is hydrogen, X is $\text{C}=\text{O}$ or SO_2 , W is 2-thiophene, Q is a single bond or a methylene group, R^{100} is a methylene (CH_2) or substituted methylene, R^2 and R^3 are H, and Z, R^{14} , R^{15} , R^1 , R^8 , m, V and Y are described as above.

Referring to scheme II below, compounds of formula (VIII) can be prepared by treatment of an amine of formula (VII) with an appropriately substituted aldehyde or ketone and a reducing agent such as $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, in solvents such as CH_2Cl_2 or DCE, at temperatures ranging from 0 °C to about room temperature, preferably at about room temperature, to produce the corresponding amine of formula (VIII). Other suitable conditions for this process include treatment of the amine of formula (VII) with an aldehyde in toluene, at about the reflux temperature, followed by treatment with NaBH_4 , in solvents such as MeOH, to produce the corresponding amine of formula (VIII). Also, treatment of an amine of formula

30
51

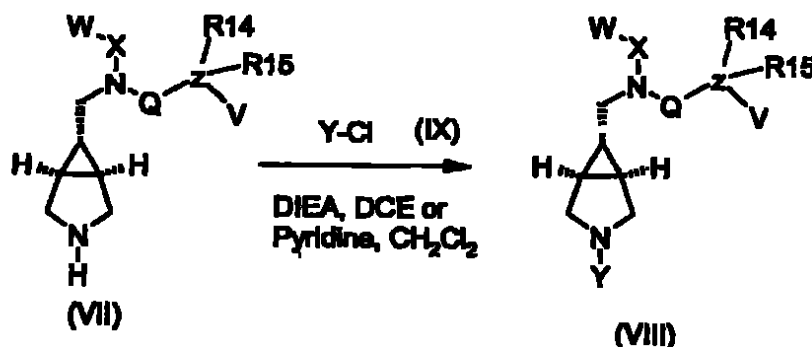
(VII) with an aldehyde and NaCNBH_3 in a solvent such as MeOH, produce the corresponding amine of formula (VIII)

Scheme II

5 Scheme III illustrates a method for the preparation of compounds having the basic structure of formula I, where A is hydrogen, X is C=O or SO₂, W is 2-thiophene, Q is a single bond or a methylene group, R¹⁰⁰ is C=O or SO₂, R² and R³ are H, and Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁵, V and Y are described as above

10 Referring to scheme III below, compounds of formula (VIII), where R¹⁰⁰ = C=O, can be prepared by treatment of compounds of formula (VII) with an appropriately substituted acid chloride (R¹⁰⁰ = C=O) reagent of formula (IX) in the presence of a suitable base such as DIEA, in solvents such as CH₂Cl₂ or DCE, at temperature ranging from 0 °C to about room temperature, preferably at about room temperature, to produce the corresponding compounds of formula (VIII). Furthermore, compounds of formula (VIII), where R¹⁰⁰ = SO₂,
 15 can be prepared by treatment of compounds of formula (VII) with an appropriately substituted sulfonyl chloride (R¹⁰⁰ = SO₂) reagent of formula (IX), in the presence of a suitable base such as DIEA or TEA, in solvents such as CH₂Cl₂ or DCE, at temperatures ranging from room temperature to about the reflux temperature, preferably at about the reflux temperature, to produce compounds of formula (VIII)

20

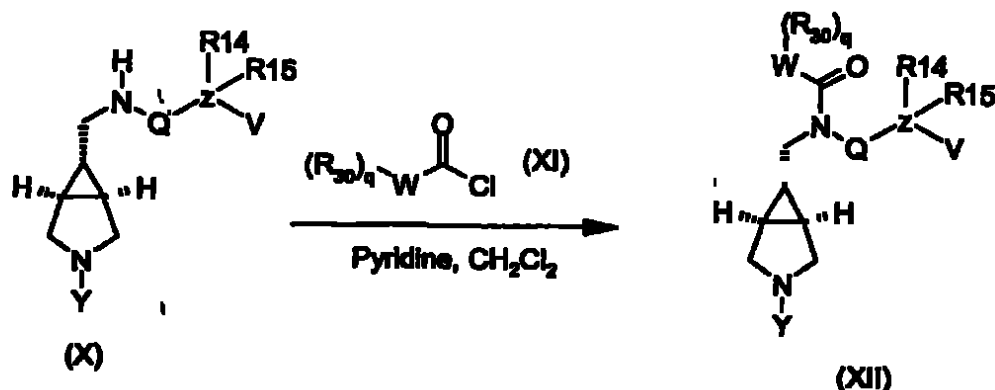
Scheme III

Scheme IV illustrates a method for the preparation of compounds having the basic structure of formula I, where A is hydrogen, X is C=O, Q is a single bond or a methylene

3/2/32

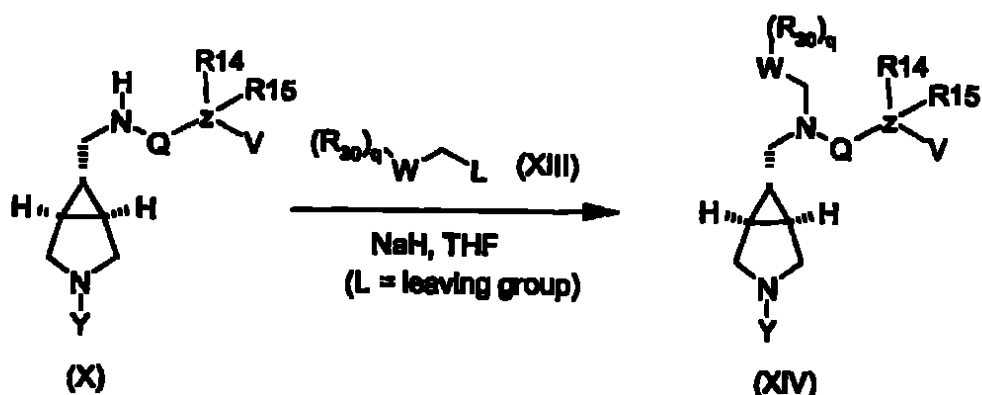
group, R^{100} is $C=O$, CH_2 or SO_2 , R^2 and R^3 are H, and W, q, R^{20} , Z, R^{14} , R^{15} , R^1 , R^6 , V and Y are described as above

Referring to scheme IV below, compounds of formula (XII) can be prepared by treatment of compounds of formula (X) with an appropriately substituted acid chloride reagent of formula (XI) in the presence of a suitable base such as pyridine, DIEA or TEA, in solvents such as CH_2Cl_2 or DCE, at temperature ranging from 0 °C to about room temperature, preferably at about room temperature, to produce the corresponding compounds of formula (XII)

Scheme IV

Scheme V illustrates a method for the preparation of compounds having the basic structure of formula I, where A is hydrogen, X is a methylene (CH_2), Q is a single bond or a methylene group, R^{100} is $C=O$ or SO_2 , R^2 and R^3 are H, and W, q, R^{20} , Z, R^{14} , R^{15} , R^1 , R^6 , V and Y are described as above.

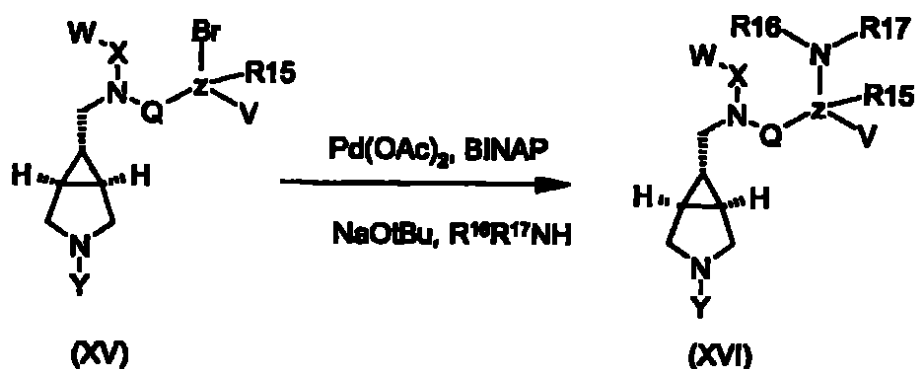
Referring to scheme V below, compounds of formula (X) can be treated with a suitable base such as NaH or KH, and an appropriately substituted alkylating agent of formula (XIII), where L is a suitable leaving group such as Cl, Br, I, OMs, OTs, in solvents such as THF or ether, at temperatures ranging from 0 °C to about room temperature, preferably at about room temperature, to produce the compounds of formula (XIV)

Scheme V

3/2
B

Scheme VI illustrates a method for the preparation of compounds having the basic structure of formula I, where A is hydrogen, Q is a single bond or a methylene group, R¹⁰⁰ is C=O, CH₂ or SO₂, R² and R³ are H, and X, W, q, R³⁰, Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁶, V and Y are described as above

Referring to scheme VI below, treatment of a compound of formula (XV) with an appropriately substituted primary or secondary amine (HNR¹⁶R¹⁷), a suitable catalyst such as palladium (II) acetate and BINAP, and a base, such as sodium tert-butoxide, in solvents such as toluene, at temperatures ranging from room temperature to about the reflux temperature, preferably, at about the reflux temperature, produces the desired compound of formula (XVI)

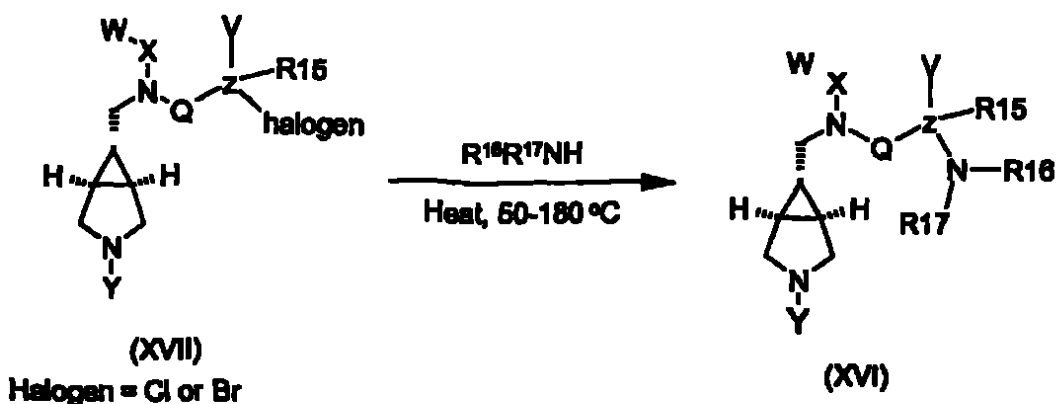
Scheme VI

Alternatively, compounds of formula (XVI), wherein the Z group is a heteroaryl moiety, such as pyridine group, can be prepared by the alternative method described below

Referring to scheme VII below, treatment of a compound of formula (XVII), wherein halogen is bromo or chloro, neat in an appropriately substituted primary or secondary amine reagent (HNR¹⁶R¹⁷), at temperatures ranging from 50 °C to about 180 °C, preferably, at about 150 °C, produces the desired compound of formula (XVI). Alternative conditions for this reaction can include treatment of compounds of formula (XVII) with an amine reagent (HNR¹⁶R¹⁷) in solvents such as DMF or DMP, at temperatures ranging from room temperature to about the reflux temperature to produce the corresponding compounds of formula (XVI)

Scheme VII

3A



In the above schemes it is noted that R^6 is H. However, the present invention contemplates schemes when R^6 is other than H, as defined herein. The chemistry shown in the above schemes is applicable in those cases where R^6 is other than hydrogen. However, if any of the substituents in R^6 are reactive with the reactants or intermediates, then R^6 can be protected with a protecting group using techniques known to skilled in the art such as those described above.

The following Examples illustrate the present invention. It is to be understood, however, that the invention, as fully described herein and as recited in the claims, is not intended to be limited by the details of the following examples.

EXAMPLES

PREPARATION 1

6-Hydroxymethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of (3-Aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-methanol-HCl (11.8 gm, 78.7 mmol) in 350 mL of anhydrous CH_2Cl_2 at room temperature was added Et_3N (32.9 mL, 236 mmol), followed by $(\text{BOC})_2\text{O}$ (18.9 gm, 88.6 mmol) in portions. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was washed with saturated NaHCO_3 , water, brine and dried over anhydrous MgSO_4 . The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to yield the crude material, which was purified via flash chromatography with 10 % MeOH/EtOAc . The product containing fractions were collected and concentrated to yield the desired product (15.6 gm). 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.42-3.56 (m, 4H), 3.24-3.37 (m, 2H), 1.72 (brs, 1H), 1.37-1.41 (m, 10H), 0.87-0.93 (m, 1H), MS (M+1) 213.2.

PREPARATION 2

6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-methyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester

To a stirring solution of oxalyl chloride (0.49 mL, 5.63 mmol) in 30 mL of anhydrous CH_2Cl_2 at -78°C was added DMSO (0.87 mL, 12.2 mmol) dropwise. After 10 minutes, 6-Hydroxymethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester (1.0 gm, 4.69

3/4
25

mmol) in 10 mL anhydrous CH_2Cl_2 was added. After the mixture stirred 30 minutes, triethylamine (3.24 mL, 23.4 mmol) was added and the mixture was allowed to slowly warm to 0 °C over 1 hour. The mixture was concentrated, the resulting solid was taken up in saturated NaHCO_3 and EtOAc, the layers were separated and the aqueous layer was
 5 extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried, filtered and concentrated to yield the crude aldehyde, which was used in the next step without purification.

To a stirring solution of the aldehyde prepared above (991 mg, 4.69 mmol) in 30 mL of MeOH was added 3-fluoro-4-morpholinylaniline (920 mg, 4.69 mmol), AcOH (0.38 mL, 6.56 mmol) and NaCNBH_3 (295 mg, 4.69 mmol). The reaction mixture was stirred at room
 10 temperature for 90 minutes. The mixture was concentrated under reduced pressure and the resulting material was taken up in saturated NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash chromatography with 50 % EtOAc/hexanes. The product containing fractions were collected and concentrated to yield
 15 1.3 gm of the desired amine. 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.74-6.81 (m, 1H), 6.30-6.42 (m, 2H), 3.81-3.83 (m, 4H), 3.61 (brs, 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 (brs, 6H), 1.40 (s, 11H), 0.87-0.92 (m, 1H); MS ($M+1$) 392.2.

PREPARATION 3

6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(thiophene-2-carbonyl)-amino]-methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester
 20

To a stirring solution of 6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester prepared above (500 mg, 1.28 mmol) in 10 mL of DCE at room temperature was added DIEA (0.33 mL, 1.92 mmol) and 2-thiophenecarbonylchloride (0.21 mL, 1.92 mmol). After 2 hours, saturated NaHCO_3 was
 25 added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was taken up in 50 % EtOAc/hexanes and the white solids were filtered off. The remaining filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 640 mg of the desired product. 400 MHz ^1H NMR (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); MS ($M+1$)
 30

PREPARATION 4

Thiophene-2-carboxylic acid (3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide trifluoroacetic acid salt
 35

To a stirring solution of 6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(thiophene-2-carbonyl)-amino]-methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid tert-butyl ester prepared above (640 mg, 1.28 mmol) in 6 mL of CH_2Cl_2 at room temperature was added 6

3/5
13

mL of TFA. The reaction stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure, taken up in toluene and concentrated again to yield 854 mg of the desired product. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.06 (brs, 1H), 8.62 (brs, 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 (brs, 2H), 1.35-1.37 (m, 1H), MS (M+1) 402.1

EXAMPLE 1

Thiophene-2-carboxylic acid (3-benzyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

10 To a stirring solution of the Thiophene-2-carboxylic acid (3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide trifluoroacetic acid salt prepared above (100 mg, 0.16 mmol) in 4 mL of CH₂Cl₂ at room temperature was added benzaldehyde (0.02 mL, 0.24 mmol) and NaHB(OAc)₃ (50 mg, 0.24 mmol). The reaction stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched by the addition of saturated NaHCO₃.
15 the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified via flash chromatography with 75% EtOAc/hexanes. The product containing fractions were collected and concentrated to yield 32 mg of the desired product. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 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 (brs, 2H), 3.09-3.12 (m, 4H), 2.86-2.88 (m, 2H), 2.26-2.28 (m, 2H), 1.63 (brs, 1H), 1.47 (brs, 1H), 1.21-1.25 (m, 1H), MS (M+1) 492.2

General procedure for the reductive alkylation preparation of compounds of Formula VIII

25 To a stirring solution of 1.0 equiv of a compound of formula (VII) in methylene chloride (0.2 M) at room temperature was added the appropriately substituted aldehyde reagent (2.0 equiv), acetic acid (2.0 equiv) and sodium triacetoxyborohydride (2.0 equiv). The reaction mixtures were stirred at room temperature for up to 24 hours. The mixtures were then quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate solution and extracted
30 with methylene chloride. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash chromatography to yield the desired tertiary amines in 40-95 % yield.

The following compounds were made using the above procedure of Example 1, starting with the appropriate starting amine of formula (VII) and the appropriate aldehyde
35 reagent. Furthermore, pharmaceutically acceptable salts of the compounds listed below can be prepared as follows. To a stirring solution of compounds of the general formula (VIII) (prepared as described above in Example 1, 1.0 equiv) in a suitable solvent such as methyl

36
37

ethyl ketone, methylene chloride/methanol (1:1) or methanol (0.1 M) at room temperature was added the appropriate acid, such as hydrochloric acid, citric acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid (2-3 equiv) in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for up to 18 hours, during which time a precipitate

- 5 formed. Filtration of the solid and drying under reduced pressure afforded the desired salts Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

400 MHz ¹H NMR (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), 3.60 (brs 2H), 3.09-3.11 (m, 4H), 2.86-2.89 (m, 2H), 2.59 (q, 2H), 2.28-2.29 (m, 2H), 1.47 (brs, 1H), 1.17-1.27 (m, 6H), MS (M+1) 520.2

Compound ID	IUPAC NAME
1	Thiophene-2-carboxylic acid (3-cyclohexylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
2	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
3	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
4	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
5	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
6	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
7	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(pyridin-3-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
8	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
9	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-fluoro-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
10	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-ethyl-5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
11	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-p-tolyl-ethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
12	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(thiophen-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
13	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(quinolin-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
14	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-nitro-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide

37
38
39

15	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-methyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
16	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
17	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(pyridin-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
18	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(3,4-dichloro-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-[3-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
19	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-methoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
20	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(6-hydroxymethyl-furan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
21	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
22	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(pyridin-4-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
23	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-methyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
24	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-phenoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
25	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(naphthalen-1-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
26	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(phenethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
27	Thiophene-2-carboxylic acid (3-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1 0]hex-6-ylmethyl)-[3-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
28	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(naphthalen-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
29	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2,2-diphenyl-ethyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-[3-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
30	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(quinolin-4-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
31	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(quinolin-3-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
32	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
33	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
34	Thiophene-2-carboxylic acid (3-benzofuran-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-[3-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
35	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(quinoxalin-6-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide

3/8
91.

36	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
37	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-benzyl]-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
38	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methanesulfonyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
39	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
40	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-furan-3-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
41	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-thiophen-3-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
42	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
43	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
44	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
45	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-isopropyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
46	Thiophene-2-carboxylic acid (3-biphenyl-4-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
47	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
48	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-hydroxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
49	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
50	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
51	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methylsulfonyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
52	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-phenoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
53	4-(6-[[3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(thiophene-2-carbonyl)-amino]-methyl]-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-3-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
54	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
55	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-isobutyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide
56	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-acetylamino-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
57	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide

39
20

58	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-benzyloxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
59	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
60	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
61	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
62	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
63	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-propoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
64	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-phenyl-propyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
65	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(5-ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
66	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(3-ethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
67	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-propoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
68	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-allyloxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
69	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-hexyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
70	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-amide
71	Thiophene-2-carboxylic acid (4-tert-butyl-phenyl)-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
72	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-amide
73	Thiophene-2-carboxylic acid (4-diethylamino-phenyl)-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
74	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[4-(4-ethyl-2,6-dioxo-piperidin-4-yl)-phenyl]-amide
75	Thiophene-2-carboxylic acid (4-benzyl-phenyl)-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
76	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(5-benzyl-pyridin-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
77	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(6-p-tolyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
78	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-cyclohexylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

79	Thiophene-2-carboxylic acid [3-[2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
80	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
81	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl]-amide
82	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amide
83	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[2-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl]-amide
84	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-amide

EXAMPLE 2

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

To a stirring solution of thiophene-2-carboxylic acid (3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide (50 mg, 0.13 mmol) in 3 mL of anhydrous CH_2Cl_2 , was added DIEA (0.065 mL, 0.37 mmol), followed by 4-ethylbenzoyl chloride (0.02 mL, 0.14 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour, quenched with saturated NaHCO_3 , and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting crude material was purified via flash chromatography with 75% EtOAc/hexanes. The product containing fractions were collected and concentrated to yield 50 mg of a clear colorless oil. 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) 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 (q, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.16-1.19 (m, 3H), 0.82-0.85 (m, 1H); MS ($M+1$) 534.2

General procedure for the acid chloride preparation of compounds of Formula (VII), where $R^{\text{ac}} = \text{C=O}$

To a stirring solution of 1.0 equiv of a compound of formula (VII) in methylene chloride (0.2 M) at room temperature was added DIEA (2.8 equiv), followed by the acid chloride reagent of formula (IX) (1.1 equiv). The reaction mixtures were stirred at room temperature for up to 24 hours. The mixtures were then quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate solution and extracted with methylene chloride. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash chromatography to yield the desired tertiary amines in 36-95 % yield.

The following compounds were made using the above procedure of Example 2, starting with the appropriate starting amine of formula (VII) and the appropriate acid chloride reagent of formula (IX)

Furthermore, pharmaceutically acceptable salts of the compounds listed below can be prepared as follows To a stirring solution of compounds of the general formula (VIII) (prepared as described above in Example 2, 1.0 equiv) in a suitable solvent such as methyl ethyl ketone, methylene chloride/methanol (1:1) or methanol (0.1 M) at room temperature was added the appropriate acid, such as hydrochloric acid, citric acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or benzene sulfonic acid (1.0 equiv) in one portion The resulting mixture was stirred at room temperature for up to 18 hours, during which time a precipitate formed Filtration of the solid and drying under reduced pressure afforded the desired salts

Compound ID	IUPAC NAME
85	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-(cyano-dimethyl-methyl)-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
86	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-(cyano-dimethyl-methyl)-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
87	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-phenyl)-amide
88	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amide
89	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(2-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)-amide
90	3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
91	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl)-amide
92	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-amide
93	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-thiomorpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
94	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-chloro-pyridin-3-yl)-amide
95	5-Fluoro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
96	5-Methyl-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
97	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl)-amide

98	N-[3-(4-tert-Butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-4-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-benzamide
99	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amide
100	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
101	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl]-amide
102	Furan-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-amide
103	1-Methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-amide
104	4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-amide
105	Pyridine-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-amide
106	Benzofuran-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-amide
107	2-Methyl-thiazole-4-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-amide
108	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[4-morpholin-4-yl-cyclohexyl]-amide
109	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[4-morpholin-4-yl-cyclohexyl]-amide
110	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl]-amide
111	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
112	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(5-butyl-pyridine-2-carbonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
113	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-cyclohexanecarbonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
114	Thiophene-2-carboxylic acid [3-[2-(4-tert-butyl-phenyl)-acetyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide
115	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl]-amide
116	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[4-diethylcarbamoyl-phenyl]-amide
117	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperidin-4-yl]-amide
118	3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide

119	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-amide
120	N-[3-(4-tert-Butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-6-morpholin-4-yl-N-thiophen-2-ylmethyl-nicotinamide

EXAMPLE 3**Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide**

6 To a stirring solution of thiophene-2-carboxylic acid (3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide (60 mg, 0.15 mmol) in 3 mL of DCE was added DIEA (0.026 mL, 0.45 mmol), DMAP (cat.) and 4-tert-butylbenzene sulfonyl chloride (0.10 mL, 0.45 mmol). The resulting mixture was heated to 80 °C for 15 hours, cooled to room temperature and quenched with saturated NaHCO₃. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were dried and concentrated. The resulting crude material was purified via flash chromatography with 40% EtOAc/hexanes. The product containing fractions were collected and concentrated to yield 70 mg of a white foam. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82-7.66 (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), 3.66 (d, J = 7.47 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 9.13 Hz, 2H), 3.13-3.15 (m, 4H), 2.94-2.98 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.12-1.14 (m, 1H), MS (M+1) 598.2

General procedure for the sulfonyl chloride preparations of compounds of Formula (VIII), where R¹⁰⁰ = SO₂

20 To a stirring solution of 1.0 equiv of a compound of formula (VII) in DCE (0.2 M) at room temperature was added DIEA (3.0 equiv), followed by the sulfonyl chloride reagent of formula (IX) (3.0 equiv). The reaction mixtures were heated at 80 °C for up to 18 hours. The mixtures were then cooled to room temperature, quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate solution and extracted with methylene chloride. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash chromatography to yield the desired tertiary amines in 55-95 % yield.

The following compounds were made using the above procedure of Example 3, starting with the appropriate starting amine of formula (VII) and the appropriate sulfonyl chloride reagent of formula (IX).

30 Furthermore, pharmaceutically acceptable salts of the compounds listed below can be prepared as follows. To a stirring solution of compounds of the general formula (VIII) (prepared as described above in Example 3, 1.0 equiv) in a suitable solvent such as methyl ethyl ketone, methylene chloride/methanol (1:1) or methanol (0.1 M) at room temperature

4/4
AS

was added the appropriate acid, such as hydrochloric acid, citric acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or benzene sulfonic acid (10 equiv) in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for up to 18 hours, during which time a precipitate formed. Filtration of the solid and drying under reduced pressure afforded the desired salts.

5

Compound ID	IUPAC NAME
121	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-trifluoromethyl-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
122	Thiophene-2-carboxylic acid [3-[3-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
123	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
124	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-cyano-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
125	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-[4-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
126	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
127	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-[4-(pyridin-3-yloxy)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
128	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(toluene-4-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
129	Thiophene-2-carboxylic acid [3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
130	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4'-fluoro-biphenyl-4-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
131	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
132	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
133	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
134	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-acetylamino-4-methyl-thiazole-5-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
135	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-diethylcarbamoyl-phenyl)-amide
136	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methyl-thiophene-2-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide

45
A6

137	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
138	3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
139	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
140	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amide
141	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(benzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
142	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(biphenyl-3-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
143	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(2-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)-amide
144	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-phenylmethanesulfonyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
145	3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
146	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
147	5-Fluoro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
148	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl)-amide
149	4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
150	1-Methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
151	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-(quinoline-8-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
152	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-(4-propyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
153	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
154	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-(2-methoxy-4-methyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
155	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
156	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-(isoquinoline-5-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide
157	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-(4-isopropyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-amide

158	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(5-bromo-6-chloro-pyridine-3-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
159	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
160	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-oxo-2H-chromene-6-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
161	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-fluoro-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
162	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-nitro-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
163	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethyl-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
164	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
165	4-(6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(thiophene-2-carbonyl)-amino]-methyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-sulfonyl)-benzoic acid
166	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(biphenyl-4-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
167	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-butoxy-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
168	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4'-chloro-biphenyl-3-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
169	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-acetyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
170	Cyclopropanecarboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
171	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-pentyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
172	Cyclopentanecarboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
173	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-phenoxy-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
174	Cyclobutanecarboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide
175	3-[4-(6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(thiophene-2-carbonyl)-amino]-methyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid methyl ester
176	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-acetylamino-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
177	N-[3-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-4-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-benzamide
178	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-(1,1-dimethyl-propyl)-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

4/18

	morpholin-4-yl-phenyl)-amide
179	Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(naphthalene-2-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
180	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide

PREPARATION 5**[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-methanol**

To a stirring solution of (3-Aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-methanol (18.4 gm, 123 mmol) in 450 mL of MeOH at room temperature was added 4-ethylbenzaldehyde (18.5 mL, 135 mmol) and NaCNBH₃ (8.5 gm, 135 mmol). After stirring 3 hours, the reaction mixture was concentrated under reduce pressure, taken up in water, treated with 1^M NaOH, and diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried and concentrated under reduced pressure. The crude material was dissolved in CH₂Cl₂, treated with 1 M HCl and concentrated. This material was taken up in water and extracted with Et₂O, the aqueous layer was basified with NH₄OH and extracted with CH₂Cl₂. The combined extracts were dried, filtered and concentrated under reduce pressure to yield 22.4 gm of the desired amine. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 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 (q, 2H), 2.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.42 (brs, 1H), 1.25-1.28 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 3H), MS (M+1) 232.2

PREPARATION 6**[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine**

To a stirring solution of oxalyl chloride (0.45 mL, 5.19 mmol) in 25 mL of anhydrous CH₂Cl₂ at -78 °C was added DMSO (0.79 mL, 11.2 mmol) dropwise. After 10 minutes [3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-methanol (1.0 gm, 4.32 mmol) in 10 mL anhydrous CH₂Cl₂ was added. After the mixture stirred 30 minutes, triethylamine (3.01 mL, 21.6 mmol) was added and the mixture was allowed to slowly warm to 0 °C over 1 hour. The mixture was concentrated, the resulting solid was taken up in saturated NaHCO₃ and EtOAc, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried, filtered and concentrated to yield the crude aldehyde, which was used in the next step without purification.

To a stirring solution of the crude aldehyde (1.32 gm, 5.75 mmol) in 40 mL of MeOH was added 3-fluoro-4-morpholinaniline (1.1 gm, 5.75 mmol), AcOH (0.46 mL, 8.05 mmol) and NaCNBH₃ (361 mg, 5.75 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature

43.
A9

for 60 minutes. The mixture was concentrated under reduced pressure and the resulting material was taken up in saturated NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash chromatography with 10-25% iso-propanol/hexanes gradient. The product containing fractions were collected and concentrated to yield 1.55 gm of the desired amine. 400 MHz ^1H NMR (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 (brs, 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 (q, 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

The following compounds were made using the above procedure of Preparation 6
(4-Bromo-3-fluoro-phenyl)-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amine
 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.13-7.23 (m, 4H), 6.27-6.36 (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 (q, 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

EXAMPLE 4

Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

To a stirring solution of [3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amine prepared above (50 mg, 0.12 mmol) in 2 mL of DCE at room temperature was added DIEA (0.03 mL, 0.18 mmol) and 2-benzthiophenecarbonylchloride (0.02 mL, 0.18 mmol). After 1 hour, saturated NaHCO_3 was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was taken up in 50 % EtOAc/hexanes and the white solids were filtered off. The remaining filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 58 mg of the desired product. 400 MHz ^1H NMR (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 (brs, 2H), 3.10-3.12 (m, 4H), 2.88 (brd, $J = 7.47$ Hz, 2H), 2.49 (q, 2H), 2.26 (brs, 2H), 1.49 (brs, 1H), 1.22-1.24 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), MS (M+1) 570.2

The following compounds were made using the above procedure of Example 4, starting with the appropriate starting amine of formula (X) and the acid chloride reagent of formula (XI)

Furthermore, pharmaceutically acceptable salts of the compounds listed below can be prepared as follows. To a stirring solution of compounds of the general formula (XII) (prepared as described above in Example 4, 1.0 equiv.) in a suitable solvent such as methyl

4/9
50

ethyl ketone, methylene chloride/methanol (1:1) or methanol (0.1 M) at room temperature was added the appropriate acid, such as hydrochloric acid, citric acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or benzene sulfonic acid (1.0 equiv) in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for up to 18 hours, during which time a precipitate formed. Filtration of the solid and drying under reduced pressure afforded the desired salts.

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 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 (q, 2H), 2.25 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 1.46 (brs, 1H), 1.18-1.24 (m, 5H), MS (M+1) 513.0, 514.8

Compound ID	IUPAC NAME
181	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-isonicotinamide
182	Benzofuran-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
183	Furan-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
184	N-{1-[[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-carbamoyl]-ethyl}-benzamide
185	3-Bromo-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
186	3-Methyl-furan-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
187	5-Methyl-isoxazole-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
188	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-methoxy-benzamide
189	3-Methyl-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
190	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-4-methoxy-benzamide
191	2,5-Dimethyl-furan-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
192	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-4-methyl-benzamide
193	5-Methyl-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
194	5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

SP
5

195	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,5-dimethoxy-benzamide
196	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3-methoxy-benzamide
197	1,5-Dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
198	3-Ethoxy-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
199	Isioxazole-5-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
200	1-Methyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
201	Furan-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
202	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-methyl-benzamide
203	Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
204	4-Cyano-N-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-benzamide
205	4-Ethyl-N-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-benzamide
206	3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
207	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-methylsulfanyl-nicotinamide
208	1-Methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
209	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-2,4-difluoro-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-benzamide
210	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-nicotinamide
211	3,5-Dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
212	1-Methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
213	2-Methyl-thiazole-4-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
214	4-Bromo-N-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-benzamide
215	5-Oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
216	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(2-methoxy-phenyl)-acetamide

217	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-acetamide
218	1-Acetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
219	Thiophene-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
220	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-pyridin-3-yl-acetamide
221	5-Bromo-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide
222	N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-o-tolyl-acetamide

EXAMPLE 5

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-amide

5 To a stirring solution of the (4-Bromo-3-fluoro-phenyl)-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amine prepared above (100 mg, 0.20 mmol) in 3 mL of anhydrous toluene at room temperature was added N-methylpiperazine (0.03 mL, 0.23 mmol), BINAP (9.1 mg, 0.015 mmol), NaOtBu (26 mg, 0.27 mmol) and palladium (II) acetate (2.2 mg, 0.009 mmol). The mixture was evacuated under reduced pressure and purged with N₂. The reaction mixture was heated to 100 °C for 18 hours. The mixture was cooled to room temperature, quenched with saturated NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash chromatography with 5% MeOH/ CH₂Cl₂ produced the desired product (24 mg) as a white foam. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27-7.29 (m, 1H), 7.06-7.15 (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 (brs, 2H), 2.57-2.62 (m, 6H), 2.29-2.40 (m, 5H), 1.39 (brs, 1H), 1.27 (brs, 2H), 1.19 (t, 3H), MS (M+1) 533.2.

The following compounds were made using the above procedure of Example 5, starting with the appropriate starting bromide of formula (XV) and the corresponding amine (R¹⁶R¹⁷NH).

Furthermore, pharmaceutically acceptable salts of the compounds listed below can be prepared as follows. To a stirring solution of compounds of the general formula (XVI) (prepared as described above in Example 5, 1.0 equiv.) in a suitable solvent such as methyl ethyl ketone, methylene chloride/methanol (1:1) or methanol (0.1 M) at room temperature was added the appropriate acid, such as hydrochloric acid, citric acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or benzene sulfonic acid (1.0 equiv.) in one portion. The resulting

SK.
5

mixture was stirred at room temperature for up to 18 hours, during which time a precipitate formed. Filtration of the solid and drying under reduced pressure afforded the desired salts.

Thiophene-2-carboxylic acid [4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-3-fluoro-phenyl]-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide

- 5 400 MHz ¹H NMR (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 (brs, 2H), 3.06-3.12 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.59 (q, 2H), 2.29 (brs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.17-1.25 (m, 5H), MS (M+1) 561.2

Compound ID	IUPAC NAME
223	Thiophene-2-carboxylic acid [4-(4-acetyl-[1,4]diazepan-1-yl)-3-fluoro-phenyl]-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide

10

EXAMPLE 6

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]biozolidinyl-5'-yl)-amide

- 15 A stirring solution of the Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-chloro-pyridin-3-yl)-amide prepared above (50 mg, 0.10 mmol) in 1 mL of anhydrous piperidine was heated to 150 °C for 18 hours. The mixture was cooled to room temperature, quenched with water, and extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield the desired compound (40 mg, 73%).

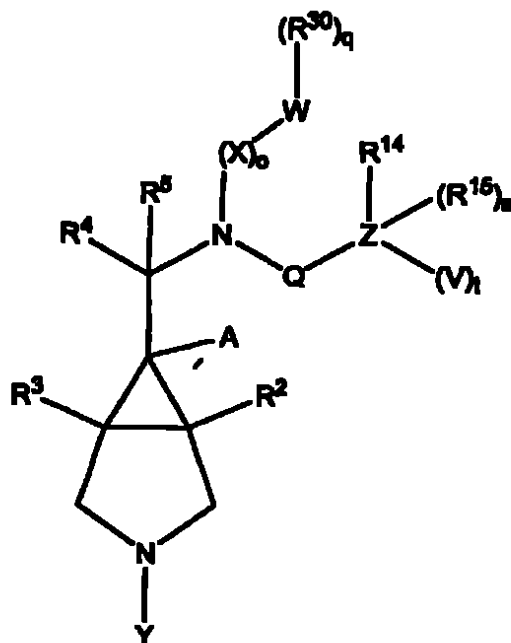
- 20 The following compounds were made using the above procedure of Example 6, starting with the appropriate starting bromo or chloro compounds of formula (XVII) and the corresponding amine (R¹⁶R¹⁷NH). Furthermore, pharmaceutically acceptable salts of the compounds listed below can be prepared as follows. To a stirring solution of compounds of the general formula (XVI) (prepared as described above in Example 6, 1.0 equiv.) in a
- 25 suitable solvent such as methyl ethyl ketone, methylene chloride/methanol (1:1) or methanol (0.1 M) at room temperature was added the appropriate acid, such as hydrochloric acid, citric acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid (1.0 equiv.) in one portion. The resulting mixture was stirred at room temperature for up to 18 hours, during
- 30 which time a precipitate formed. Filtration of the solid and drying under reduced pressure afforded the desired salts.

Compound ID	IUPAC NAME
224	Thiophene-2-carboxylic acid [6-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-[3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
225	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-amide
226	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-pyridin-3-yl]-amide
227	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amide
228	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino)-pyridin-3-yl]-amide
229	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-[(1H-imidazol-2-ylmethyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl]-amide
230	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(3-oxo-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amide
231	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl]-amide
232	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amide
233	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-pyridin-3-yl]-amide
234	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(3-diethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amide
235	Thiophene-2-carboxylic acid [6-[1,3']bipyrrolidinyl-1'-yl-pyridin-3-yl]-[3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide
236	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(3-morpholin-4-yl-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amide
237	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(8-methyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-pyridin-3-yl]-amide
238	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(3-morpholin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amide
239	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(2,3-dihydro-5H-benzof[1,4]oxazepin-4-yl)-pyridin-3-yl]-amide

CLAIMS

1 A compound of formula I, wherein

5



Formula I

$$Y \text{ is H or } (R^{100})_k-R^1-(R^8)_n,$$

k is 0 or 1,

$i = 0, 1, 2$ or 3 ,

$m = 1, 2$ or 3 .

n is 0, 1, 2, 3 or 4.

α is 0 or 1,

p is 0, 1, 2, or 3,

q is 0, 1, 2, 3 or 4,

r is 1 or 2,

is 0, 1, 2, 3 or 4,

t is 0 or 1,

USE 1, 2, or 3,

v is 1, 2, or 3,

R¹⁰⁰ is -CH₂-, -CH(C₁-C₃)alkyl-, -C(=O)- or -SO₂-.

R¹ is -(C₁-C₈)alkyl, -(C₃-C₈)cycloalkyl, -(4 to 7 membered) heterocycloalkyl, -(CH₂)-(C₆-C₁₀ aryl) or -(5 to 10 membered) heteroaryl, or -(5 to 10 membered) tetrahydro-heteroaryl,

9/5
5

each R^8 can be same or different and is independently selected from H, halo, $-(C_1-C_6)alkyl-B$, $(C_1-C_7)alkoxy-D$, $(C_2-C_4)alkenox$, $(C_1-C_6)alkyl-OH$, $-OH$, CN , $-NO_2$, $-CR^7R^8R^9$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NHCOalkyl(C_1-C_3)$, $NHSO_2alkyl(C_1-C_3)$, $C(=O)OR^{22}$, $-R^{23}-C(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NH_2$, phenyl-E, phenoxy-F, morpholine, $-NR^{20}R^{21}$, aryl heteroaryl, $-S-R^{24}$ and $-SO_2-R^{25}$,

6 B and D are each independently H, OH phenyl, diphenyl or trifluoro,

E and F are each independently H, alkyl, or halo,

R^7 , R^8 and R^9 are each independently H, $(C_1-C_4)alkyl$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4)alkyl$, $-CN$, $-NR^{26}R^{27}$ and $-NHC(=O)(C_1-C_3)alkyl$, wherein said alkyl groups are optionally substituted with OH, OCH_3 , NH_2 , $NHC(=O)(C_1-C_3)alkyl$, or R^7 and R^8 together with the carbon atom to which they are attached optionally form a $(C_3-C_7)cycloalkyl$ ring, or a $(C_4-C_7)heterocycloalkyl$ ring which contains 1-3 heteroatoms selected from N, O, S and optionally contains a $C=O$ group,

10

R^{20} and R^{21} are each independently H or $(C_1-C_6)alkyl$,

or R^{20} and R^{21} can be connected by 4 to 7 carbon atoms wherein from one to three of said carbon atoms can optionally be replaced with O, N or S, to form a heterocycloalkyl ring,

15

or R^{20} and R^{21} can be connected by 3 to 7 atoms selected from C, N, O or S to form a 5 to 10 membered heteroaryl ring,

R^{22} , R^{23} and R^{24} are each independently H, or $(C_1-C_6)alkyl$,

R^{25} is $(C_1-C_6)alkyl$,

R^{26} and R^{27} are each independently H or $(C_1-C_3)alkyl$,

20

or R^{26} and R^{27} can be connected by 4 to 7 carbon atoms to form a heterocycloalkyl ring;

R^2 and R^3 are each independently H or $(C_1-C_3)alkyl$,

R^4 and R^5 are each independently H or $(C_1-C_3)alkyl$,

or R^4 and R^5 can be taken together form a double bond to an oxygen to form $(C=O)$,

25

or R^4 and R^5 are connected with 2 to 4 carbon atoms to form a 3-5 member carbocyclic ring,

A is H or $(C_1-C_3)alkyl-(R^{28})_m$,

R^{28} is independently $(C_1-C_3)alkoxy$, $-OH$, $-NR^{12}R^{13}$ or $-NHC(=O)(C_1-C_4)alkyl$,

R^{12} and R^{13} are each independently H or $-(C_1-C_4)alkyl$, or

30

R^{12} and R^{13} can be connected by 4 to 7 carbon atoms to form a heterocycloalkyl ring,

X is a bond, $-CH_2-(R^{29})_p$, $-C(=O)$ or $-SO_2$,

R^{29} is $-(C_1-C_3)alkyl$,

W is alkyl, $-(C_3-C_6)cycloalkyl$, $-(3\text{ to }7\text{ membered})heterocycloalkyl$, $-(3\text{ to }7\text{ membered})heterocycloalkyl$ with 1 or 2 $C=O$ groups, phenyl, or $-(5\text{ to }7\text{ member})heteroaryl$ or heterocyclic,

35

R^{30} is $-(C_1-C_4)alkyl$, $-(C_1-C_3)alkoxy$, CN , $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NR^{18}R^{19}$, $-NHC(=O)R^{18}$, $-SCH_3$ or $-C(=O)CH_3$,

576.52

R^{18} and R^{19} are each independently H or $-(C_1-C_3)$ alkyl,

Q is a bond, $-\text{CH}-(R^{21})_n$, $-\text{C}(=\text{O})$ or $-\text{SO}_2$,

R^{21} is independently H or $-(C_1-C_3)$ alkyl,

5 Z is $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl, (4 to 8 member) heterocycloalkyl, phenyl or (5 to 7 membered) heteroaryl or heterocyclic;

R^{14} is F, Cl, Br, I, V, H, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 $-(\text{SO}_2)\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, or $-\text{NR}^{22}-\text{C}=\text{O}-\text{R}^{23}$,

R^{18} is $-(C_1-C_3)$ alkyl, $-(C_1-C_3)$ alkoxy, -F, -Br, -Cl, -I -OH or -CN,

10 V is $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyl, (5 to 7 membered) heterocycloalkyl, (5 to 7 membered) heterocycloalkyl substituted with 1 or 2 C=O groups or 1, 2, or 3 (C_1-C_6) alkyl groups,

R^{16} and R^{17} are each independently H, $-(C_1-C_6)$ alkyl- $(R^{24})_n$ or (C_3-C_6) cycloalkyl- $(R^{25})_n$,

15 or R^{16} and R^{17} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4 to 7 membered heterocycloalkyl ring optionally containing from 1 to 3 additional heteroatoms independently selected from N, S and O, and contain C=O, wherein said heterocycloalkyl ring is optionally and independently substituted with 1 to 3 substituents independently selected from (C_1-C_4) alkyl, OH, (C_1-C_4) alkoxy, NH_2 ,
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkyl}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, CONH_2 , CO_2H , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{Oalkyl}(C_2-C_4)$, and (5 to 7 membered) heterocycloalkyl,

20 R^{22} and R^{23} are each independently H or (C_1-C_6) alkyl,

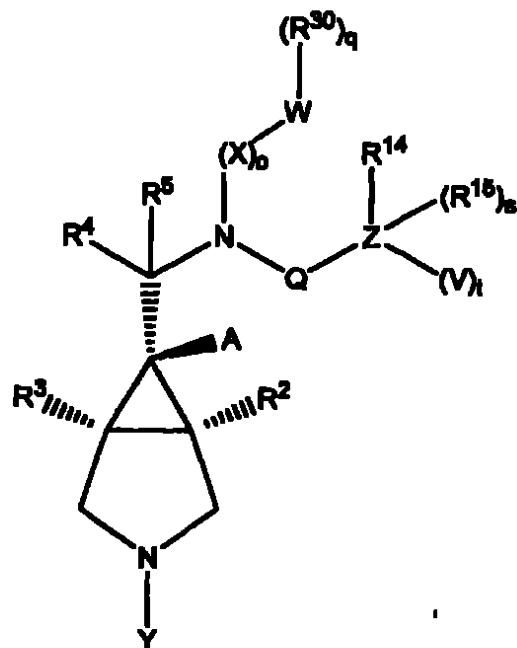
or R^{22} and R^{23} can be taken together to form a 3-7 membered cycloalkyl ring, a 3-7 membered heterocycloalkyl ring with 1 to 3 heteroatoms, or a 5-7 membered heteroaryl ring with 1 to 3 heteroatoms,

25 R^{24} and R^{25} are each independently H, OH, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_4) alkoxy, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}=\text{O})(C_1-C_3)\text{alkyl}$, or a 5 to 7 membered heterocycloalkyl,

or R^{24} and R^{25} can be taken together to form a bridge containing 1-2 carbon atoms, or pharmaceutically acceptable salts thereof

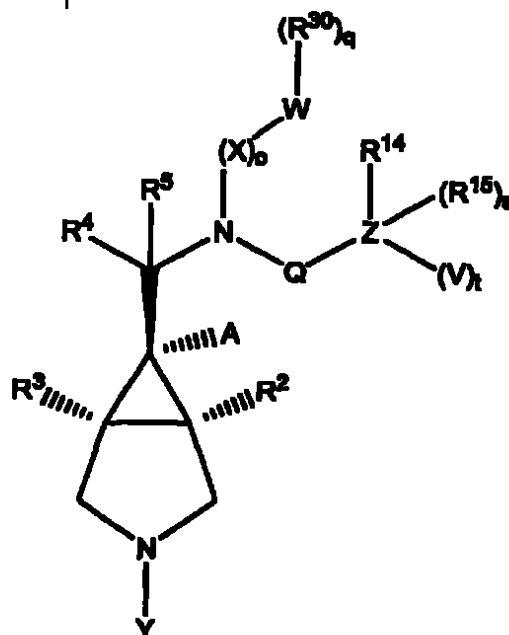
30 2 A compound as in claim 1, wherein the stereochemistry is as in formula II

97
50



Formula II

- 5 3 A compound as in claim 1 wherein the stereochemistry is as in formula III



Formula III

- 4 A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from
 10 psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder,
 psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders,
 severe major depressive disorder, mood disorders associated with psychotic disorders, acute
 mania, depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with

S/P
5

schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder, autistic disorder, movement disorders, Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia, other drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder, cognitive disorders, dementias, and memory disorders in a mammal comprising a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount that is effective for treating such disorder or condition

5 The composition of claim 4, wherein said mammal is a human

6 A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from
10 psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders, severe major depressive disorder, mood disorders associated with psychotic disorders, acute mania, depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder, autistic disorder, movement disorders, Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia, other drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder, cognitive disorders, dementias, and memory disorders in a mammal, comprising a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a glycine transport-inhibiting amount.

20 7 The composition of claim 6, wherein said mammal is a human

8 A pharmaceutical composition for treating central nervous system disorders, cognitive disorders, schizophrenia, dementia and other disorders in a mammal, comprising administering to said mammal in need of such treatment a glycine transport-inhibiting amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

25 9 The composition of claim 8, wherein said mammal is a human

10 A pharmaceutical composition for treating central nervous system disorders, cognitive disorders, schizophrenia, dementia and other disorders in a mammal, comprising a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount that is effective for treating such disorder or condition

30 11 The composition of claim 10, wherein said mammal is a human

12. A method of treating a disorder or condition selected from psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders, severe major depressive disorder, mood disorders associated with psychotic disorders, acute mania, depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder, autistic disorder, movement disorders, Tourette's syndrome, akinetic-rigid syndrome, movement disorders

57
60

associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia, other drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder, cognitive disorders, dementias, and memory disorders in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition or disorder

13 The method of claim 12, wherein said mammal is a human

14 A method of treating a disorder or condition selected from psychosis, schizophrenia, conduct disorder, disruptive behavior disorder, bipolar disorder, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders, severe major depressive disorder, mood disorders associated with psychotic disorders, acute mania, depression associated with bipolar disorder, mood disorders associated with schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder, autistic disorder, movement disorders, Tourette's syndrome, aknetic-rigid syndrome, movement disorders associated with Parkinson's disease, tardive dyskinesia, other drug induced and neurodegeneration based dyskinesias, attention deficit hyperactivity disorder, cognitive disorders, dementias, and memory disorders in a mammal, including a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment a glycine transport-inhibiting amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

15 The method of claim 14, wherein said mammal is a human

16 A method treating central nervous system disorders, cognitive disorders, schizophrenia, dementia and other disorders in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of a compound comprising an amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition or disorder

17 The method of claim 16, wherein said mammal is a human

18 A method treating central nervous system disorders, cognitive disorders, schizophrenia, dementia and other disorders in a mammal, comprising administering to said mammal in need of such treatment a glycine transport-inhibiting amount of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

19 The method of claim 18, wherein said mammal is a human

20 A compound according to claim 1 selected from the group consisting of

Thiophene-2-carboxylic acid (3-cyclohexylmethyl-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide,

40.
b1

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methoxybenzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-hydroxy-indan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

5 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]- (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-pyridin-3-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]- (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-fluoro-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]- (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

15 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-ethyl-5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]- (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-p-tolyl-ethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

20 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-thiophen-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-quinolin-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-nitro-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

25 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-methyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide;

30 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-pyridin-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(3,4-dichloro-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]- (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-methoxybenzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide;

35 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(5-hydroxymethyl-furan-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

4/2

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-pyridin-4-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

5 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-methyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-phenoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-naphthalen-1-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-phenethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

15 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-naphthalen-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2,2-diphenyl-ethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

20 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-quinolin-4-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-quinolin-3-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

25 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-benzofuran-2-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

30 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-quinoxalin-6-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-benzyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide;

35 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methanesulfonyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-furan-3-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

5 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-thiophen-3-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-isopropyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

15 Thiophene-2-carboxylic acid (3-biphenyl-4-ylmethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-cyano-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide;

20 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-hydroxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide,

25 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methylsulfanyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-phenoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

30 4-(6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(thiophene-2-carbonyl)-amino]-methyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester;

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-isobutyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

35 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-acetylamino-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl]-amide,

43
J

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-imidazol-1-yl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-benzyloxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

5 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-propoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

15 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-phenyl-propyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(5-ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

20 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(3-ethoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-propoxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-allyloxy-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

25 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-hexyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-amide,

30 Thiophene-2-carboxylic acid (4-tert-butyl-phenyl)-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-amide;

Thiophene-2-carboxylic acid (4-diethylamino-phenyl)-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

35 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-(4-ethyl-2,6-dioxo-piperidin-4-yl)-phenyl)-amide,

9/4.
6

Thiophene-2-carboxylic acid (4-benzyl-phenyl)-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(5-benzyl-pyridin-2-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

5 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(6-p-tolyloxy-pyridin-3-ylmethyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-cyclohexylmethyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-fluoro-4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl)-amide;

15 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(2-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)-amide,

20 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-(cyano-dimethyl-methyl)-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide;

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-(cyano-dimethyl-methyl)-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;

25 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-phenyl)-amide;

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amide,

30 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-(2-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)-amide,

3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl)-amide,

35 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-thiomorpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-chloro-pyridin-3-yl)-amide,

5 5-Fluoro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

5-Methyl-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyrrolidin-3-yl)-amide,

N-[3-(4-tert-Butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-4-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-benzamide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl)-amide;

15 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-(tetrahydro-pyran-4-yl)-pyridin-3-yl)-amide,

20 Furan-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

1-Methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

25 Pyridine-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

Benzofuran-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

30 2-Methyl-thiazole-4-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide;

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-morpholin-4-yl-cyclohexyl)-amide

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-morpholin-4-yl-cyclohexyl)-amide,

35 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-amide,

9/6
6

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(5-butyl-pyridine-2-carbonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

5 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-cyclohexanecarbonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-[2-(4-tert-butyl-phenyl)-acetyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-diethylcarbamoyl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperidin-4-yl)-amide,

15 3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-amide,

20 N-[3-(4-tert-Butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-6-morpholin-4-yl-N-thiophen-2-ylmethyl-nicotinamide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(3-trifluoromethyl-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-[3-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

25 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-cyano-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

30 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-[4-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide;

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-[4-(pyridin-3-yloxy)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide;

35 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(toluene-4-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

67

62

Thiophene-2-carboxylic acid [3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4'-fluoro-biphenyl-4-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

5 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-acetylamino-4-methyl-thiazole-5-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-diethylcarbamoyl-phenyl)-amide,

15 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methyl-thiophene-2-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

20 3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amide,

25 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(benzo[b]thiophene-2-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(biphenyl-3-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

30 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(2-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(3-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl)-amide,

3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

36 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

98
69

5-Fluoro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-amide,

5 4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

1-Methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(quinoline-8-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-propyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-methoxy-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

15 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-methoxy-4-methyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

20 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(isoquinoline-5-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-isopropyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(5-bromo-6-chloro-pyridine-3-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

25 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(2-oxo-2H-chromene-6-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

30 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-fluoro-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-nitro-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-trifluoromethyl-phenylmethanesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

35 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

4-(6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(thiophene-2-carbonyl)-amino]-methyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-sulfonyl)-benzoic acid,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(biphenyl-4-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

6 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-butoxy-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4'-chloro-biphenyl-3-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-acetyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Cyclopropanecarboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-pentyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

15 Cyclopentanecarboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide

Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(4-phenoxy-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide;

20 Cyclobutanecarboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

3-(4-(6-[(3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-(thiophene-2-carbonyl)-amino]-methyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-sulfonyl)-phenyl]-propionic acid methyl ester;

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-acetylamino-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

25 N-[3-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-4-methyl-N-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-benzamide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-[4-(1,1-dimethyl-propyl)-benzenesulfonyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

30 Thiophene-2-carboxylic acid (3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-[3-(naphthalene-2-sulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzenesulfonyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-amide,

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-isonicotinamide,

35 Benzofuran-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

7/0
21

Furan-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

N-[1-[[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-carbamoyl]-ethyl]-benzamide;

5 3-Bromo-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

3-Methyl-furan-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

10 5-Methyl-isoxazole-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-methoxy-benzamide,

3-Methyl-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

15 N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-4-methoxy-benzamide,

2,5-Dimethyl-furan-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

20 N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-4-methyl-benzamide,

5-Methyl-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide;

25 N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3,5-dimethoxy-benzamide,

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-3-methoxy-benzamide;

30 1,5-Dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide;

3-Ethoxy-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide;

isoxazole-5-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

35 1-Methyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

77
22

Furan-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-methyl-benzamide;

5 Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

4-Cyano-N-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-benzamide,

10 4-Ethyl-N-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-benzamide,

3-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-methylsulfanyl-nicotinamide,

15 1-Methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide;

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-2,4-difluoro-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-benzamide,

20 N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-nicotinamide,

3,5-Dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

1-Methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

25 2-Methyl-thiazole-4-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

4-Bromo-N-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-benzamide,

30 5-Oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(2-methoxy-phenyl)-acetamide,

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-acetamide,

35 1-Acetyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

Thiophene-3-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-pyridin-3-yl-acetamide,

5 5-Bromo-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3.1 0]hex-6-ylmethyl]-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide,

N-[3-(4-Ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-o-tolyl-acetamide,

10 Thiophene-2-carboxylic acid [4-(4-acetyl-[1,4]diazepan-1-yl)-3-Tfluoro-phenyl]-[3-(4-ethyl-benzyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [6-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-[3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-amide,

15 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-(5-methyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2 1]hept-2-yl)-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-amide,

20 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-[(1H-imidazol-2-ylmethyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-(3-oxo-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-amide,

25 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1.0]hex-6-ylmethyl]-(6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl)-amide,

30 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-(3-diethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl)-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid (6-[1,3']bipyrrolidinyl-1'-yl-pyridin-3-yl)-[3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-amide,

35 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3 1 0]hex-6-ylmethyl]-(6-(3-morpholin-4-yl-azetidin-1-yl)-pyridin-3-yl)-amide,

A3
2A

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(6-methyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-pyridin-3-yl]-amide,

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(3-morpholin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amide, and

5 Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-tert-butyl-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylmethyl]-[6-(2,3-dihydro-5H-benzof[1,4]oxazepin-4-yl)-pyridin-3-yl]-amide,

f
l1
J

DERIVADOS BICÍCLICOS [3 1 0] COMO INHIBIDORES DEL TRANSP RTADOR
DE GLICINA

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a aminas bicíclicas[3 1 0] y a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia y otros trastornos en los mamíferos, incluyendo los seres humanos. Estos compuestos presentan actividad como inhibidores del transportador de glicina tipo-1.

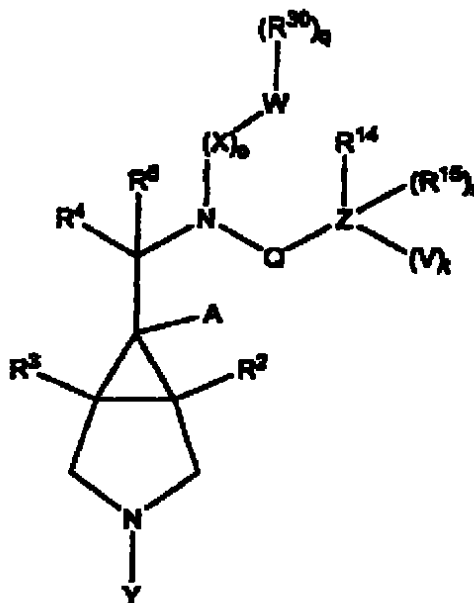
10 La esquizofrenia, una enfermedad neurológica progresiva, se manifiesta en sus primeras etapas como trastornos del pensamiento tales como alucinaciones, delirios paranoides, y alteración de las normas del pensamiento, conocidos colectivamente como síntomas positivos. Estos síntomas fácilmente reconocibles dieron a la enfermedad el histórico nombre de "locura". Cuando la enfermedad progresa, se hacen más evidentes los síntomas negativos, tales como el retraimiento social y anhedonia, y los
15 síntomas cognitivos tales como la demencia. Solamente aproximadamente un tercio de los pacientes esquizofrénicos pueden ser tratados con éxito y volver a la sociedad, mientras que el resto generalmente es recluido en instituciones. La carga sobre la sociedad de esta devastadora enfermedad y los costes que ocasiona a los miembros de la familia de los pacientes afectados hacen de ella una de las más costosas de todas
20 las enfermedades del CNS.

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia tradicionalmente ha incluido el bloqueo del sistema de la dopamina, que se cree que es responsable de sus síntomas positivos. Dicho tratamiento, sin embargo, ignora los aspectos negativos y cognitivos de la enfermedad. Otro sistema neurotransmisor que se cree que desempeña un papel
25 en la esquizofrenia es el sistema del glutamato, el principal sistema transmisor excitador del cerebro. Esta hipótesis se basa en la observación de que el bloqueo del sistema del glutamato por compuestos tales como PCP ("polvo de ángel") puede reproducir muchos de los síntomas de la esquizofrenia, incluyendo sus aspectos positivos, negativos, y cognitivos. Si la esquizofrenia implica un déficit de la transmisión glutamatérgica, el aumento del sistema del glutamato, y específicamente el receptor NMDA, puede
30 ser beneficioso. Aunque el glutamato es el primer agonista en los receptores NMDA, se requiere la glicina como un coagonista para fijar el "tono" del receptor para su respuesta al glutamato. Mejorando este "tono" mediante el incremento del efecto de la glicina podría aumentar la neurotransmisión por NMDA, y proporcionar potenciales
35 beneficios en el tratamiento de la esquizofrenia.

Un mecanismo específico para aumentar el "tono" glicinérgico del receptor NMDA ha sido descrito recientemente por Bergeron, *et al* (Proc Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730, (1998)), que se incorpora aquí como referencia. Este grupo ha demostrado que un inhibidor específico y potente del transportador de glicina tipo-1 (GlyT1) responsable de separar la glicina de la sinapsis en el receptor NMDA, denominado NFPS (WO 97/45115), podría mejorar la función del receptor NMDA. Por ejemplo, el NFPS aumentó la corriente postsináptica conducida por el receptor NMDA, un efecto bloqueado tanto por un antagonista específico del sitio NMDA como por un antagonista del sitio de la glicina. Aunque los niveles de glicina en el cerebro son altos en relación con la cantidad requerida para actuar como un co-agonista del receptor NMDA, este trabajo demuestra que el GlyT1 separa la glicina de forma eficiente en la sinapsis, y que la inhibición de GlyT1 puede aumentar la función del receptor NMDA. La presente invención proporciona inhibidores GlyT1 como un tratamiento de trastornos o enfermedades tales como la esquizofrenia a través del aumento de la neurotransmisión glutamatérgica.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



Fórmula I

en la que

Y es H o $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_m$,

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,
 5 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,
 10 R^{100} es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}$ -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-, $-\text{C}(=\text{O})-$ o $-\text{SO}_2-$,
 R^1 es -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), -cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), -heterocicloalquilo (4 a 7 miembros),
 $-(\text{CH}_2)_n$ (anillo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) o -heteroanillo (5 a 10 miembros), o -tetrahidro-heteroanillo (5 a 10 miembros),
 cada R^8 puede ser el mismo o diferente y se selecciona independientemente de H,
 15 halo, -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-B, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_7$)-D, alquenoxi ($\text{C}_2\text{-C}_4$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-OH, -OH, CN,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{CR}^7\text{R}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NHCOalquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $\text{NHSO}_2\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$,
 $-\text{R}^{23}\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, fenil-E, fenoxi-F, morfolina, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, anillo, heteroanillo, -
 S-R^{24} , y $-\text{SO}_2\text{-R}^{25}$,
 B y D son cada uno independientemente H, OH, fenilo, difenilo o trifluoro,
 20 E y F son cada uno independientemente H, alquilo, o halo,
 R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), -OH, -O-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$),
 $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{27}$ y $-\text{NHC}(=\text{O})\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, donde dichos grupos alquilo están opcio-
 nalmente sustituidos con OH, OCH_3 , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, o R^7 y R^8 junto con
 el átomo de carbono al que están unidos forman opcionalmente un anillo de cicloalqui-
 25 lo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), o un anillo de heterocicloalquilo ($\text{C}_4\text{-C}_7$) que contiene 1-3 heteroátomos se-
 leccionados de N, O, S y opcionalmente contiene un grupo $\text{C}=\text{O}$,
 R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$),
 o R^{20} y R^{21} pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono donde uno a tres de
 dichos átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados con O, N o S,
 30 para formar un anillo de heterocicloalquilo,
 o R^{20} y R^{21} pueden estar conectados por 3 a 7 átomos seleccionados de C, N, O o S
 para formar un anillo de heteroanillo de 5 a 10 miembros,
 R^{22} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente H, o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$),
 R^{25} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$),
 35 R^{26} y R^{27} son cada uno independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$),
 o R^{26} y R^{27} pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo

- de heterocicloalquilo,
- R^2 y R^3 son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3),
- R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3),
- o R^4 y R^5 se pueden considerar juntos para formar un doble enlace con un oxígeno
- 5 para formar ($C=O$), o R^4 y R^5 están conectados con 2 a 4 átomos de carbono para formar un anillo carbocíclico de 3-5 miembros,
- A es H o alquil (C_1-C_3)-(R²⁸)_n,
- R²⁸ es independientemente alcoxi (C_1-C_3), -OH, -NR¹²R¹³ o -NHC(=O)alquil (C_1-C_4),
- R¹² y R¹³ son cada uno independientemente H o -alquilo (C_1-C_4), o
- 10 R¹² y R¹³ pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo de heterocicloalquilo,
- X es un enlace, -CH₂-(R²⁹)_p, -C(=O) o -SO₂,
- R²⁹ es -alquilo (C_1-C_3),
- W es alquilo, -cicloalquilo (C_3-C_6), -heterocicloalquilo (3 a 7 miembros),
- 15 -heterocicloalquilo (3 a 7 miembros) con 1 o 2 grupos C=O, fenilo, o -heteroanilo (5 a 7 miembros) o heterocíclico,
- R³⁰ es -alquilo (C_1-C_4), -alcoxi (C_1-C_3), CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR¹⁶R¹⁸, -NHC(=O)R¹⁸, -SCH₃ o -C(=O)CH₃,
- R¹⁶ y R¹⁸ son cada uno independientemente H o -alquilo (C_1-C_3),
- 20 Q es un enlace, -CH-(R³¹)_n, -C(=O) o -SO₂,
- R³¹ es independientemente H o -alquilo (C_1-C_3),
- Z es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -heterocicloalquilo (4 a 8 miembros), fenilo o -heteroanilo (5 a 7 miembros) o heterocíclico,
- R¹⁴ es F, Cl, Br, I, V, H, -NR¹⁶R¹⁷, -OR¹⁶, -C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(SO₂)NR¹⁶R¹⁷, o -NR³²-C=O-
- 25 R³³,
- R¹⁵ es -alquilo (C_1-C_3), -alcoxi (C_1-C_3), -F, -Br, -Cl, -I, -OH o -CN,
- V es -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquilo (C_1-C_6), heterocicloalquilo (5 a 7 miembros), heterocicloalquilo (5 a 7 miembros) sustituido con 1 o 2 grupos C=O o 1, 2, o 3 grupos alquilo (C_1-C_3),
- 30 R¹⁶ y R¹⁷ son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-(R³⁴)_u, o cicloalquil (C_3-C_6)-(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 opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N, S y O, y contiene C=O, donde
- 35 dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), OH,

alcoxi (C₁-C₄), NH₂, -NH(C=O)alquilo, -N-(alquil (C₁-C₃))₂, -C(=O)CH₃, CONH₂, CO₂H, CH₂OH, CH₂Oalquil(C₂-C₄), y heterocicloalquilo (5 a 7 miembros),

R³² y R³³ son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₃),

o R³² y R³³ se pueden considerar 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 heteroanillo de 5-7 miembros con 1 a 3 heteroátomos,

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

o R³⁴ y R³⁵ se pueden considerar juntos para formar un puente que contiene 1-2 átomos de carbono,

o sus sales farmacéuticamente aceptables

Esta invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, 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 conductistas de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno de autismo, trastornos del movimiento tales como síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la 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 la demencia relacionada con la edad, y la demencia senil del tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicha afección o trastorno

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave, trastornos de 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 conductistas de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno de

autismo, trastornos del movimiento tales como síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la 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 la demencia relacionada con la edad y la demencia senil tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección

Esta invención se refiere también a un método para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave, trastornos de 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 conductistas de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno de autismo, trastornos del movimiento tales como síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la 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 relacionada con la edad y la demencia senil tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad que inhibe el transporte de la glicina, de un compuesto de la fórmula 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo tales como trastorno depresivo mayor grave, trastornos de 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 conductistas de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno de autismo, trastornos del movimiento tales como síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en la neurodege-

neración, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos tales como demencias (incluyendo demencia relacionada con la edad y demencia senil del tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad que inhibe el transporte de la glicina

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los representados en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que usualmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención, incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, fluor 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, sus profármacos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos, que contienen los isótopos mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos a los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos del fármaco y/o de distribución en el tejido sustrato. Los isótopos de tritio y de ^{14}C son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo el aumento de la semi-vida *in vivo* o la reducción de los requerimientos de dosis, y por tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos de la fórmula I de esta invención marcados isotópicamente y sus profármacos, generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en el Esquema y/o en los Ejemplos y Preparaciones que siguen, reemplazando un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Descripción detallada de la invención

El término "alquilo", como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o sus combinaciones. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, y similares.

El término "halo", como se usa aquí, significa cloro, fluoro, yodo o bromo

El término "alcoxi", como se usa aquí, significa "alquilo-O-", en el que "alquilo" se define como antes

5 El término "tratar", como se usa aquí, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha afección o trastorno. El término "tratamiento", como se usa aquí, se refiere al acto de "tratar" como se define inmediatamente antes

10 El término "puente", como se usa aquí, se refiere a un puente, que contiene 1 o 2 carbonos, que unen dos cabezas de puente en un sistema cíclico para formar un compuesto bicíclico

Como se usa aquí, la expresión "disolvente inerte de reacción" se refiere a un sistema disolvente en el que los componentes no interactúan con los materiales de partida, reactivos, o intermedios de los productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado

15 Los compuestos de la fórmula I pueden tener centros ópticos y por tanto pueden presentarse en diferentes configuraciones enantioméricas. La fórmula I, como se ha representado antes, incluye todos los enantiómeros, diastereoisómeros, y otros estereoisómeros de los compuestos representados en la fórmula estructural I, así como los racémicos y otras mezclas de los mismos. Los isómeros individuales se pueden
20 obtener por métodos conocidos, tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva, o separación cromatográfica en la preparación del producto final o su intermedio

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

25

de carbono en el anillo, uno a tres de los cuales pueden estar opcionalmente reemplazados con O, N, C=O o S, los ejemplos de heteroanillo incluyen pindinilo, pindazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, funilo, tienilo, isoxazolilo, tazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftundinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofunilo, furopiridinilo, pirolopinimidinilo, y azaindolilo

- 10 En las definiciones anteriores, Y puede ser o H o $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_m$, donde k es igual a 0 o 1. Se debe entender que cuando k es 0, R^{100} es un enlace de modo que R^1 está unido directamente al átomo de nitrógeno del anillo bicíclico. Como se define aquí, R^1 es un grupo puente que conecta el átomo N del anillo bicíclico con R^6 . La porción de R^1 que se une directamente a R^6 puede estar mono, di-, o tri-sustituida con R^6
- 15 dependiendo de si m es uno, dos o tres, respectivamente. Por ejemplo, cuando m es igual a 2, Y es $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_2$

- Los compuestos de la fórmula I, anterior, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar según los siguientes esquemas de reacción, I a VIII, como se expone aquí más adelante. A menos que se indique otra cosa A, B, D, Q, V, W, X,
- 20 Y, Z, R^1-R^{35} y R^{100} se definen como antes. El aislamiento y purificación de los productos se realiza por procedimientos estándar, que son conocidos por los químicos con experiencia normal.

- Los compuestos de la fórmula I, anterior, y los intermedios mostrados en los siguientes esquemas de reacción se pueden aislar y purificar por procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica.
- 25

- En la medida en que los compuestos de la fórmula I de esta invención pueden contener sustituyentes básicos, son capaces de formar una amplia variedad de diferentes sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, en la práctica, a menudo es deseable aislar inicialmente el compuesto básico de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertirla en el compuesto básico por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un disolvente acuoso o en un disolvente orgánico.
- 30
- 35

adecuado, tal como metanol o etanol. Después de evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados de esta invención son aquellas que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bi-tartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los compuestos de la presente invención presentan una significativa actividad inhibidora del transporte de la glicina y por tanto son valiosos en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones clínicas que se caracterizan por el déficit de la neurotransmisión glutamatérgica en los mamíferos, especialmente en los seres humanos. Tales afecciones incluyen los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y los déficit cognitivos.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar a los mamíferos por alguna de estas vías, oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y técnicas de perfusión), rectal, intranasal o vías tópicas. En general, estos compuestos se administran de modo más deseable a los seres humanos en dosis que varían desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2000 mg al día, aunque se realizarán necesariamente variaciones dependiendo del peso y estado del sujeto a ser tratado y de la vía particular de administración elegida. Sin embargo, un nivel de dosis que está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal al día es el más deseablemente empleado. No obstante, todavía puede haber variaciones dependiendo de la especie animal a ser tratada y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegido y del periodo de tiempo e intervalo a los que se realiza dicha administración. En algunos casos, los niveles de dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis todavía más altas sin causar ningún efecto perjudicial siempre que tales niveles más altos de dosis sean divididos primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

En una realización, los compuestos de esta invención se administran como terapia adyuvante con conocidos anti-psicóticos tales como Geodon.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en

combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por alguna de las vías previamente indicadas, y tal administración se puede llevar a cabo en dosis única o múltiple. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención se pueden administrar en una amplia variedad de diferentes formas farmacéuticas, es decir, se pueden combinar con diferentes vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, comprimidos para chupar, pastillas duras, polvos, pulverizaciones, cremas, ungüentos, supositorios, preparaciones gelatinosas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o agentes de carga, medios acuosos estériles y diferentes disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden ser convenientemente edulcoradas y/o aromatizadas. En general, los compuestos de esta invención terapéuticamente eficaces se presentan en formas farmacéuticas de este tipo a niveles de concentración que varían desde aproximadamente 5,0 % hasta aproximadamente 70 % en peso.

Para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diferentes excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina junto con diferentes desintegrantes tales como almidón y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de la granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco, a menudo son muy útiles para propósitos de compresión. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de carga en cápsulas de gelatina, los materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diferentes agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias colorantes o colores, y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diferentes combinaciones similares de los mismos.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de un compuesto de la presente invención o en aceite de sésamo o en aceite de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben ser convenientemente tamponadas (preferiblemente pH > 8) si fuera necesario y el diluyente líquido se debe hacer en primer lugar isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de in-

yección intra-articular, intra-muscular y subcutánea La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en este campo Adicionalmente, es posible también administrar los compuestos de la presente invención tópicamente cuando se

5 tratan afecciones inflamatorias de la piel y esto se puede hacer preferiblemente por medio de cremas, preparaciones gelatinosas, geles, pastas, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en cuanto a su actividad para inhibir la recaptación de glicina en los sinaptosomas preparando en primer

10 lugar los sinaptosomas y midiendo después la actividad de recaptación del neurotransmisor como sigue, cuyos resultados se presentan en la Tabla 1 anterior se decapitaron ratas machos Sprague Dawley y se separaron los cerebros Se diseccionaron los cerebros enteros y se pusieron en tampón de sacarosa enfriado en hielo, 1 gramo en 20 mililitros (sacarosa 320 mM que contiene 1 mg/ml de glucosa, EDTA 0,1 mM y

15 llevada a pH 7,4 con Tris-base) Se homogenizó el tejido en un tubo homogenizador de vidrio con una mano de mortero de teflón a 350 RPMS usando un homogenizador Potters Se centrifugó el homogenato a 1000 x g durante 10 min a 4 °C Se centrifugó de nuevo el sobrenadante resultante a 17,000 x g durante 20 min a 4 °C Se resuspendió el sedimento final en un volumen apropiado de tampón de sacarosa que contiene

20 alanina 5 mM, para dar una captación de menos del 10 %

Los ensayos de captación se llevaron a cabo en placas matrices de 96 pocillos Cada pocillo contenía 25 µl de disolvente, inhibidor o glicina 10 mM para la captación no específica, 200 µl de [³H]-glicina (40 nM final), preparada en Krebs modificado que contiene alanina 5 mM y glucosa (1 mg/ml) y 25 µl de sinaptosomas Se incubaron

25 entonces las placas a temperatura ambiente durante 15 min Se terminó la incubación por filtración a través de filtros GF/B, utilizando un Brandel Cell Harvester de 96 pocillos Se lavaron los filtros con tampón de Krebs modificado y se contaron o en un contador de centelleo líquido o en un contador LKB Beta Plate Se ha encontrado que los compuestos de la invención analizados por este ensayo tenían una significativa actividad

30 para inhibir la recaptación de glicina en los sinaptosomas, teniendo valores de IC₅₀ más potentes que 10 µM

La presente invención se ilustra por los ejemplos que se muestran en las tablas 1 & 2 y las preparaciones que siguen Sin embargo, se debe entender que la invención no se limita a los detalles específicos de estos ejemplos Los puntos de fusión se tomaron con un aparato de puntos de fusión Buchi micro y no están corregidos Los espectros de absorción de los rayos infrarrojos (IR) se midieron por un espectrómetro de

35

infrarrojos Shimadzu (IR-470) Los espectros de resonancia nuclear magnética (NMR) ^1H y ^{13}C se midieron en CDCl_3 mediante un espectrómetro Varian NMR (Unity, 400 MHz para ^1H , 100 MHz para ^{13}C) a menos que se indique otra cosa y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) frente al patrón de tetrametilsilano

- 5 (5) Las formas de los picos se indican como se muestra a continuación s, singlete, d, doblete, t, triplete, m, multiplete, br, ancho

Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con
10 psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo seleccionados de trastorno depresivo mayor grave, trastornos de estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos seleccionados de manía aguda y depresión asociada con trastorno bipolar, y trastornos de estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductistas de retraso mental, trastorno de la conducta y trastorno de autismo, trastornos del movimiento tales como síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la 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 seleccionados de demencias, demencia relacionada con la edad y demencia senil del tipo Alzheimer, y trastornos de la
15 memoria en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales,
25 tales como los descritos en T W Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981, y T W Greene and P G M Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991, que se incorporan aquí como referencia

Los compuestos de la fórmula I, anterior, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar según los siguientes esquemas de reacción, I a VII, como
30 se expone aquí más adelante. A menos que se indique otra cosa A, B, D, Q, V, W, X, Y, Z, R^1 - R^{35} y R^{100} se definen como antes. El aislamiento y purificación de los productos se realiza por procedimientos estándar, que son conocidos por los químicos con experiencia normal.

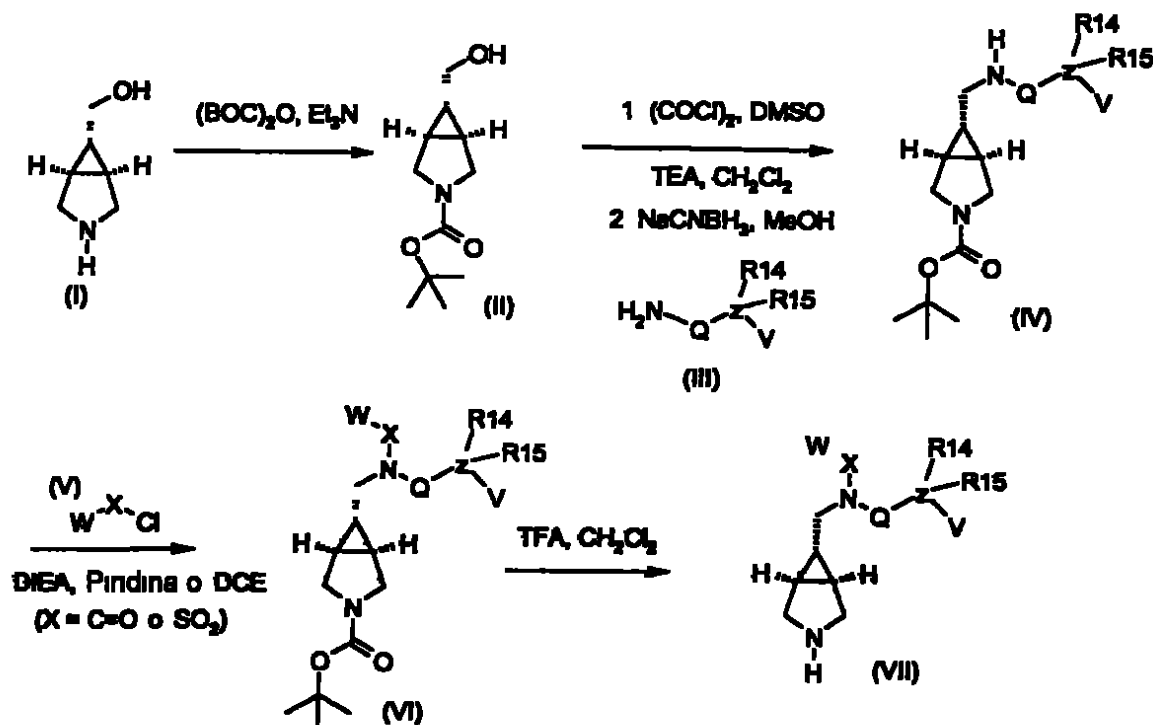
Los siguientes esquemas son ejemplos de los procedimientos para preparar
35 los compuestos de la fórmula I.

El esquema I ilustra un método para la preparación de los compuestos que tie-

nen la estructura básica de la 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 En relación con el esquema I, un compuesto de la fórmula (I) [SynLett, 1996, 1097] puede ser tratado con (BOC)₂O en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en disolventes tales como CH₂Cl₂, para producir el deseado carbamato de la 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 diisopropiletilamina (DIEA), en disolventes tales como CH₂Cl₂ o 1,2-dicloroetano
10 (DCE), a temperaturas que varían de -78 °C a temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente, producirá el correspondiente aldehído (no representado) Otros reactivos de oxidación adecuados para esta transformación incluyen TPAP/NMO o PCC

15 El tratamiento del aldehído con una amina apropiadamente sustituida o un reactivo de anilina de la 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, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente, produjo la deseada amina de la fórmula (IV) Otros agentes reductores adecuados para esta reacción incluyen NaBH₄ o NaHB(OAc)₃, en disolventes tales como MeOH, CH₂Cl₂ o DCE
20 Otras condiciones adecuadas para esta transformación incluyen el tratamiento del correspondiente aldehído con el reactivo amina (III) en CH₂Cl₂ o DCE en presencia de tamices moleculares 4 A y una base tal como TEA a temperatura ambiente, seguido por tratamiento con NaHB(OAc)₃

Esquema I

- 5 Los compuestos de la fórmula (VI) se pueden preparar por tratamiento de una amina de la fórmula (IV) con un reactivo de cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo, apropiadamente sustituido, de la fórmula (V) en presencia de una base adecuada tal como DIEA, pindina o TEA, en disolventes tales como DCE o CH_2Cl_2 , a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo,
- 10 preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VI). Finalmente, los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar por tratamiento de un carbamato de la fórmula (VI) con TFA, en disolventes tales como CH_2Cl_2 o OCE, a temperaturas que varían de 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente, para producir la correspondiente amina de la fórmula (VII)
- 15

El esquema II ilustra un método para la preparación de los compuestos que tienen la estructura básica de la fórmula I, donde A es hidrógeno, X es C=O o SO_2 , W es 2-tiofeno, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R^{100} es un metileno (CH_2) o metileno sustituido, R^2 y R^3 son H, y Z, R^{14} , R^{15} , R^1 , R^6 , m, V e Y se describen como antes

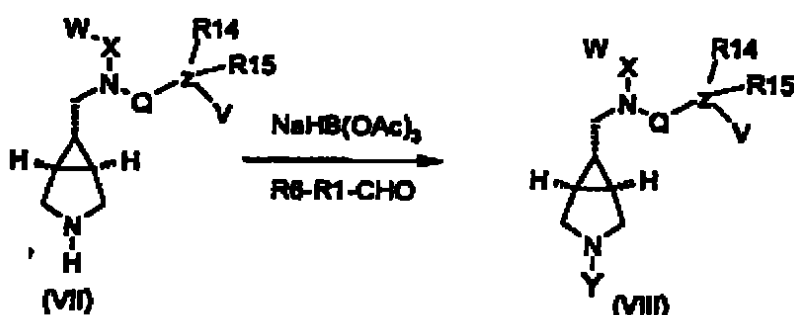
20

Con relación al esquema II que sigue, los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar por tratamiento de una amina de la fórmula (VII) con un aldehído o

98
a1

cetona apropiadamente sustituido y un agente reductor tal como $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$, en disolventes tales como CH_2Cl_2 o DCE, a temperaturas que varían de 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente, para producir la correspondiente amina de la fórmula (VIII). Otras condiciones adecuadas para este procedimiento incluyen el tratamiento de la amina de la fórmula (VII) con un aldehído en tolueno, a aproximadamente la temperatura de reflujo, seguido por tratamiento con NaBH_4 , en disolventes tales como MeOH, para producir la correspondiente amina de la fórmula (VIII). También, el tratamiento de una amina de la fórmula (VII) con un aldehído y NaCNBH_3 en un disolvente tal como MeOH, produce la correspondiente amina de la fórmula (VIII).

Esquema II



El esquema III ilustra un método para la preparación de los compuestos que tienen la estructura básica de la fórmula I, donde A es hidrógeno, X es $\text{C}=\text{O}$ o SO_2 , W es 2-tiofeno, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R^{100} es $\text{C}=\text{O}$ o SO_2 , R^2 y R^3 son H, y Z, R^{14} , R^{15} , R^1 , R^6 , V e Y se describen como antes.

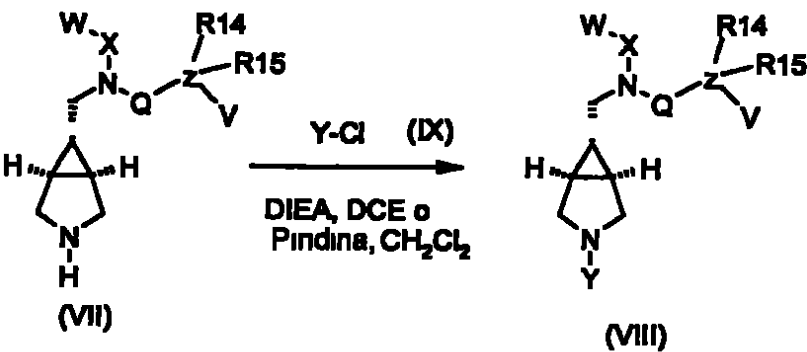
Con relación al esquema III que sigue, los compuestos de la fórmula (VIII), donde $\text{R}^{100} = \text{C}=\text{O}$, se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de la fórmula (VII) con un reactivo de cloruro de ácido apropiadamente sustituido ($\text{R}^{100} = \text{C}=\text{O}$) de la fórmula (IX) en presencia de una base adecuada tal como DIEA, en disolventes tales como CH_2Cl_2 o DCE, a temperatura que varía de 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente, para producir los correspondientes compuestos de la fórmula (VIII). Además, los compuestos de la fórmula (VIII), donde $\text{R}^{100} = \text{SO}_2$, se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de la fórmula (VII) con un reactivo de cloruro de sulfonilo apropiadamente sustituido ($\text{R}^{100} = \text{SO}_2$) de la fórmula (IX), en presencia de una base adecuada tal como DIEA o TEA, en disolventes tales como CH_2Cl_2 o DCE, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente

9/2

aproximadamente la temperatura de reflujo, para producir los compuestos de la fórmula (VIII)

Esquema III

5

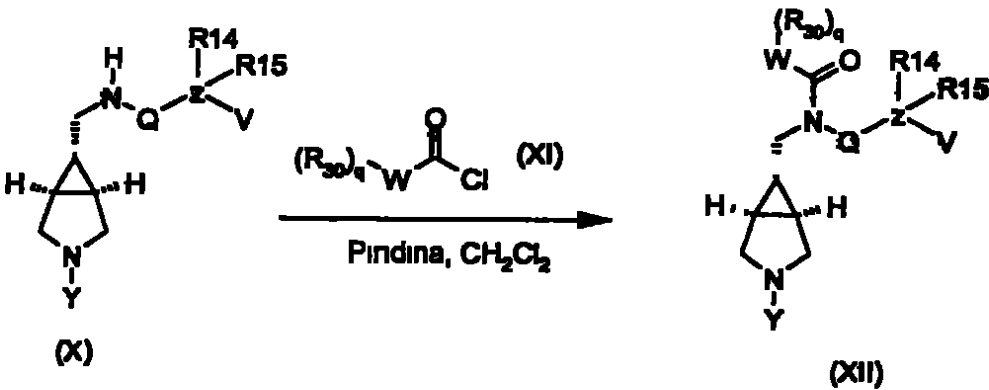


El esquema IV ilustra un método para la preparación de los compuestos que tienen la estructura básica de la fórmula I, donde A es hidrógeno, X es C=O, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R¹⁰⁰ es C=O, CH₂ o SO₂, R² y R³ son H, y W, q, R³⁰, Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁸, V e Y se describen como antes

Con relación al esquema IV que sigue, los compuestos de la fórmula (XII) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de la fórmula (X) con un reactivo de cloruro de ácido apropiadamente sustituido de la fórmula (XI) en presencia de una base adecuada tal como pindina, DIEA o TEA, en disolventes tales como CH₂Cl₂ o DCE, a temperatura que varía de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente, para producir los correspondientes compuestos de la fórmula (XII)

Esquema IV

20

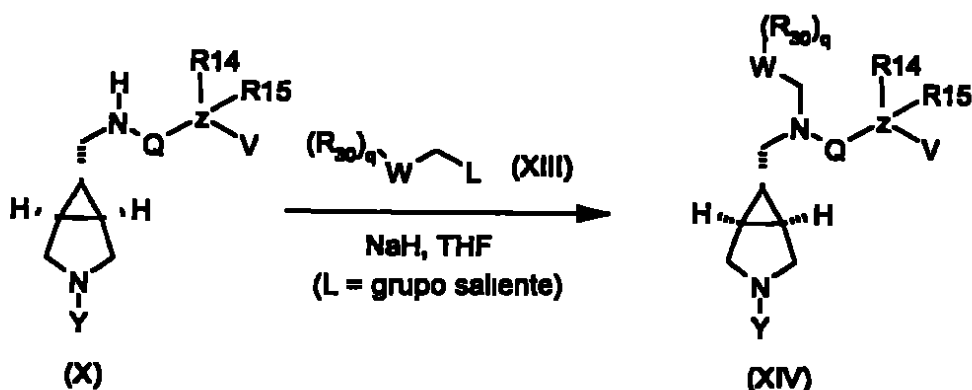


El esquema V ilustra un método para la preparación de los compuestos que tienen la estructura básica de la fórmula I, donde A es hidrógeno, X es un metileno

(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, R⁸, V e Y se describen como antes

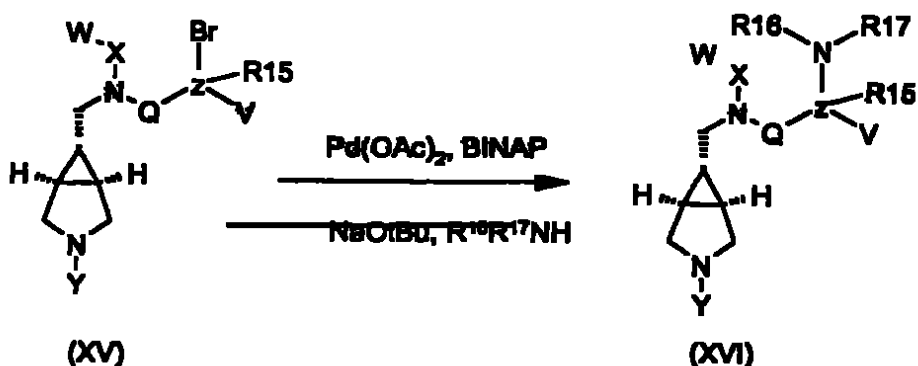
Con relación al esquema V que sigue, los compuestos de la fórmula (X) se pueden tratar con una base adecuada tal como NaH o KH, y un agente alquilante apropiadamente sustituido de la fórmula (XIII), donde L es un grupo lábil adecuado tal como Cl, Br, I, OMs, OTs, en disolventes tales como THF o éter, a temperaturas que varían de 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente, para producir los compuestos de la fórmula (XIV)

Esquema V

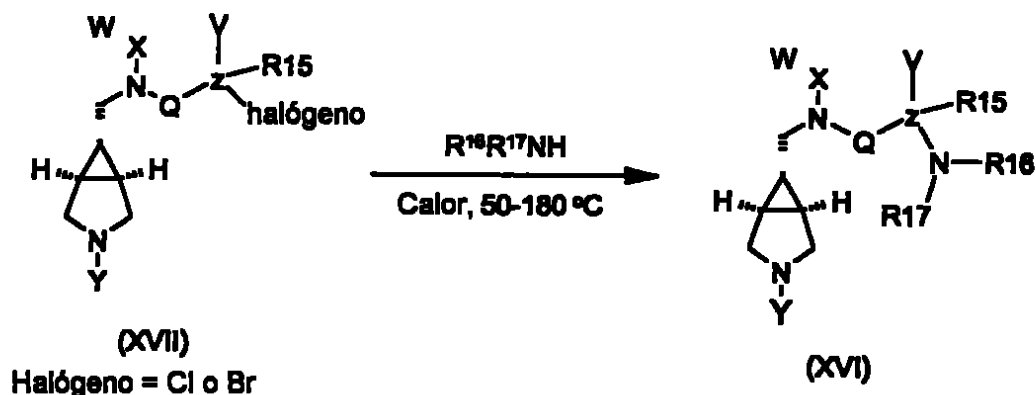


El esquema VI ilustra un método para la preparación de compuestos que tienen la estructura básica de la fórmula I, donde A es hidrógeno, Q es un enlace sencillo o un grupo metileno, R¹⁰⁰ es C=O, CH₂ o SO₂, R² y R³ son H, y X, W, q, R³⁰, Z, R¹⁴, R¹⁵, R¹, R⁸, V e Y se describen como antes

Con relación al esquema VI que sigue, el tratamiento de un compuesto de la 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 *tert*-butóxido de sodio, en disolventes tales como tolueno, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente, a aproximadamente la temperatura de reflujo, produce el deseado compuesto de la fórmula (XVI)

Esquema VI

- 5 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (XVI), en los que el grupo Z es un resto heteroanillo, tal como el grupo pindina, se pueden preparar por el método alternativo descrito más adelante. Con relación al esquema VII que sigue, el tratamiento de un compuesto de la fórmula (XVII), en el que el halógeno es bromo o cloro, neto en un reactivo de amina primaria o secundaria apropiadamente sustituida ($\text{HNR}^{16}\text{R}^{17}$), a
- 10 temperaturas que varían de 50 °C a aproximadamente 180 °C, preferiblemente, aproximadamente 150 °C, produce el deseado compuesto de la fórmula (XVI). Las condiciones alternativas para esta reacción pueden incluir el tratamiento de los compuestos de la 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 temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo para producir los correspondientes compuestos de la fórmula (XVI).

Esquema VII

- 20 En los esquemas anteriores se observa que R^6 es H. Sin embargo, la presente invención contempla esquemas en los que R^6 es distinto de H, como se define aquí. La química mostrada en los esquemas anteriores es aplicable en aquellos casos en los que R^6 es distinto de hidrógeno. Sin embargo, si alguno de los sustituyentes en R^6

94
a

es reactivo con los reactantes o intermedios, entonces R⁶ puede ser protegido con un grupo protector usando técnicas conocidas por los expertos en este campo tales como las descritas anteriormente

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención. Se debe entender, sin embargo, que la invención, como se describe aquí en totalidad y como se expone en las reivindicaciones, no se limita por los detalles de los siguientes ejemplos

EJEMPLOS

PREPARACIÓN 1

Éster *tert*-butílico del ácido 6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico

10 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 CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se añadió Et₃N (32,9 ml, 238 mmol), seguido por (BOC)₂O (18,9 g, 86,6 mmol) en porciones. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se lavó la mezcla con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se filtró la mezcla y se concentró a presión reducida para dar el material crudo, que se purificó por cromatografía rápida con MeOH al 10 %/EtOAc. Las fracciones que contienen el producto se recogieron y se concentraron para dar el producto deseado (15,6 g). 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,42-3,56 (m, 4H), 3,24-3,37 (m, 2H), 1,72 (brs, 1H), 1,37-1,41 (m, 10H), 0,87-0,93 (m, 1H), MS (M+1) 213,2

20

PREPARACIÓN 2

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

25 A una solución en agitación de cloruro de oxalilo (0,49 ml, 5,63 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidro a -78 °C se añadió DMSO (0,87 ml, 12,2 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos, se añadió éster *tert*-butílico del ácido 6-hidroximetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (1,0 g, 4,69 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió trietilamina (3,24 ml, 23,4 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta 0 °C a lo largo de 1 hora. Se concentró la mezcla, se recogió el sólido resultante en NaHCO₃ saturado y EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el aldehído crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

30

35 A una solución en agitación del aldehído preparado anteriormente (991 mg, 4,69 mmol) en 30 ml de MeOH se añadieron 3-fluoro-4-morfolin-anilina (920 mg, 4,69 mmol), AcOH (0,38 ml, 6,56 mmol) y NaCNBH₃ (295 mg, 4,69 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se concentró la mezcla a

presión reducida y el material resultante se recogió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante se purificó por cromatografía rápida con EtOAc al 50 %/hexano. Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se concentraron para dar 1,3 g de la amina deseada. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,74-6,81 (m, 1H), 6,30-6,42 (m, 2H), 3,81-3,83 (m, 4H), 3,61 (brs, 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 (brs, 6H), 1,40 (s, 11H), 0,87-0,92 (m, 1H), MS (M+1) 392,2

PREPARACIÓN 3

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

A una solución en agitación de éster *tert*-butílico del ácido 6-[[[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico preparado anteriormente (500 mg, 1,28 mmol) en 10 ml de DCE a temperatura ambiente se añadieron DIEA 15 (0,33 ml, 1,92 mmol) y cloruro de 2-tiofencarbonilo (0,21 ml, 1,92 mmol). Después de 2 horas, se añadió NaHCO₃ saturado, y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante se recogió en EtOAc al 50 %/hexano y los sólidos blancos se separaron por filtración. El filtrado restante se concentró a presión reducida para dar 640 mg del producto deseado. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 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), 1,38-1,38 (m, 11H), 0,81-0,86 (m, 1H), MS (M+1)

PREPARACIÓN 4

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

A una solución en agitación de éster *tert*-butílico del ácido 6-[[[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)amino]metil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico preparado anteriormente (640 mg, 1,28 mmol) en 6 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, se añadieron 6 ml de TFA. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida, se recogió en tolueno y se concentró de nuevo para dar 854 mg del producto deseado. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,06 (brs, 1H), 8,62 (brs, 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), 35 3,39-3,46 (m, 4H), 3,16-3,18 (m, 4H), 1,77 (brs, 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**

A una solución en agitación de la sal de ácido trifluoroacético de la (3-aza-bi-
 5 clo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-
 carboxílico preparada antenormente (100 mg, 0,16 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ a tempe-
 ratura ambiente se añadieron benzaldehído (0,02 ml, 0,24 mmol) y NaHB(OAc)₃ (50
 mg, 0,24 mmol) Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas Se so-
 focó la reacción por la adición de NaHCO₃ saturado, se separaron las capas, y la capa
 10 acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄
 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida El material crudo resultante
 se purificó por cromatografía rápida con EtOAc al 75 %/hexano Se recogieron las
 fracciones que contienen el producto y se concentraron para dar 32 mg del producto
 deseado 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,17-7,29 (m, 6H), 6,94-6,98 (m, 4H), 6,78-6,80
 15 (m, 1H), 3,86-3,88 (m, 4H), 3,65 (d, J = 7,47 Hz, 2H), 3,52 (brs, 2H), 3,09-3,12 (m, 4H),
 2,86-2,88 (m, 2H), 2,26-2,28 (m, 2H), 1,63 (brs, 1H), 1,47 (brs, 1H), 1,21-1,25 (m, 1H),
 MS (M+1) 492,2

**Procedimiento general para la preparación por alquilación reductora de los compues-
tos de la fórmula VIII**

20 A una solución en agitación de 1,0 equiv de un compuesto de la fórmula (VII)
 en cloruro de metileno (0,2 M) a temperatura ambiente, se añadieron el reactivo alde-
 hído apropiadamente sustituido (2,0 equiv), ácido acético (2,0 equiv) y triacetoxibo-
 rohidruro de sodio (2,0 equiv) Se agitaron las mezclas de reacción a temperatura
 ambiente durante un tiempo de hasta 24 horas Se sofocaron entonces las mezclas
 25 por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajeron con cloruro
 de metileno Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se con-
 centraron a presión reducida El material crudo resultante se purificó por cromatografía
 rápida para dar las aminas terciarias deseadas con 40-95 % de rendimiento

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el procedimiento anterior
 30 del ejemplo 1, comenzando con la amina de partida apropiada de la fórmula (VII) y el
 reactivo aldehído apropiado Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los
 compuestos listados más adelante se pueden preparar como sigue A una solución en
 agitación de los compuestos de la fórmula general (VIII) (preparados como se ha des-
 crito antes en el ejemplo 1, 1,0 equiv) en un disolvente adecuado tal como metil-etil-
 35 cetona, cloruro de metileno/metanol (1 1) o metanol (0,1 M) a temperatura ambiente se
 añadió el ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido p-

9/7
28

toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido benceno-sulfónico (2-3 equiv) en una porción. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 18 horas, durante cuyo tiempo se formó un precipitado. Por filtración del sólido y secado a presión reducida se obtuvieron las sales deseadas.

5 (3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

400 MHz ¹H NMR (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 (brs, 2H), 3,09-3,11 (m, 4H), 2,86-2,89 (m, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,28-2,29 (m, 2H), 1,47 (brs, 1H), 1,17-1,27 (m, 5H), MS (M+1) 520,2

10

ID del compuesto	NOMBRE DE 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	(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-hidroxi-ciclohexilmetil)-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-pindin-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

98/09

ID del compues- to	NOMBRE DE IUPAC
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 tofen-2-carboxílico
11	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2- <i>p</i> -tolil-etil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
12	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-tofen-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-2-carboxílico
17	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-píndin-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-2-carboxílico
22	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-píndin-4-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tofen-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 tofen-2-carboxílico

ID del compues- to	NOMBRE DE IUPAC
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-trifluorometoxi-bencil)-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-trifluorometil-bencil)-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-hidroxi-etoxi)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-metanosulfonil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
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 tofen-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 tofen-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 tofen-2-carboxílico
42	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
43	[3-(4- <i>terc</i> -butoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-2-carboxílico
53	Éster metílico del ácido 4-(6-[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]metil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-3-ilmetil)-benzoico

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
54	{3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-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 tofen-2-carboxílico
59	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-pindin-2-il-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-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 tofen-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 tofen-2-carboxílico
62	(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 tofen-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 tofen-2-carboxílico
64	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-fenil-propil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
65	[3-(5-Etil-tofen-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-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 tofen-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 tofen-2-carboxílico

107/3

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
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- <i>terc</i> -Butil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-bencil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
71	(4- <i>terc</i> -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-ilmetil]-(4-pipendin-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-pipendin-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-pindin-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- <i>p</i> -toliloxi-pindin-3-ilmetil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
78	[3-(4- <i>terc</i> -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- <i>terc</i> -Butil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
81	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)amino]fenil}-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

197/18

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
82	[3-(4- <i>tert</i> -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	[3-(4- <i>tert</i> -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- <i>tert</i> -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-benzoi)-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 añadió DIEA (0,065 ml, 0,37 mmol), seguido por cloruro de 4-etil-benzoi (0,02 ml, 0,14 mmol) Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se sofocó con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con CH₂Cl₂ Los extractos reunidos
10 se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron El material crudo resultante se purificó por cromatografía rápida con EtOAc al 75 %/hexano Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se concentraron para dar 50 mg de un aceite incoloro límpido 400 MHz ¹H NMR (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
15 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 4H), 2,60 (q, 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 con cloruro de ácido de los compuestos de la fórmula (VIII), donde R¹⁰⁰ = C=O

20 A una solución en agitación de 1,0 equiv de un compuesto de la fórmula (VII) en cloruro de metileno (0,2 M) a temperatura ambiente, se añadió DIEA (2,8 equiv), seguido por el reactivo cloruro de ácido de la fórmula (IX) (1,1 equiv) Se agitaron las mezclas de reacción a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 24 horas Se sofocaron entonces las mezclas por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajeron con cloruro de metileno Las capas orgánicas reunidas se
25 ron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida El material crudo resultante se purificó por cromatografía rápida para dar las aminas terciarias deseadas

16/5

con 35-95 % de rendimiento

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el procedimiento anterior del ejemplo 2, comenzando con la amina de partida apropiada de la fórmula (VII) y el apropiado reactivo cloruro de ácido de la fórmula (IX)

- 5
- Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos listados más adelante se pueden preparar como sigue A una solución en agitación de los compuestos de la fórmula general (VIII) (preparados como se ha descnto antes 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 añadió el ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico (1,0 equiv) en una porción Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 18 horas, du-
rante cuyo tiempo se formó un precipitado Por filtración del sólido y secado a presión reducida se obtuvieron las sales deseadas

15

ID del compues- to	NOMBRE DE IUPAC
85	{3-[4-(Ciano-dimetil-metil)-benzoi]-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
86	{3-[4-(Ciano-dimetil-metil)-benzoi]-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]}-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
87	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[4-(tetrahidro-piran-4-il)fenil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
88	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
89	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
90	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 3-cloro-tofen-2-carboxílico
91	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3,1,,0]hex-6-ilmetil]-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
92	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
93	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-tiomorfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
94	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex 6-ilmetil]-(6-cloropindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
95	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 5-fluoro-tiofen-2-carboxílico
96	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico
97	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[1-(tetrahydro-piran-4-il)pirrolidin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
98	N-[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo [3 1 0]hex-6-ilmetil]-4-metil-N-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-benzamida
99	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
100	[3-(4-Etil-benzoi)-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- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(tetrahydro-piran-4-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
102	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico
103	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
104	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
105	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido pindin-2-carboxílico
106	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
107	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 2-metil-tazol-4-carboxílico
108	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
109	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
110	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-ilmetil-pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
111	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-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-pindin-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- <i>terc</i> -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- <i>terc</i> -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
115	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
116	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
117	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)pipendin-4-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
118	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-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- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-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- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-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 tofen-2-carboxílico**

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 tofen-2-carboxílico (60 mg, 0,15 mmol) en 3 ml de DCE, se añadieron DIEA (0,026 ml, 0,45 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y cloruro de 4-*terc*-butil-benceno-sulfonilo (0,10 ml, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con NaHCO₃ saturado. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron. El material crudo resultante se purificó por cromatografía rápida con EtOAc al 40 %/hexano. Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se concentraron para dar 70 mg de una espuma blanca.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,62-7,68 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,297,31 (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 con cloruro de sulfonilo de los compuestos de la fórmula (VIII), donde R¹⁰⁰ = SO₂

A una solución en agitación de 1,0 equiv de un compuesto de la fórmula (VII) en DCE (0,2 M) a temperatura ambiente, se añadió DIEA (3,0 equiv), seguido por el reactivo de cloruro de sulfonilo de la fórmula (IX) (3,0 equiv). Se calentaron las mezclas de reacción a 80 °C durante un tiempo de hasta 18 horas. Se enfriaron entonces las mezclas a temperatura ambiente, se sofocaron por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajeron con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante se purificó por cromatografía rápida para dar las aminas terciarias deseadas con 55-95 % de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el procedimiento anterior del ejemplo 3, comenzando con la amina de partida apropiada de la fórmula (VII) y el apropiado reactivo de cloruro de sulfonilo de la fórmula (IX).

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos listados más adelante se pueden preparar como sigue. A una solución en agitación de los compuestos de la fórmula general (VIII) (preparados como se ha descrito antes 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 añadió el ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido

19/5
104

metanosulfónico o ácido bencenosulfónico (1,0 equiv) en una porción Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 18 horas, durante cuyo tiempo se formó un precipitado Por filtración del sólido y secado a presión reducida se obtuvieron las sales deseadas

5

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
121	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
122	{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 tofen-2-carboxílico
123	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
124	{3-(4-Ciano-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
125	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-[4-(píndin-2-iloxi)bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
126	[3-(4-Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
127	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-[4-(píndin-3-iloxi)bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
128	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(toluen-4-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
129	{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 tofen-2-carboxílico
130	[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 tofen-2-carboxílico
131	(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 tofen-2-carboxílico
132	[3-(4-Bromo-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil}-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico

ID del compues- to	NOMBRE DE IUPAC
133	[3-(4-Bromo-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
134	[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 tofen-2-carboxílico
135	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
136	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metil-tiofen-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
137	[3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
138	[3-(4- <i>terc</i> -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
139	[3-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
140	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
141	[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 tofen-2-carboxílico
142	[3-(Bifenil-3-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
1 43	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
144	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-fenilmetanosulfonil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico
145	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico
146	13-(4-Cloro-fenilmetanosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
147	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 5-fluoro-tiofen-2-carboxílico
148	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
149	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
150	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
151	(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
152	(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
153	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-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-metil-bencenosulfonil)-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-trifluorometil-bencenosulfonil)-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-sulfonil)-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-isopropil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
158	[3-(5-Bromo-6-cloro-pindin-3-sulfonil)-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-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
160	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-oxo-2H-cromen-6-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

YIN

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
161	(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
162	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-nitro-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
163	(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
164	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-(pindin-4-iloxi)bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
165	Ácido 4-(6-[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)amino]metil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hexan-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	[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- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido ciclopropancarboxílico
171	(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
172	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido ciclopentancarboxílico
173	(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
174	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido ciclobutancarboxílico

✓
1/3

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
175	Éster metílico del ácido 3-[4-(6-[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)-amino]-metil]-3-aza-biciclo[3 1 0]hexan-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- <i>tert</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-4-metil-N-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-benzamida del ácido tiofen-2-carboxílico
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
179	(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(naftalen-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
180	[3-(4- <i>tert</i> -Butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

PREPARACIÓN 5

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

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 añadieron 4-etilbenzaldehído (18,5 ml, 135 mmol) y NaCNBH₃ (8,5 g, 135 mmol) Después de 3 horas de agitación, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se recogió en agua, se trató con NaOH 1 M, y se diluyó con CH₂Cl₂ Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida Se disolvió el material crudo en CH₂Cl₂, se trató con HCl 1 M y se concentró Se recogió este material en agua y se extrajo con Et₂O, se alcalinizó la capa acuosa con NH₄OH y se extrajo con CH₂Cl₂ Los extractos reunidos se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 22,4 g de la amina deseada 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 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 (q, 2H), 2,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,55-1,59 (m, 1H), 1,42 (brs, 1H), 1,25-1,26 (m, 2H), 1,18-1,23 (m, 3H), MS (M+1) 232,2

PREPARACIÓN 6

11/13

[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 CH₂Cl₂ anhidro a -78°C se añadió DMSO (0,79 ml, 11,2 mmol) gota a gota. 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 CH₂Cl₂ anhidro. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió trietilamina (3,01 ml, 21,6 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta 0 °C a lo largo de 1 hora. Se concentró la mezcla, se recogió el sólido resultante en NaHCO₃ saturado y EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el aldehído crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución en agitación del aldehído crudo (1,32 g, 5,75 mmol) en 40 ml de MeOH se añadieron 3-fluoro-4-morfolin-anilina (1,1 g, 5,75 mmol), AcOH (0,46 ml, 8,05 mmol) y NaCNBH₃ (361 mg, 5,75 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se concentró la mezcla a presión reducida y el material resultante se recogió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante se purificó por cromatografía rápida con gradiente de iso-propanol 10-25 %/hexano. Se recogieron las fracciones que contienen el producto y se concentraron para dar 1,55 g de la amina deseada. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 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 (brs, 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 (q, 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 prepararon utilizando el procedimiento anterior de la Preparación 6.

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

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 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), 2,82 (q, 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[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 la [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

144
115

mmol) en 2 ml de DCE a temperatura ambiente, se añadieron DIEA (0,03 ml, 0,18 mmol) y cloruro de 2-benzotiofencarbonilo (0,02 ml, 0,18 mmol) Después de 1 hora, se añadió NaHCO₃ saturado, y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida El material crudo resultante se recogió en EtOAc al 50 %/hexano y los sólidos blancos se separaron por filtración El filtrado restante se concentró a presión reducida para dar 58 mg del producto deseado 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 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, 1 H), 3,82-3,88 (m, 4H), 3,68 (d, J = 7,47 Hz, 2H), 3,50 (brs, 2H), 3,10-3,12 (m, 4H), 2,88 (brd, J = 7,47 Hz, 2H), 2,49 (q, 2H), 2,28, (brs, 2H), 1,49 (brs, 1 H), 1,22-1,24 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), MS (M+1) 570,2

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el procedimiento anterior del ejemplo 4, comenzando con la amina de partida apropiada de la fórmula (X) y el apropiado reactivo de cloruro de ácido de la fórmula (XI)

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos listados más adelante se pueden preparar como sigue A una solución en agitación de los compuestos de la fórmula general (XII) (preparados como se ha descrito antes 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 añadió el ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico (1,0 equiv) en una porción Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 18 horas, durante cuyo tiempo se formó un precipitado Por filtración del sólido y secado a presión reducida se obtuvieron 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 NMR (CDCl₃) δ 7,54 (t, 1H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 5H), 6,936,95 (m, 1 H), 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 (q, 2H), 2,25 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 1,46 (brs, 1H), 1,18-1,24 (m, 5H), MS (M+1) 513,0, 514,8

ID del compuesto	NOMBRE DE 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

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
182	[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	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	[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-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

116
117

ID del compues- to	NOMBRE DE IUPAC
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
203	[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

127 do
11

ID del compues- to	NOMBRE DE IUPAC
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	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	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 trofen-3-carboxílico
220	N-[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-pindin-3-il-acetamida
221	[3-(4-Etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-bromo-trofen-2-carboxílico
222	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-Etl-bencil)-3-aza-biciclo[3 1.0]hex-6-ilmetil]-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido trofen-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 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) Se evacuó la mezcla a presión reducida y se pur-

11/8
1/9

gó con N₂ La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas Se enfrió la
mezcla a temperatura ambiente, se sofocó con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con
CH₂Cl₂ Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reduci-
da La purificación del material crudo por cromatografía rápida con MeOH al 5
5 %/CH₂Cl₂ produjo el producto deseado (24 mg) como una espuma blanca 400 MHz ¹H
NMR (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 (brs, 2H), 2,57-
2,62 (m, 6H), 2,29-2,40 (m, 5H), 1,39 (brs, 1 H), 1,27 (brs, 2H), 1,19 (t, 3H), MS (M+1)
533,2

10 Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el procedimiento anterior
del ejemplo 5, comenzando con el bromuro de partida apropiado de la fórmula (XV) y
la correspondiente amina (R¹⁶R¹⁷NH)

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos listados
más adelante se pueden preparar como sigue A una solución en agitación de los
15 compuestos de la fórmula general (XVI) (preparados como se ha descrito antes 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 añadió el ácido
apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido
metanosulfónico o ácido bencenosulfónico (1,0 equiv) en una porción Se agitó la
20 mezcla resultante a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 18 horas, du-
rante cuyo tiempo se formó un precipitado Por filtración del sólido y secado a presión
reducida se obtuvieron las sales deseadas

[4-(4-Acetil-piperazin-2-il)-3-fluoro-fenil]-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilme-
til]-amida del ácido tofen-2-carboxílico
25 400 MHz ¹H NMR (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 (brs, 2H), 3,06-3,12 (m, 4H), 2,82-2,88 (m, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,29 (brs, 2H), 2,13
(s, 3H), 1,44-1,47 (m, 1 H), 1,17-1,25 (m, 5H), MS (M+1) 561,2

ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
223	[4-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-3-Tfluoro-fenil]-[3-(4-etil-bencil)-3- aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico

30

EJEMPLO 6

[3-(4-terc-Butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3 1.0]hex-6-ilmetil]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-
pindinil-5'-il)-amida del ácido tofen-2-carboxílico

119
120

Se calentó a 150 °C durante 18 horas una solución en agitación de la [3-(4-*tert*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-cloro-piridin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico preparada antenormente (50 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de pependina anhidra Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se sofocó con agua, y se extrajo con ET₂O Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto deseado (40 mg, 73 %)

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el procedimiento anterior del ejemplo 6, comenzando con los compuestos de bromo o cloro de partida apropiados de la fórmula (XVII) y la correspondiente amina (R¹⁶R¹⁷NH) Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos listados más adelante se pueden preparar como sigue A una solución en agitación de los compuestos de la fórmula general (XVI) (preparados como se ha descrito antes 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 añadió el ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido benzenosulfónico (1,0 equiv) en una porción Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante un tiempo de hasta 18 horas, durante cuyo tiempo se formó un precipitado Por filtración del sólido y secado a presión reducida se obtuvieron las sales deseadas

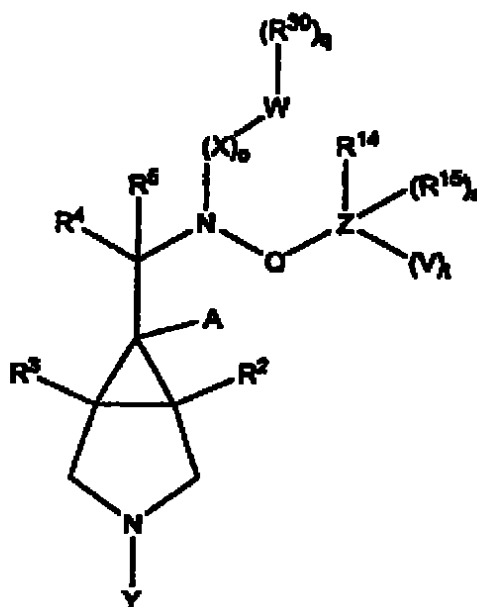
ID del compuesto	NOMBRE DE IUPAC
224	[6-(4-Acetil-piperazin-1-il)piridin-3-il]-[3-(4- <i>tert</i> -butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
225	[3-(4- <i>tert</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
226	[3-(4- <i>tert</i> -Butil-benzoi)-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- <i>tert</i> -Butil-benzoi)-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- <i>tert</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-[etil-(2-metoxi-etil)amino]piridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

120
121

ID del compues- to	NOMBRE DE IUPAC
229	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-[(1H-imidazol-2-ilmetil)metil-amino]pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
230	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-oxo-piperazin-1-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
231	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-[(2-metoxi-etil)metilamino]-pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
232	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
233	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
234	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-dietilamino-pirrolidin-1-il)-pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
235	(6-[1,3']Bipirrolidinil-1'-il-pindin-3-il)-[3-(4- <i>terc</i> -butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
236	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-morfolin-4-il-azetudin-1-il)-pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
237	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
238	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-morfolin-4-il-pirrolidin-1-il)-pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
239	[3-(4- <i>terc</i> -Butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula I, en la que



Fórmula I

Y es H o $(R^{100})_k-R^1-(R^8)_m$,

k es 0 o 1,

10 l es 0, 1, 2 o 3,

m es 1, 2 o 3,

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

o es 0 o 1,

p es 0, 1, 2, o 3,

15 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,

20 v es 1, 2, o 3,

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

R^1 es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), -heterocicloalquilo (4 a 7 miembros), $-(CH_2)_l$ (anillo C_5-C_{10}) o -heteroanillo (5 a 10 miembros), o -tetrahidro-heteroanillo (5 a 10 miembros),

25 cada R^8 puede ser el mismo o diferente y se selecciona independientemente de H,

halo, -alquil (C₁-C₆)-B, alcoxi (C₁-C₇)-D, alquenoxi (C₂-C₄), alquil (C₁-C₆)-OH, -OH, CN, -NO₂, -CR⁷R⁸R⁹, -NR²⁰R²¹, -NHCOalquil(C₁-C₃), NH₂SO₂alquil(C₁-C₃), C(=O)OR²², -R²³-C(=O)OR²², -C(=O)NH₂, fenil-E, fenoxi-F, morfolina, -NR²⁰R²¹, anilo, heteroanilo, -S-R²⁴, y -SO₂-R²⁵,

- 5 B y D son cada uno independientemente H, OH, fenilo, difenilo o trifluoro,
E y F son cada uno independientemente H, alquilo, o halo,
R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₄), -OH, -O-alquil (C₁-C₄), -CN, -NR²⁶R²⁷ y -NHC(=O)alquil (C₁-C₃), donde dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con OH, OCH₃, NH₂, NHC(=O)alquil (C₁-C₃), o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C₃-C₇), o un anillo de heterocicloalquilo (C₄-C₇) que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O, S y opcionalmente contiene un grupo C=O,
- 10 R²⁰ y R²¹ son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₆),
o R²⁰ y R²¹ pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono donde uno a tres de dichos átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados con O, N o S, para formar un anillo de heterocicloalquilo,
o R²⁰ y R²¹ pueden estar conectados por 3 a 7 átomos seleccionados de C, N, O o S para formar un anillo de heteroanilo de 5 a 10 miembros,
- 15 R²², R²³ y R²⁴ son cada uno independientemente H, o alquilo (C₁-C₅),
R²⁵ es alquilo (C₁-C₅),
R²⁶ y R²⁷ son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₃),
o R²⁶ y R²⁷ pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo de heterocicloalquilo,
- 20 R² y R³ son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₃),
R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H o alquilo (C₁-C₃),
o R⁴ y R⁵ se pueden considerar juntos para formar un doble enlace con un oxígeno para formar (C=O), o R⁴ y R⁵ están conectados con 2 a 4 átomos de carbono para formar un anillo carbocíclico de 3-5 miembros,
A es H o alquil (C₁-C₃)-(R²⁸)_n,
- 25 R²⁸ es independientemente alcoxi (C₁-C₃), -OH, -NR¹²R¹³ o -NHC(=O)alquil (C₁-C₄),
R¹² y R¹³ son cada uno independientemente H o -alquilo (C₁-C₄), o
R¹² y R¹³ pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo de heterocicloalquilo,
- 30 X es un enlace, -CH₂-(R²⁹)_p, -C(=O) o -SO₂,
R²⁹ es -alquilo (C₁-C₃),
35 W es alquilo, -cicloalquilo (C₃-C₆), -heterocicloalquilo (3 a 7 miembros),

12/3
12/9

-heterocicloalquilo (3 a 7 miembros) con 1 o 2 grupos C=O, fenilo, o -heteroanilo (5 a 7 miembros) o heterocíclico,

R^{30} es -alquilo (C_1-C_4), -alcoxi (C_1-C_3), CN, -F, -Cl, -Br, -I, $-NR^{18}R^{19}$, $-NHC(=O)R^{18}$, $-SCH_3$ o $-C(=O)CH_3$,

5 R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente H o -alquilo (C_1-C_3),

Q es un enlace, $-CH(R^{31})_n$, $-C(=O)$ o $-SO_2$,

R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_3),

Z es -alquilo (C_1-C_8), -cicloalquilo (C_3-C_8), -heterocicloalquilo (4 a 8 miembros), fenilo o -heteroanilo (5 a 7 miembros) o heterocíclico,

10 R^{14} es F, Cl, Br, I, V, H, $-NR^{16}R^{17}$, $-OR^{18}$, $-C(=O)NR^{16}R^{17}$, $-(SO_2)NR^{16}R^{17}$, o $-NR^{32}-C(=O)-R^{33}$,

R^{16} es -alquilo (C_1-C_3), -alcoxi (C_1-C_3), -F, -Br, -Cl, -I, -OH o -CN,

V es -cicloalquilo (C_3-C_8), -alquilo (C_1-C_5), heterocicloalquilo (5 a 7 miembros), heterocicloalquilo (5 a 7 miembros) sustituido con 1 o 2 grupos C=O o 1, 2, o 3 grupos alquilo

15 (C_1-C_5),

R^{16} y R^{17} son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_6)-(R³⁴)_u, o cicloalquil (C_3-C_8)-(R³⁵)_v,

o R^{16} y R^{17} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos

20 adicionales independientemente seleccionados de N, S y O, y contiene C=O, donde dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), OH, alcoxi (C_1-C_4), NH_2 , $-NH(C=O)$ alquilo, $-N$ (alquil (C_1-C_3))₂, $-C(=O)CH_3$, $CONH_2$, CO_2H , CH_2OH , CH_2O alquil(C_2-C_4), y heterocicloalquilo (5 a 7 miembros),

25 R^{32} y R^{33} son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3),

o R^{32} y R^{33} se pueden considerar 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 heteroanilo de 5-7 miembros con 1 a 3 heteroátomos,

R^{34} y R^{35} son cada uno independientemente H, OH, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_2-C_4), NH_2 ,

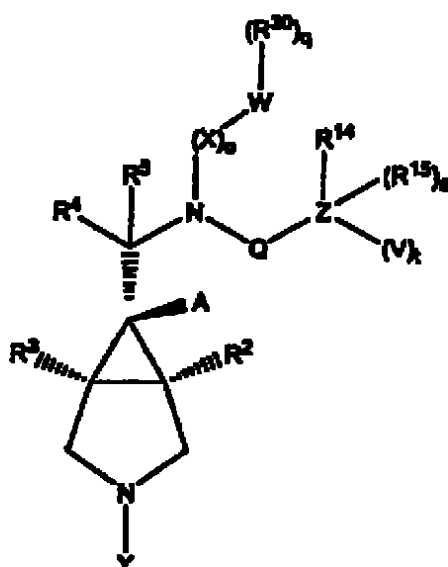
30 $NH(C=O)$ alquilo (C_1-C_3), o un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros,

o R^{34} y R^{35} se pueden considerar juntos para formar un puente que contiene 1-2 átomos de carbono,

o sus sales farmacéuticamente aceptables

2 Un compuesto según la reivindicación 1, en el que la estereoquímica es como en la fórmula II

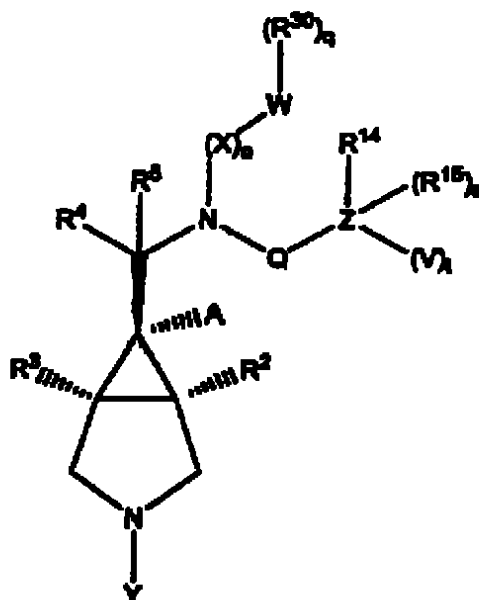
35



Fórmula II

3 Un compuesto segun la reivindicación 1, en el que la estereoquímica es como en la fórmula III

5



Fórmula III

4 Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor grave, trastornos de estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada con trastorno bipolar, trastornos de estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductistas de retraso mental, trastorno de la

123
26

conducta, trastorno de autismo, trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la 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 en un mamífero, que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno o afección

5 La composición de la reivindicación 4, donde dicho mamífero es un ser humano

10 6 Una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor grave, trastornos de estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada con trastorno bipolar, trastornos de estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductistas de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno de autismo, trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, 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 en un mamífero, que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad que inhibe el transporte de la glicina

20 7 La composición de la reivindicación 6, en la que dicho mamífero es un ser humano

25 8 Una composición farmacéutica para tratar trastornos del sistema nervioso central, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia y otros trastornos en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero que necesita tal tratamiento, una cantidad que inhibe el transporte de la glicina, de un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

30 9 La composición de la reivindicación 8, en la que dicho mamífero es un ser humano

35 10 Una composición farmacéutica para tratar trastornos del sistema nervioso central, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia y otros trastornos en un mamífero, que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno o

1726
123

afección

11 La composición de la reivindicación 10, en la que dicho mamífero es un ser humano

5 12 Un método para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor grave, trastornos de estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada con trastorno bipolar, trastornos de estado de ánimo asociados con esquizofrenia, 10 manifestaciones conductistas de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno de autismo, trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en la neurodegeneración, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos, demencias, y 15 trastornos de la memoria en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicha afección o trastorno

20 13 El método de la reivindicación 12, donde dicho mamífero es un ser humano

14 Un método para tratar un trastorno o afección seleccionado de psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno bipolar, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor grave, trastornos de 25 estado de ánimo asociados con trastornos psicóticos, manía aguda, depresión asociada con trastorno bipolar, trastornos de estado de ánimo asociados con esquizofrenia, manifestaciones conductistas de retraso mental, trastorno de la conducta, trastorno de autismo, trastornos del movimiento, síndrome de Tourette, síndrome acinético-rígido, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, otras discinesias inducidas por fármacos y basadas en la neurodegeneración, 30 trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos cognitivos, demencias, y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad que inhibe el transporte de la glicina, de un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales 35 farmacéuticamente aceptables

15 El método de la reivindicación 14, donde dicho mamífero es un ser huma-

17/12/20

no

16 Un método para tratar trastornos del sistema nervioso central, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia y otros trastornos en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto que comprende una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es eficaz para tratar dicha afección o trastorno

17 El método de la reivindicación 16, donde dicho mamífero es un ser humano

18 Un método para tratar trastornos del sistema nervioso central, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia y otros trastornos en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero que necesita tal tratamiento, una cantidad que inhibe el transporte de la glicina, de un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

19 El método de la reivindicación 18, donde dicho mamífero es un ser humano

20 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

(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-metil-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-metoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,

(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,

(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-pindín-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,

[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,

[3-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-

176
129

- 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
 5 del ácido tiofen-2-carboxílico,
 (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-nitro-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida
 del ácido tiofen-2-carboxílico,
 10 (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,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilme-
 til]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-pindin-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida
 15 del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [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-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,
 (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-pindin-4-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida
 25 del ácido tiofen-2-carboxílico,
 (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,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-fenoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-ami-
 da del ácido tiofen-2-carboxílico,
 30 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-naftalen-1-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-ami-
 da del ácido tiofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-fenetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida del áci-
 do 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-
 35 fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-naftalen-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-ami-

- da del ácido tofen-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 tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinolin-4-ilmetil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-ami-
 5 da del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinolin-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-ami-
 da del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-trifluorometoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
 metil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 10 (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 tofen-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 tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-quinoxalin-6-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-
 15 amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (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 tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-[4-(2-hidroxi-etoxi)bencil]-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
 metil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 20 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metanosulfonil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
 metil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
 metil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-furan-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida
 25 del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-tiofen-3-ilmetil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida
 del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
 metil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 30 [3-(4-terc-butoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-
 amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 [3-(4-bromo-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-ami-
 da del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-isopropil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-
 35 amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (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-hidroxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-ami-
5 da del ácido tiofen-2-carboxílico,
(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilme-
til]-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,
10 (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-fenoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-ami-
da del ácido tiofen-2-carboxílico,
éster metílico del ácido 4-(6-[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tiofen-2-carbonil)amino]-
15 metil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-3-ilmetil)-benzoico,
[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,
(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-isobutil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-ami-
da del ácido tiofen-2-carboxílico,
20 [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-ilme-
til]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
[3-(4-benciloxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-
25 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,
(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,
30 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-pirimidin-5-il-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilme-
til]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
(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]-ami-
35 da del ácido tiofen-2-carboxílico,
(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,
[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,
[3-(3-etoxi-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida
5 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]-ami-
da del ácido tiofen-2-carboxílico,
[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,
10 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-hexil-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil)-amida del ácido
tiofen-2-carboxílico,
[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
15 tiofen-2-carboxílico,
[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-pipendin-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,
20 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[4-(4-etil-2,6-dioxo-pipendin-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,
[3-(5-bencil-pindin-2-ilmetil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fe-
25 nil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(6-*p*-toliloxi-pindin-3-ilmetil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
metil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
[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,
30 [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,
[3-(4-*terc*-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-ami-
da del ácido tiofen-2-carboxílico,
[3-(4-*terc*-butil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)amino]fe-
35 nil)-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]-[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-isoquinolin-7-il]-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]-
- 5 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-piri-
din-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
- 10 [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]-[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-isoquinolin-7-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
- 15 [3-(4-*terc*-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-ami-
da 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,
- 20 [3-(4-*terc*-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-ami-
da 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,
[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,
- 25 [3-(4-*terc*-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-ami-
da 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)-ami-
da del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico,
- 30 [3-(4-*terc*-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)pirroli-
din-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-pi-
ridin-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)pi-
ridin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
- 35 [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-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-(tetrahidro-piran-4-il)pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico,
 5 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico,
 10 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido pindin-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido benzofuran-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico,
 15 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-morfolin-4-il-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 20 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-ilmetil-pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(5-butyl-pindin-2-carbonil)-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-ciclohexanocarbonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [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,
 30 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-3-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(4-dietilcarbamoil-fenil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[1-(tetrahidro-piran-4-il)piperidin-4-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 35 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-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-*terc*-butil-benzoi)]-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-benzoi)]-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-6-morfolin-4-il-N-tiofen-2-il-metil-nicotinamida,
 5 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(3-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 {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,
 10 (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,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-{3-[4-(pindin-2-iloxi)bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]}-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 15 [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-[4-(pindin-3-iloxi)bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]}-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 20 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(toluen-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,
 [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,
 25 (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
 [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,
 30 [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-(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,
 35 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metil-tiofen-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-

136

- metil]-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,
 [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,
 5 [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,
 [3-(4-*terc*-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 10 [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,
 [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-(4-*terc*-butil-bencenosulfonil)-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,
 15 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(3-fenil-metanosulfonil-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-pindin-3-il)-amida del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico,
 20 [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,
 [3-(4-*terc*-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-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,
 25 [3-(4-*terc*-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-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-pindin-3-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico,
 30 (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,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-metoxi-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 35 (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 tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]-
 hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(isoquinolin-5-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-
 5 amida del ácido tofen-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 tofen-2-carboxílico,
 [3-(5-bromo-6-cloro-pindin-3-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-mor-
 folin-4-il-fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 10 [3-(4-etil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fe-
 nil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(2-oxo-2H-cromen-6-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-
 ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-fluoro-fenilmetanosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-
 15 ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-nitro-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
 metil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-3-aza-biciclo-
 [3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 20 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-[4-(pindin-4-iloxi)bencenosulfonil]-3-aza-biciclo[3 1 0]-
 hex-6-ilmetil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 ácido 4-(6-[(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(tofen-2-carbonil)amino]metil)-3-aza-biciclo-
 [3 1 0]hexan-3-sulfonil)-benzoico,
 [3-(bifenil-4-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-ami-
 25 da del ácido tofen-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 tofen-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 tofen-2-carboxílico
 30 [3-(4-acetil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-
 fenil)-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-
 3-il)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico,
 (3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-pentil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
 35 metil]-amida del ácido tofen-2-carboxílico,
 [3-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindin-

- 3-il)-amida del ácido ciclopentancarboxílico,
(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-[3-(4-fenoxi-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-metil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
[3-(4-*terc*-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindín-3-il)-amida del ácido ciclobutancarboxílico,
5 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]hexan-3-sulfonil)fenil]-propiónico,
[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,
10 N-[3-(4-*terc*-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-4-metil-N-(6-morfolin-4-il-pindín-3-il)-benzamida,
{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-(naftalen-2-sulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-
15 amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
[3-(4-*terc*-butil-bencenosulfonil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(6-morfolin-4-il-pindín-3-il)-amida del ácido 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)-iso-nicotinamida,
20 [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,
[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,
N-{1-[[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-3-fluoro-4-morfolin-4-il-
25 fenil]carbamoil]etil}-benzamida,
[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,
[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,
30 [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,
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,
[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida
35 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-

178
139

- metoxi-benzamida,
[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,
N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-
5 metil-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-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,
10 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,
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,
[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida
15 del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-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-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,
20 [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,
[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-
25 metil-benzamida,
[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,
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,
30 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,
[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-
35 metilsulfanil-nicotinamida,
[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida

139
40

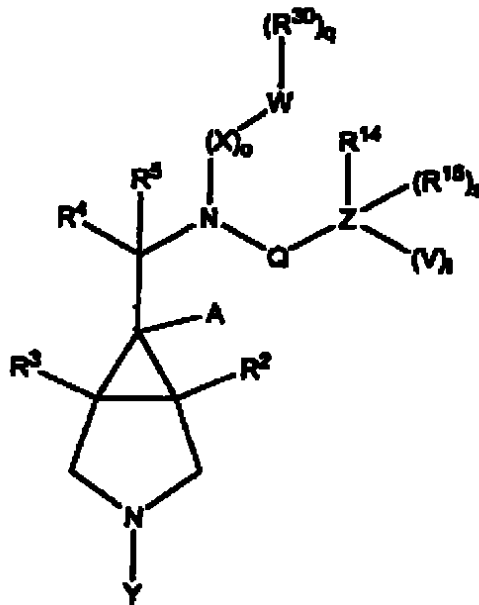
- del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-2,4-difluoro-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-benzamida,
 N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-
 5 nicotinamida,
 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 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,
 10 [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
 15 del ácido 5-oxo-pirrolidin-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-
 (2-metoxi-fenil)-acetamida,
 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,
 20 [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,
 N-[3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-2-
 25 pindin-3-il-acetamida,
 [3-(4-etil-bencil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida
 del ácido 5-bromo-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-o-
 tolil-acetamida,
 30 [4-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-3-Tfluoro-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)pindin-3-il]-[3-(4-*terc*-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-il-
 metil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-
 35 pindinil-5'-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoil)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(5-metil-2,5-diaza-biciclo-

140
41

- [2,2,1]hept-2-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(4-metil-piperazin-1-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-[etil-(2-metoxi-etil)amino]pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 5 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-[(1H-imidazol-2-ilmetil)metilamino]pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-oxo-piperazin-1-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 10 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-[(2-metoxi-etil)metilamino]pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 15 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-dietilamino-pirrolidin-1-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 (6-[1,3]bipirrolidinil-1'-il-pindin-3-il)-[3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 20 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-morfolin-4-il-azetidín-1-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico,
 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3,1-0]hex-6-ilmetil]-[6-(3-morfolin-4-il-pirrolidin-1-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico, y
 25 [3-(4-*terc*-butil-benzoi)-3-aza-biciclo[3 1 0]hex-6-ilmetil]-[6-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)pindin-3-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico

141
142**RESUMEN**

La presente invención se refiere a una serie de aminas bicíclicas[3 1 0], sustituidas, de la fórmula I



Fórmula I

5

en la que A, B, D, Q, V, W, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁴, R¹⁵, R³⁰ o, p, s, t y q son como se definen en la memoria descriptiva, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas de las mismas, y a su uso para mejorar la cognición y para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras psicosis en los mamíferos, incluyendo los seres humanos

10

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

FULLER, Grover F.Jr
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
United States of America

Date of mailing (day/month/year)
22 March 2006 (22.03.2006)

Applicant's or agent's file reference
16903

International application No.
PCT/U82004/034083

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
14 October 2004 (14 10 2004)

1 The following indications appeared on record concerning

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PFIZER PRODUCTS INC
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for all designated States except the US.

4. A copy of this notification has been sent to

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ others

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Authorized officer

SUAREZ Javier (Fax 338-71-30)

Telephone No. (41-22) 338 8068

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

FULLER, Grover F. Jr
Pfizer Inc
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
United States of AmericaDate of mailing (day/month/year)
08 March 2008 (08 03 2008)Applicant's or agent's file reference
16903International application No.
PCT/US2004/034083

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
14 October 2004 (14 10 2004)

1 The following indications appeared on record concerning

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

MCHARDY, Stan
626 Hill Farm Road
Coventry, RI 02816
United States of America
United States of America
(Applicant and inventor for all designated States)State of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

MCHARDY, Stan
626 Hill Farm Road
Coventry, RI 02816
United States of America
United States of America
(Applicant for US only and inventor for all
designated States)State of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The status of applicant has been changed.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ otherThe International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 28, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Authorized officer

Juniko TAKEUCHI (Fax 338 71 30)

Telephone No. (41-22) 338 8448

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

FULLER, Grover F.Jr
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07960
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

08 March 2006 (08 03 2006)

Applicant's or agent's file reference

16903

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2004/034083

International filing date (day/month/year)

14 October 2004 (14.10.2004)

1 The following indications appeared on record concerning

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

LOWE, John, A.
28 Coveseide Lane
Stonington
New London County, CT 06378
United States of America
(Applicant and inventor for all designated States)

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

LOWE, John, A.
28 Coveseide Lane
Stonington
New London County, CT 06378
United States of America
(Applicant for US only and inventor for all
designated States)

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary.

The status of applicant has been changed.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 28, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338 71 30

Authorized officer

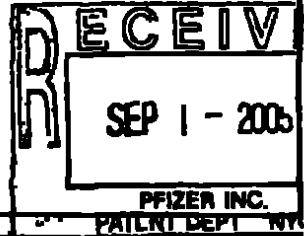
Juniko TAKEUCHI (Fax 338 71 30)

Telephone No. (41-22) 338 8448

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To

BERNSTEIN Peter, I
Scully Scott, Murphy & Presser
Garden City NY 11530
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
04 August 2005 (04.08.2005)Applicant's or agent's file reference
16903

IMPORTANT NOTICE

International application No
PCT/US2004/034083International filing date (day/month/year)
14 October 2004 (14.10.2004)Priority date (day/month/year)
14 October 2003 (14.10.2003)

Applicant

LOWE John A. et al

25733 A

The International Bureau transmits herewith the following document:

- ☐ copy of the international application as published by the International Bureau on under No WO
- ☒ copy of international application as republished by the International Bureau on 04 August 2005 (04.08.2005) under No WO 2005/037216
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15) (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document

The International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No +41 22 740 14 35

Facsimile No +41 22 338 71 30

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/037216 A3

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/5375,
C07D 413/12

(21) International Application Number
PCT/US2004/034083

(22) International Filing Date 14 October 2004 (14.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data
60/510,846 14 October 2003 (14.10.2003) US

(71) Applicants and

(72) Inventors LOWE, John, A [US/US], 28 Cove-side
Lane, Stonington, New London County CT 06378 (US).
MCHARDY, Stan [US/US] 525 Hill Farm Road, Coven-
try RI 02816 (US).

(74) Agent BERNSTEIN, Peter, I Scully Scott, Murphy &
Presser, Garden City NY 11530 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD

MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations

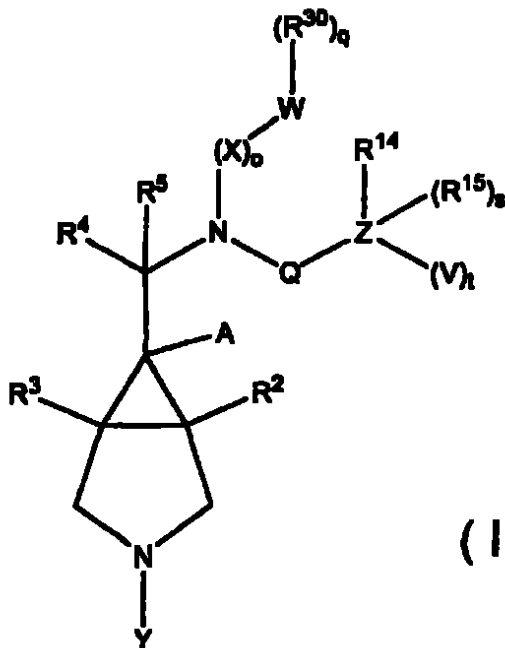
Published.

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report
4 August 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BICYCLIC [3.1.0] DERIVATIVES AS GLYCINE TRANSPORTER INHIBITORS



(1)

(57) Abstract The present invention relates to a series of substituted
bicyclic [3.1.0]amines of the Formula I wherein A, B, D, Q, V, W,
X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁴, R¹⁵, R³⁰, p, s, t and q are as defined in
the specification their pharmaceutically acceptable salts, pharmaceuti-
cal compositions thereof and their use for the enhancement of cognition
and the treatment of the positive and negative symptoms of schizophre-
nia and other psychoses in mammals, including humans.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/34083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) A61K 31/3375, C07D 413/12
US CL 544/106, 111, 143, 514/231.2, 235.2

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

US 544/106, 111, 143, 514/231.2, 235.2

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EAST, CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, T	COE et al (2005), In STN International, CAPLUS database, (Columbus, Ohio), Accession Number, 2005 371221	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 June 2005 (07.06.2005)

Date of mailing of the international search report

23 JUN 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Gulam M M Shameem, Ph.D.

Telephone No. (571) 272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/34083

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☐ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
- 2 ☒ Claims Nos. 2-20
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically
Please see continuation sheet
- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos..
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos..

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/34083

1x9
150.

Continuation of Box II Reason 2.

In these claims, the numerous variables (e.g. A, Q, V, W, X, Y, Z and R2, R3, R4 etc.) and their voluminous complex meanings and their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention, which is Example 1, encompassing claim 1.

15/149

**Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente ✓		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud ✓		()	()
Descripción de la invención ✓		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes X		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas ✓		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha


abril 5 de 2006

OLARTE RAISBECK

06152


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 08-033245-00000-0000 Fax: 2025-04-05 18:00:00
Dep. 2020 INICREACIONES
Tm 11 PATENTEYS Etn 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 148

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL:

14-05-2005

SOLICITUD DE:



☒

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II



**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (88)
(72)**

Nombre: JOHN A. LOWE y STAN MCHARDY

Dirección: 28 Coveside Lane, Stonington, New London County, Connecticut
06378, EUA Y 525 Hill Farm Road, Coventry, Rhode Island 02816, EUA

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE



PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2004/034083

Publicación Internacional No WO 2005/037216

Fecha Octubre 14, 2004

Fecha Abril 28, 2005



**Título (54) DERIVADOS BICICLICOS[3.1.0] COMO INHIBIDORES DEL
TRANSPORTADOR DE GLICINA**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/5375, C07D 413/12, A61P 25/18,

Prioridad

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

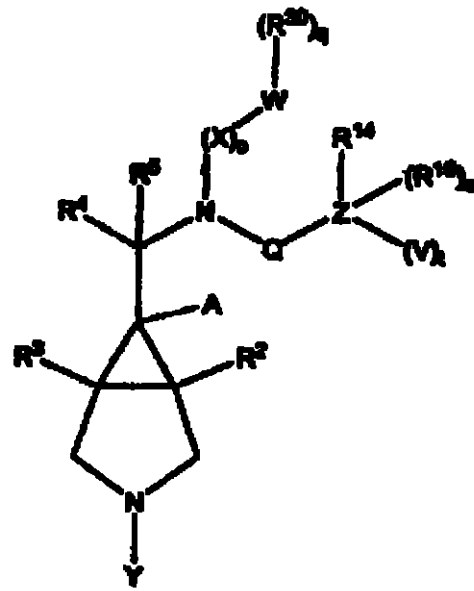
Octubre 14, 2003

(31) Número de Solicitud

60/510 846

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula I, en la que



Fórmula I

5

- Y es H o $(R^{100})_k-R^1-(R^6)_m$,
k es 0 o 1,
10 i es 0, 1, 2 o 3,
m es 1, 2 o 3,
n es 0, 1, 2, 3 o 4,
o es 0 o 1,
p es 0, 1, 2, o 3,
15 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,
20 v es 1, 2, o 3,
R¹⁰⁰ es -CH₂-, -CH-alkil (C₁-C₃)-, -C(=O)- o -SO₂-,
R¹ es -alkilo (C₁-C₆), -cicloalkilo (C₃-C₆), -heterocicloalkilo (4 a 7 miembros),
-(CH₂)_q(arilo C₆-C₁₀) o -heteroarilo (5 a 10 miembros), o -tetrahidro-heteroarilo (5 a 10 miembros),
25 cada R⁶ puede ser el mismo o diferente y se selecciona independientemente de H,

halo, -alquil (C_1-C_4)-B, alcoxi (C_1-C_7)-D, alquenoxi (C_2-C_4), alquil (C_1-C_6)-OH, -OH, CN, $-NO_2$, $-CR^7R^8R^9$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NHCOalquil(C_1-C_2)$, $NHSO_2alquil(C_1-C_2)$, $C(=O)OR^{22}$, $-R^{23}-C(=O)OR^{22}$, $-C(=O)NH_2$, fenil-E, fenoxi-F, morfolina, $-NR^{20}R^{21}$, arilo, heteroarilo, $-S-R^{24}$, y $-SO_2R^{25}$,

5 B y D son cada uno independientemente H, OH, fenilo, difenilo o trifluoro;

E y F son cada uno independientemente H, alquilo, o halo,

R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_4), -OH, -O-alquil (C_1-C_4), -CN, $-NR^{20}R^{21}$ y $-NHC(=O)alquil(C_1-C_2)$, donde dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con OH, OCH_3 , NH_2 , $NHC(=O)alquil(C_1-C_2)$, 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 $C=O$,

R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_6),

o R^{20} y R^{21} pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono donde uno a tres de

15 dichos átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados con O, N o S, para formar un anillo de heterocicloalquilo;

o R^{20} y R^{21} pueden estar conectados 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} , R^{23} y R^{24} son cada uno independientemente H, o alquilo (C_1-C_6),

20 R^{25} es alquilo (C_1-C_6),

R^{26} y R^{27} son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_2),

o R^{26} y R^{27} pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo de heterocicloalquilo,

R^2 y R^3 son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3),

25 R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3),

o R^4 y R^5 se pueden considerar juntos para formar un doble enlace con un oxígeno para formar ($C=O$), o R^4 y R^5 están conectados con 2 a 4 átomos de carbono para formar un anillo carbocíclico de 3-5 miembros,

A es H o alquil (C_1-C_2)-(R²⁸)_n,

30 R^{28} es independientemente alcoxi (C_1-C_2), -OH, $-NR^{12}R^{13}$ o $-NHC(=O)alquil(C_1-C_4)$,

R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_4), o

R^{12} y R^{13} pueden estar conectados por 4 a 7 átomos de carbono para formar un anillo de heterocicloalquilo,

X es un enlace, $-CH_2-(R^{29})_p$, $-C(=O)$ o $-SO_2$,

35 R^{29} es alquilo (C_1-C_2),

W es alquilo, -cicloalquilo (C_3-C_6), -heterocicloalquilo (3 a 7 miembros),

-heterocicloalquilo (3 a 7 miembros) con 1 o 2 grupos C=O, fenilo, o -heteroarilo (5 a 7 miembros) o heterocíclico,

R^{30} es -alquilo (C_1-C_4), -alcoxi (C_1-C_3), CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NR¹⁶R¹⁹, -NHC(=O)R¹⁸, -SCH₃ o -C(=O)CH₃,

5 R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente H o -alquilo (C_1-C_3),

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

R^{31} es independientemente H o -alquilo (C_1-C_3),

Z es -alquilo (C_1-C_3), -cicloalquilo (C_3-C_6), -heterocicloalquilo (4 a 8 miembros), fenilo o -heteroarilo (5 a 7 miembros) o heterocíclico,

10 R^{14} es F, Cl, Br, I, V, H, -NR¹⁶R¹⁷, -OR¹⁶, -C(=O)NR¹⁶R¹⁷, -(SO₂)NR¹⁶R¹⁷, o -NR³²-C=O-R³³,

R^{16} es -alquilo (C_1-C_3), -alcoxi (C_1-C_3), -F, -Br, -Cl, -I, -OH o -CN,

V es -cicloalquilo (C_3-C_6), -alquilo (C_1-C_6), heterocicloalquilo (5 a 7 miembros), heterocicloalquilo (5 a 7 miembros) sustituido con 1 o 2 grupos C=O o 1, 2, o 3 grupos alquilo

15 (C_1-C_3),

R^{18} y R^{17} son cada uno independientemente H, -alquil (C_1-C_3)-(R³⁴)_n, o cicloalquil (C_3-C_6)-(R³⁵)_n,

o R^{18} y R^{17} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos

20 adicionales independientemente seleccionados de N, S y O, y contiene C=O, donde dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), OH, alcoxi (C_1-C_4), NH₂, -NH(C=O)alquilo, -N(alquil (C_1-C_3))₂, -C(=O)CH₃, CONH₂, CO₂H, CH₂OH, CH₂Oalquil(C_2-C_4), y heterocicloalquilo (5 a 7 miembros),

25 R^{32} y R^{33} son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3),

o R^{32} y R^{33} se pueden considerar 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,

R^{34} y R^{35} son cada uno independientemente H, OH, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_2-C_4), NH₂,

30 NH(C=O)alquilo (C_1-C_3), o un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros,

o R^{34} y R^{35} se pueden considerar juntos para formar un puente que contiene 1-2 átomos de carbono,

o sus sales farmacéuticamente aceptables

35 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que la estereoquímica es como en la fórmula II

LSD
136

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

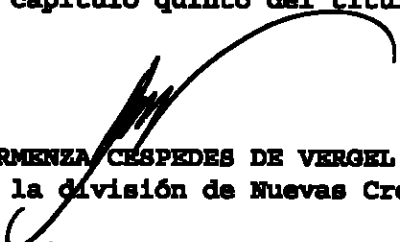
REFERENCIA	Radicación No	06 33245
	Solicitud internacional	US2004/034083
	Fecha inicio fase nacional	14/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	77735

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 may 2006
jramos