Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06 - 82834

TITULO: DERIVADOS DE AZABICICLO (3.1.0) HEXANO UTILES COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE ADOPAMINA D3

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/403 // A61P25/00
C07D403/12

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,Middlesex UB6 ONN

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, agosto 22 de 2006

P2006/000154

SS

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-063713--00000-0000
Fec: 2006-08-22 17:21:27 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve 372 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 445

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

23/09/06

(1) SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
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. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER LISTA ADJUNTA
Dirección: VER LISTA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/001940 Fecha Febrero 21, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/080382 Fecha Septiembre 1, 2005

(6) Título (54) DERIVADOS DE AZABICICLO(3.1.0)HEXANO UTILES COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE ADOPAMINA D3.

(7) Clasificación Internacional (51) C0D 403/12, A61K 31/403, A61P 25/00

(8) Prioridad SI [X] N [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Febrero 23, 2004	0403990.5
GB	Febrero 24, 2004	0404083.8
GB	Julio 30, 2004	0417120.3

(9) Comprobante de pago No. 06 -63.713 **Fecha** Agosto 22, 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] 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.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Copia simple ver expediente No. 06-047.825
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/001940

Luca ARISTA
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

Giorgio BONANOMI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy

Anna Maria CAPELLI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

Federica DAMIANI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

Romano DI FABIO
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

Gabriella GENTILE
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

Dieter Wolfgang HAMPRECHT
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Alemana

Fabrizio MICHELI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2

37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

Luca TARSI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

Giovanna TEDESCO
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

Silvia TERRENI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
37135 Verona
Italy
Nacionalidad: Italiana

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-082834- -00000-0000
Fec: 2006-08-22 17:21:27 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 445

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 63,713
FECHA : AGOSTO 22 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5Z202107	10/08/2006	3,382,000.00

***** 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	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   - Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O

DE PINNA
NOTARIES

Yo, el infrascrito JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debiday suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy ece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCRIVENER NOTARIES

DE PINNA
Telephone: +44 (0)20 7493 8020 Facsimile: +44 (0)20 7629 0295 DX No. 42611 Piccadilly 1

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / *Le présent acte public*

2. Has been signed by — James Kerr Milligan
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 14 August 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No — G229474

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: J. Garbrah

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

8

Power of Attorney

The undersigned,

Glaxo Group Limited

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to 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, appeals, 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.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** 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, apelaciones, 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: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City,Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080382 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/12, A61K 31/403, A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/EP2005/001940

(22) International Filing Date: 21 February 2005 (21.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0403990.5	23 February 2004 (23.02.2004)	GB
0404083.8	24 February 2004 (24.02.2004)	GB
0417120.3	30 July 2004 (30.07.2004)	GB

(71) Applicant (*for all designated States except US*): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ARISTA, Luca [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). BONANOMI, Giorgio [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). CAPELLI, Anna Maria [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). DAMIANI, Federica [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). DI FABIO, Romano [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). GENTILE, Gabriella [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). HAMPRECHT, Dieter [DE/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). MICHELI, Fabrizio [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). TARSI, Luca [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). TEDESCO, Giovanna [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). TERRENI, Silvia [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT).

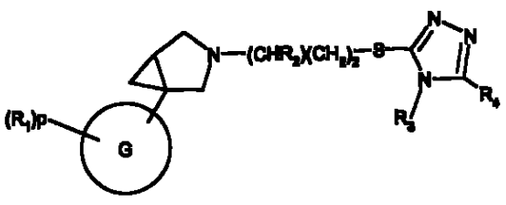
(74) Agent: GIDDINGS, Peter, John; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

[Continued on next page]

(54) Title: AZABICYCLO (3.1.0) HEXANE DERIVATIVES USEFUL AS MODULATORS OF DOPAMINE D3 RECEPTORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein G is selected from a group consisting of: phenyl, pyridyl, benzothiazolyl, indazolyl; p is an integer ranging from 0 to 5; R_1 is independently selected from a group consisting of: halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; or corresponds to a group R_5; R_2 is hydrogen or C_{1-4}alkyl; R_3 is C_{1-4}alkyl; R_4 is hydrogen, or a phenyl group, a heterocyclyl group, a 5- or 6-membered heteroaromatic group, or a 8- to 11-membered bicyclic group, any of which groups is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; R_5 is a moiety selected from the group consisting of: isoxazolyl, $-CH_2$-N-pyrrolyl, 1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, 2-pyrrolidinonyl, and such a group is optionally substituted by one or two substituents selected from: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule; and when R_1 corresponds to R_5, p is 1; processes for their preparation, intermediates used in these processes, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, as modulators of dopamine D_3 receptors, e.g. to treat drug dependency or as antipsychotic agents.

WO 2005/080382 A1

SR, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

— *with international search report*

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.

AZABICYCLO (3.1.0) HEXANE DERIVATIVES USEFUL AS MODULATORS OF DOPAMINE D3 RECEPTORS

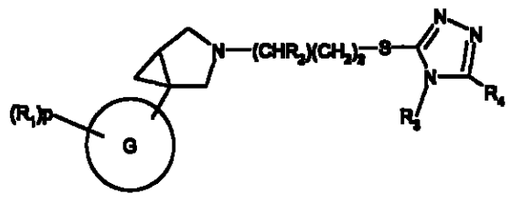
COMPOUNDS

The present invention relates to novel compounds, processes for their preparation, intermediates used in these processes, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, as modulators of dopamine D_3 receptors.

WO 2002/40471 (SmithKline Beecham) discloses certain benzazepine compounds having activity at the dopamine D_3 receptor.

A new class of compounds which have affinity for dopamine receptors, in particular the dopamine D_3 receptor has been found. These compounds have potential in the treatment of conditions wherein modulation, especially antagonism/inhibition, of the D_3 receptor is beneficial, e.g. to treat drug dependency or as antipsychotic agents.

The present invention provides a compound of formula (I) or a salt thereof:



(I)

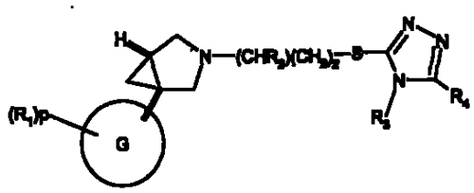
wherein

- G is selected from a group consisting of: phenyl, pyridyl, benzothiazolyl, indazolyl;
- p is an integer ranging from 0 to 5;
- R_1 is independently selected from a group consisting of: halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; or corresponds to a group R_6;
- R_2 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;
- R_3 is C_{1-4}alkyl;
- R_4 is hydrogen, or a phenyl group, a heterocyclyl group, a 5- or 6-membered heteroaromatic group, or a 8- to 11-membered bicyclic group, any of which groups is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl;
- R_5 is a moiety selected from the group consisting of: isoxazolyl, -CH_2-N-pyrrolyl, 1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, 2-pyrrolidinonyl, and such a group is optionally substituted by one or two substituents selected from: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl;

and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule; and when R_1 corresponds to R_6, p is 1.

Because of the presence of the fused cyclopropane compounds of formula (I) are believed to have a "*cis*" disposition of the substituents (both groups linked to the bicyclic ring system are on the same face of this bicyclic ring system).

In another embodiment of the present invention compounds of formula (I)' are provided which correspond to the compounds of formula (I) having "cis" disposition, represented by the bold highlight of the bonds

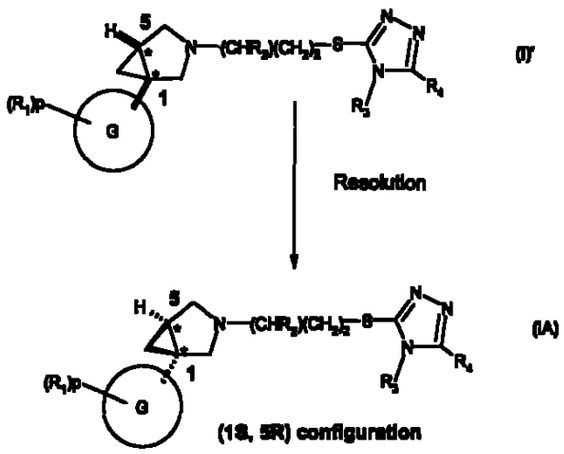


(I)'

wherein G, p, R_1, R_2, R_3, R_4, and R_5 are defined as above for compounds of formula (I).

It will be appreciated that compounds of formula (I)' possess at least two chiral centres, namely at position 1 and 5 in the 3-azabicyclo[3.1.0]hexane portion of the molecule. Because of the fixed *cis* disposition, the compounds may exist in two stereoisomers which are enantiomers with respect to the chiral centres in the cyclopropane. It will also be appreciated, in common with most biologically active molecules that the level of biological activity may vary between the individual stereoisomers of a given molecule. It is intended that the scope of the invention includes all individual stereoisomers (diastereoisomers and enantiomers) and all mixtures thereof, including but not limited to racemic mixtures, which demonstrate appropriate biological activity with reference to the procedures described herein.

In compounds of formula (I)' there are at least two chiral centres, which are located in the cyclopropane portion, as depicted below (the bold highlight of the bonds means the "cis" configuration):

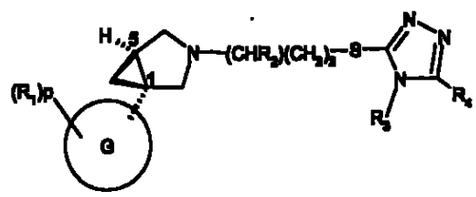


(I)'

(IA)

- when G is a 2-pyridyl derivative the configuration becomes (1R, 5R) due to different Cahn-Ingold-Prelog nomenclature priorities

In a further embodiment of the present invention compounds of formula (IA) are provided that correspond to stereochemical isomers of compounds of formula (I)', enriched in configuration (1S,5R) or (1R,5R)



(IA)

wherein G, p, R_1, R_2, R_3, R_4, and R_5 are defined as above for compounds of formula (I)' or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

It is intended in the context of the present invention that stereochemical isomers enriched in configuration (1S,5R) or (1R,5R) of formula (IA) correspond in one embodiment to at least 90% e.e. In another embodiment the isomers correspond to at least 95% e.e. In another embodiment the isomers correspond to at least 99% e.e.

In another embodiment of the present invention the stereochemical isomers enriched in configuration (1R,5S) are provided:

- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;

- (*1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (*1R,5S*)-1-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- 1-[5-[(1*R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone, Enantiomer 2;
- 2-Methyl-5-[(1*R,5S*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole, Enantiomer 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term "5- or 6-membered heteroaromatic group" refers to a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms, for example from 1 to 3 heteroatoms, selected from O, N and S. When the group contains 2-4 heteroatoms, one may be selected from O, N and S and the remaining heteroatoms may be N. Examples of 5 and 6-membered heteroaromatic groups include pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, furyl, thienyl, thiadiazolyl, pyridyl, triazolyl, triazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl.

The term "C_{1-4}alkyl" refers to an alkyl group having from one to four carbon atoms, in all isomeric forms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl. The term "*n*-C_{1-4}alkyl" refers to the unbranched alkyls as defined above.

The term "C_{1-4}alkoxy" refers to a straight chain or branched chain alkoxy (or "alkyloxy") group having from one to four carbon atoms, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy.

The term "halogen" and its abbreviation "halo" refer to fluorine (F), chlorine (Cl), bromine (Br) or iodine (I). Where the term "halo" is used before another group, it indicates that the group is substituted by one, two or three halogen atoms. For example, "haloC_{1-4}alkyl" refers to groups such as trifluoromethyl, bromoethyl, trifluoropropyl, and other groups derived from C_{1-4}alkyl groups as defined above; and the term "haloC_{1-4}alkoxy" refers to groups such as trifluoromethoxy, bromoethoxy, trifluoropropoxy, and other groups derived from C_{1-4}alkoxy groups as defined above.

The term "8- to 11-membered bicyclic group" refers to a bicyclic ring system containing a total of 8, 9, 10 or 11 carbon atoms, wherein 1, 2, 3 or 4 or 5 of the carbon atoms are optionally replaced by a heteroatom independently selected from O, S and N. The term includes bicyclic systems wherein both rings are aromatic, as well as bicyclic ring systems wherein one of the rings is partially or fully saturated. Examples of 8- to 11- membered bicyclic groups wherein both rings are aromatic include indenyl, naphthyl and azulenyl. Examples of 8- to 11-membered bicyclic groups having 1, 2, 3, 4 or 5 heteroatoms, in which both rings are aromatic, include: 6*H*-thieno[2,3-*b*]pyrrolyl, imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazolyl, imidazo[5,1-*b*][1,3]thiazolyl, [1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazolyl, indolyl,

isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl e.g. benzimidazol-2-yl, benzoxazolyl e.g. benzoxazol-2-yl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, naphthridinyl, quinolyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl and isoquinolyl. Examples of 8- to 11-membered bicyclic groups having 1, 2, 3 , 4 or 5 heteroatoms, in which one of the rings is partially or fully saturated includes dihydrobenzofuranyl, indanyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolyl, benzoxazinyl and benzoazepinyl.

The term "heterocyclyl" refers to a 5 or 6-membered monocyclic or 8 to 11-membered bicyclic group wherein 1, 2, 3, 4 or 5 of the carbon atoms are replaced by a heteroatom independently selected from O, S and N and which is partially or fully saturated. Examples of "heterocyclyl" which are fully saturated 5 or 6-membered monocyclic rings include pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, isothiazolyl, thiazolyl, tetrahydrofuranyl, dioxolanyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothienyl, dioxanyl, tetrahydro-2*H*-pyranyl and dithianyl. Examples of "heterocyclyl" groups which are partially saturated 5 or 6-membered monocyclic rings include oxazolinyl, isoxazolinyl, imidazolinyl, pyrazolinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl and 3,6-dihydro-2*H*-pyranyl. Examples of "heterocyclyl" groups which are fully saturated 8 to 11-membered bicyclic rings include decahydroquinolinyl, octahydro-2*H*-1,4-benzoxazinyl and octahydro-1*H*-cyclopenta-[*b*]pyridinyl. Examples of "heterocyclyl" groups which are partially saturated 8 to 11-membered bicyclic rings include 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl and 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepinyl.

Any of these groups may be attached to the rest of the molecule at any suitable position.

As used herein, the term "salt" refers to any salt of a compound according to the present invention prepared from an inorganic or organic acid or base, quaternary ammonium salts and internally formed salts. Physiologically acceptable salts are particularly suitable for medical applications because of their greater aqueous solubility relative to the parent compounds. Such salts must clearly have a physiologically acceptable anion or cation. Suitably physiologically acceptable salts of the compounds of the present invention include acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulfuric acids, and with organic acids, such as tartaric, acetic, trifluoroacetic, citric, malic, lactic, fumaric, benzoic, formic, propionic, glycolic, gluconic, maleic, succinic, camphorsulfuric, isothionic, mucic, gentisic, isonicotinic, saccharic, glucuronic, furoic, glutamic, ascorbic, anthranilic, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, pantothenic, stearic, sulfinilic, alginic, galacturonic and arylsulfonic, for example benzenesulfonic and p-toluenesulfonic, acids; base addition salts formed with alkali metals and alkaline earth metals and organic bases such as N,N-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumaine (N-methylglucamine), lysine and procaine; and internally formed salts. Salts having a non-physiologically acceptable anion or cation are within the scope of the invention as useful intermediates for the preparation of

physiologically acceptable salts and/or for use in non-therapeutic, for example, *in vitro*, situations.

In one embodiment, R_1 is halogen, cyano, acetyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy.

In one embodiment, R_2 is hydrogen. In another embodiment R_2 is C_{1-4} alkyl (e.g. methyl).

In one embodiment, R_5 is a group selected from: isoxazolyl, 2-pyrrolidinonyl, 1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl which is optionally substituted by one or two substituents selected from: halogen, cyano, C_{1-2}alkyl (e.g. methyl), haloC_{1-2}alkyl (e.g. trifluoromethyl), C_{1-2}alkoxy (e.g. methoxy), C_{1-3}alkanoyl (e.g. acetyl).

Suitably, R_1 is bromo, fluoro, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, chloro, methoxy, tert-butyl, trifluoromethyl.

Suitably, R_5 is isoxazolyl, 2-pyrrolidinonyl, $-CH_2$-N-pyrrolyl, 1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl, 2-thienyl, 2-pyridyl, 2-thiazolyl.

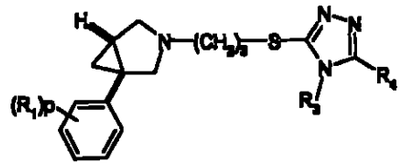
In one embodiment, p is 1 or 2.

In another embodiment p is 0.

In one embodiment, R_4 may be optionally substituted phenyl (e.g. phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluorophenyl), an optionally substituted bicyclic group such as quinolinyl (e.g. 2-methylquinoline, 8-fluoro-2-methylquinoline), an optionally substituted pyranyl (e.g. 4-tetrahydro-2*H*-pyranyl), an optionally substituted pyridinyl (e.g. 3-methyl-2-pyridinyl, 2-methyl-3-pyridinyl, 3-pyridinyl, 2-methyl-6-trifluoromethyl-3-pyridinyl), an optionally substituted pyrazolyl (e.g. 5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl 1,5-dimethyl-1H-pyrazoly-4-yl), an optionally substituted pyrimidyl (e.g. 5-pyrimidinyl), an optionally substituted pyridazinyl (e.g. 4-pyridazinyl), an optionally substituted pyrazinyl (e.g. 5-methyl-2-pyrazinyl), an optionally substituted furanyl (e.g. 3-methyl-2-furanyl, 2,5-dimethyl-3-furanyl), an optionally substituted thienyl (e.g. 5-chloro-2-thienyl), an optionally substituted oxazolyl (e.g. 4-methyl-1,3-oxazol-5-yl, 2-methyl-5-trifluoromethyl-1,3-oxazol-4-yl), an optionally substituted isoxazolyl (e.g. 3-methyl-5-isoxazolyl), an optionally substituted thiazolyl (e.g. 2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl), an optionally substituted triazolyl (e.g. 1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl).

In one embodiment, R_3 is methyl.

In one embodiment, a compound of formula (IB) or a salt thereof is provided, wherein R_1, p, R_5 and R_4 are as defined for formula (I):

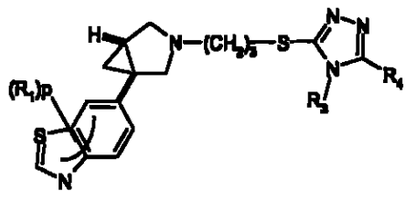


(IB)

In Formula (IB), in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6-membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule.

Examples of R_4 include an optionally substituted phenyl (e.g. phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluorophenyl), an optionally substituted bicyclic group such as quinolinyl (e.g. 2-methylquinoline, 8-fluoro-2-methylquinoline), an optionally substituted pyranyl (e.g. 4-tetrahydro-2*H*-pyranyl), an optionally substituted pyridinyl (e.g. 3-methyl-2-pyridinyl, 2-methyl-3-pyridinyl, 3-pyridinyl, 2-methyl-6-trifluoromethyl-3-pyridinyl), an optionally substituted pyrazolyl (e.g. 5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl 1,5-dimethyl-1H-pyrazoly-4-yl), an optionally substituted pyrimidyl (e.g. 5-pyrimidinyl), an optionally substituted pyridazinyl (e.g. 4-pyridazinyl), an optionally substituted pyrazinyl (e.g. 5-methyl-2-pyrazinyl), an optionally substituted furanyl (e.g. 3-methyl-2-furanyl, 2,5-dimethyl-3-furanyl), an optionally substituted thienyl (e.g. 5-chloro-2-thienyl), an optionally substituted oxazolyl (e.g. 4-methyl-1,3-oxazol-5-yl, 2-methyl-5-trifluoromethyl-1,3-oxazol-4-yl), an optionally substituted isoxazolyl (e.g. 3-methyl-5-isoxazolyl), an optionally substituted thiazolyl (e.g. 2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl), an optionally substituted triazolyl (e.g. 1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl).

In another embodiment, a compound of formula (IC) or a salt thereof is provided, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):

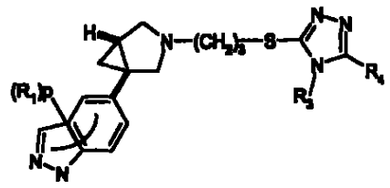


(IC)

In Formula (IC), in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6-membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho

position with respect to the linking bond to the rest of the molecule. Examples of R_4 include those defined previously for compounds (IB).

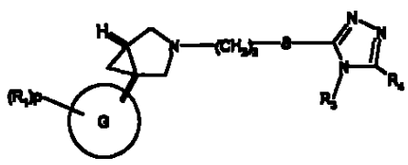
In another embodiment, a compound of formula (ID) or a salt thereof is provided, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):



(ID)

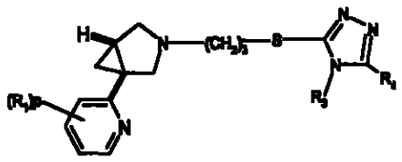
In Formula (ID), in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6-membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule.
Examples of R_4 include those defined previously for compounds (IB).

In another embodiment, a compound of formula (IE) or a salt thereof is provided, wherein G is 2-pyridyl or 3-pyridyl and R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):

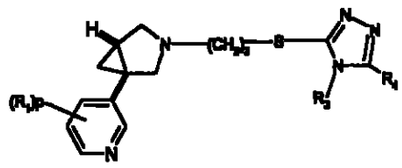


(IE)

In Formula (IE), in one embodiment, G corresponds to 2-pyridyl (Compounds (IE_1)) and in another embodiment to 3-pyridyl (Compounds (IE_2)), as illustrated below:



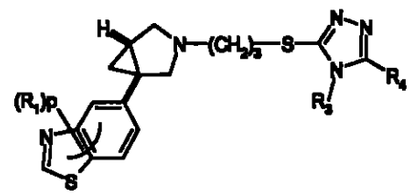
(IE$_1$)



(IE$_2$)

In Formulae (IE), (IE$_1$) and (IE$_2$), in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6- membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule. Examples of R_4 include those defined previously for compounds (IB).

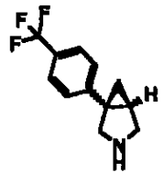
In another embodiment, a compound of formula (IF) or a salt thereof is provided, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):



(IF)

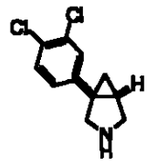
In Formula (IF), in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6-membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule.
Examples of R_4 include those defined previously for compounds (IB).

The strategy for determining the absolute configuration of the compounds of the present invention comprised as a first step the preparation of the chiral intermediate, (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane,



(preparation 18), by using (S)-(+) acetyl mandelic acid as resolving agent.

In the literature the absolute configuration of a series of compounds similar to this chiral intermediate is known, see J. Med Chem 1981, 24(5), 481-90. For some compounds disclosed in the reference the absolute configuration was proved by single crystal X-ray analysis.



Among them, 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was disclosed.
The absolute configuration of the optical isomers of the compounds of the present invention was assigned using comparative VCD (vibrational circular dichroism) and OR (optical rotation) analyses.
The configuration of (1S,5R)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was assigned by comparing its experimental VCD spectrum and observed specific rotation to ab initio derived calculated data for (1*S*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (see Preparation 48) as the reference sample.

The assignment of the absolute configuration of the title compound was confirmed by a single crystal X-ray structure obtained from a crystal of (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, (*S*)-(+)-mandelic acid salt. Both the analysis based on the known configuration of the (S)-(+)-mandelic acid and on the basis of anomalous dispersion effects confirmed the assignment of the title compound as being (1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

For those compounds which were subjected to detailed analysis (VCD; OR included in the experimental details) a common trend was recognised between absolute configuration of the 3-azabicyclo[3.1.0]hexane moiety and measured binding activity at the dopamine D3 receptor for each pair of enantiomers. For the remainder of the compounds of the present invention, where stereoisomers were evaluated separately, absolute configuration was assigned based on a reasonable assumption by a skilled person in the art, i.e. absolute configuration was then assigned based on measured binding activity at the dopamine D3 receptor for both enantiomers and comparison with the data of those compounds which were subjected to detailed analysis.

21 24

Chiral molecules exhibit vibrational circular dichroism (VCD). Vibrational circular dichroism (VCD) is the differential interaction of a chiral molecule with left and right circularly polarized infrared radiation during vibrational excitation.

The VCD spectrum of a chiral molecule is dependent on its three-dimensional structure. Most importantly, the VCD spectrum of a chiral molecule is a sensitive function of its absolute configuration and, in the case of flexible molecules, of its conformation. In principle, therefore, VCD permits the determination of the structure of a chiral molecule. VCD spectra were first measured in the 1970s. Subsequently, VCD instrumentation has developed enormously in spectral range and in sensitivity. Currently, VCD spectra of liquids and solutions can be measured over the majority of the fundamental infrared (IR) spectral range ($\nu \geq 650$ cm−1) with high sensitivity at acceptable resolution (1–5 cm−1) using both dispersive and Fourier Transform (FT) VCD instrumentation. Very recently, commercial FT VCD instrumentation has become available, greatly enhancing the accessibility of VCD spectra.

The use of VCD as a reliable method for the determination of absolute configuration of chiral molecules is now well established (see for example Shah RD, et al., Curr Opin Drug Disc Dev 2001;4:764–774; Freedman TB, et al., Helv Chim Acta 2002; 85:1160–1165; Dyatkin AB, et al. Chirality 2002;14:215–219; Solladie'-Cavallo A, Balaz Met al., Tetrahedron Assym 2001;12:2605–2611; Nafie LA, et al. Circular dichroism, principles and applications, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2000. p 97–131; Nafie LA, et al. in: Yan B, Gremlish H-U, editors. Infrared and Raman spectroscopy of biological materials. New York: Marcel Dekker; 2001. p 15–54; Polavarapu PL, et al., J Anal Chem 2000;388:727–734; Stephens PJ, et al., Chirality 2000;12:172–179; Solladie' -Cavallo A, et al., Eur J Org Chem 2002: 1788–1796).

The method entails comparison of observed IR and VCD spectra with calculations of the spectra for a specific configuration and provides information both on the absolute configuration and on the solution conformation.

Given an experimental spectrum of a chiral molecule whose absolute configuration and/or conformation are unknown and to be determined, the general procedure is as follows: 1) all possible structures are defined; 2) the spectra of these structures are predicted; and 3) predicted spectra are compared to the experimental spectrum. The correct structure will give a spectrum in agreement with experiment; incorrect structures will give spectra in disagreement with experiment.

VCD spectra are always measured simultaneously with vibrational unpolarized absorption spectra ("infrared (IR) spectra") and the two vibrational spectra together provide more information than does the VCD spectrum alone. In addition, vibrational unpolarized absorption spectra are automatically predicted simultaneously with VCD spectra.

For ab initio assignments, VCD and unpolarized IR spectra were calculated using the Gaussian 98 software package.

When chiral organic molecules are synthesized (or, if natural products, isolated) their optical rotations are routinely measured at one frequency or at a small number of discrete frequencies in the visible–near ultraviolet spectral region. Most commonly, the specific rotation at one frequency, that of the sodium D line, $[\alpha]_D$, is measured. The frequencies used lie below the threshold for electronic absorption, i.e., they are in the "transparent" spectral region. Optical rotation is a reflection of the enantiomeric excess (ee) of the sample and of the absolute configuration (AC) of the predominant enantiomer.

When the optical rotation at a given frequency for 100% ee is available, the measured optical rotation at the same frequency enables the sample ee to be determined.
The determination of ee is the predominant application of discrete frequency, transparent spectral region optical rotations. In principle, the AC of the predominant enantiomer, if unknown, can also be determined. However, the determination of AC from optical rotation requires an algorithm which reliably predicts the optical rotations of molecules of known AC and a number of methodologies have been proposed for predicting discrete frequency, transparent spectral region optical rotations (Eliel EL, Wilen SH. Stereochemistry of organic compounds. New York: John Wiley & Sons; 1994. Chapter 13).

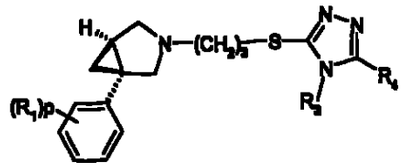
Very recently, developments in ab initio Density Functional Theory (DFT) have radically improved the accuracy of optical rotation calculation. As a result, for the first time it has become possible to routinely obtain ACs from optical rotations.

For ab initio OR assignments, the Dalton Quantum Chemistry Program was used.

Further embodiments of the present invention are compounds of formula (IB)', (IC)', (ID)', and (IF)' which, respectively, correspond to the stereochemical isomers of compounds of formula (IB), (IC), (ID) and (IF) as defined above enriched in configuration (1S, 5R).

Compounds of formula (IE)' correspond to the stereochemical isomers of compounds of formula (IE) as above defined, enriched in configuration (1R, 5R) or (1R, 5S) depending on the presence of a 2-pyridine ring.

In one embodiment, a stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (IB)' or a salt thereof is provided, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):

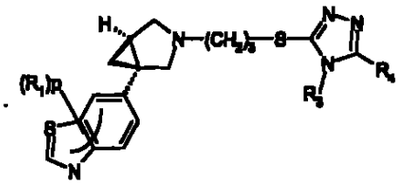


(IB)'

In Formula (IB)', in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6- membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule.

Examples of R_4 include optionally substituted phenyl (e.g. phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluorophenyl), an optionally substituted bicyclic group such as quinolinyl (e.g. 2-methylquinoline, 8-fluoro-2-methylquinoline), an optionally substituted pyranyl (e.g. 4-tetrahydro-2*H*-pyranyl), an optionally substituted pyridinyl (e.g. 3-methyl-2-pyridinyl, 2-methyl-3-pyridinyl, 3-pyridinyl, 2-methyl-6-trifluoromethyl-3-pyridinyl), an optionally substituted pyrazolyl (e.g. 5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl 1,5-dimethyl-1H-pyrazoly-4-yl), an optionally substituted pyrimidyl (e.g. 5-pyrimidinyl), an optionally substituted pyridazinyl (e.g. 4-pyridazinyl), an optionally substituted pyrazinyl (e.g. 5-methyl-2-pyrazinyl), an optionally substituted furanyl (e.g. 3-methyl-2-furanyl, 2,5-dimethyl-3-furanyl), an optionally substituted thienyl (e.g. 5-chloro-2-thienyl), an optionally substituted oxazolyl (e.g. 4-methyl-1,3-oxazol-5-yl, 2-methyl-5-trifluoromethyl-1,3-oxazol-4-yl), an optionally substituted isoxazolyl (e.g. 3-methyl-5-isoxazolyl), an optionally substituted thiazolyl (e.g. 2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl), an optionally substituted triazolyl (e.g. 1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl).

In another embodiment, a stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (IC)' or a salt thereof is provided, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):

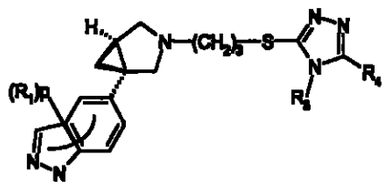


(IC)'

In Formula (IC), in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6-membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy,

C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule. Examples of R_4 include those defined previously for compounds (IB)'.

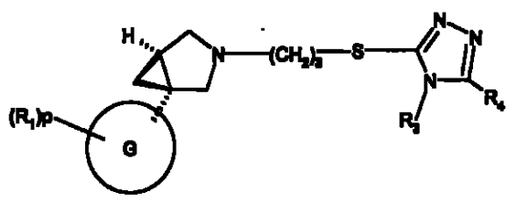
In another embodiment, a stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (ID)' or a salt thereof is provided, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):



(ID)'

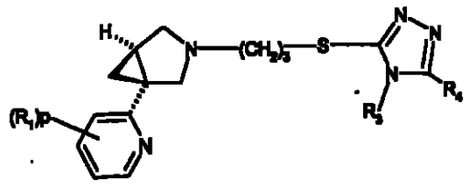
In Formula (ID)', in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6- membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule. Examples of R_4 include those defined previously for compounds (IB)'.

In another embodiment, a stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration or (1R,5R) configuration of formula (IE)' or a salt thereof is provided, wherein G is 2-pyridyl or 3-pyridyl and R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):

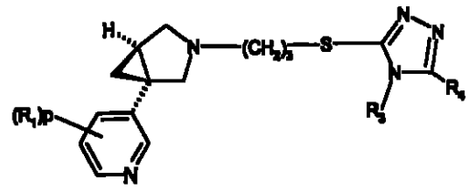


(IE)'

In Formula (IE)', in one embodiment, G corresponds to 2-pyridyl (Compounds (IE_1)') and in another embodiment to 3-pyridyl (Compounds (IE_2)'), as illustrated below:



$(IE_1)'$ (1R,5R)

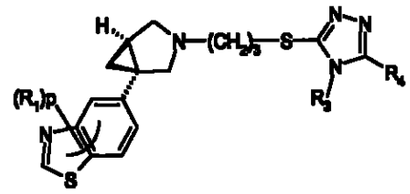


$(IE_2)'$ (1S,5R)

The configuration will then change depending on the type of pyridine ring, as mentioned above.

In Formulae (IE)', $(IE_1)'$ and $(IE_2)'$, in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6- membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule. Examples of R_4 include those defined previously for compounds (IB)'.

In another embodiment, a stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (IF)' or a salt thereof is provided, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined for formula (I):



(IF)'

In Formula (IF)', in one embodiment, R_3 is methyl. R_4 may be phenyl, heterocyclyl, 5- or 6-membered heteroaromatic group or a 9- to 11-membered bicyclic group, any of which is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, fluoroC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule. Examples of R_4 include those defined previously for compounds (IB)'.

Certain of the compounds of the invention may form acid addition salts with one or more equivalents of the acid. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms.

Pharmaceutical acceptable salts may also be prepared from other salts, including other pharmaceutically acceptable salts, of the compound of formula (I) using conventional methods.

Those skilled in the art of organic chemistry will appreciate that many organic compounds can form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These complexes are known as "solvates". For example, a complex with water is known as a "hydrate". Solvates of the compound of the invention are within the scope of the invention. The compounds of formula (I) may readily be isolated in association with solvent molecules by crystallisation or evaporation of an appropriate solvent to give the corresponding solvates.

In addition, prodrugs are also included within the context of this invention. As used herein, the term "prodrug" means a compound which is converted within the body, e.g. by hydrolysis in the blood, into its active form that has medical effects. Pharmaceutically acceptable prodrugs are described in T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, and in D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, each of which are incorporated herein by reference.

Prodrugs are any covalently bonded carriers that release a compound of structure (I) in vivo when such prodrug is administered to a patient. Prodrugs are generally prepared by modifying functional groups in a way such that the modification is cleaved, either by routine manipulation or in vivo, yielding the parent compound. Prodrugs include, for example, compounds of this invention wherein hydroxy, amine or sulfhydryl groups are bonded to any group that, when administered to a patient, cleaves to form the hydroxy, amine or sulfhydryl groups. Thus, representative examples of prodrugs include (but are not limited to) acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol, sulfhydryl and amine functional groups of the compounds of structure (I). Further, in the case of a carboxylic acid (-COOH), esters may be employed, such as methyl esters, ethyl esters, and the like. Esters may be active in their own right and /or be hydrolysable under *in vivo* conditions in the human body. Suitable pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester groups include those which break down readily in the human body to leave the parent acid or its salt.

Furthermore, some of the crystalline forms of the compounds of structure (I) may exist as polymorphs, which are included in the present invention.

Those skilled in the art will appreciate that in the preparation of the compound of the invention or a solvate thereof it may be necessary and/or desirable to protect one or more sensitive groups in the molecule to prevent undesirable side reactions. Suitable protecting groups for use according to the present invention are well known to those skilled in the art and may be used in a conventional manner. See, for example, "Protective groups in organic synthesis" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) or "Protecting Groups" by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Examples of suitable amino protecting groups include acyl type protecting groups (e.g. formyl, trifluoroacetyl, acetyl), aromatic urethane type protecting groups (e.g. benzyloxycarbonyl (Cbz) and substituted Cbz), aliphatic urethane protecting groups (e.g. 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), t-butyloxycarbonyl (Boc), isopropyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl) and alkyl type protecting groups (e.g. benzyl, trityl, chlorotrityl). Examples of suitable oxygen protecting groups may include for example alky silyl groups, such as trimethylsilyl or tert-butyldimethylsilyl; alkyl ethers such as tetrahydropyranyl or tert-butyl; or esters such as acetate

When a specific enantiomer of a compound of general formula (I) is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric mixture of a compound of formula (I) using conventional methods. Thus the required enantiomer may be obtained from the racemic compound of formula (I) by use of chiral HPLC procedure.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in formula (I) and following, 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 invention and pharmaceutically acceptable salts thereof include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulphur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I and ^{125}I.

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H, ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{18}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ^{125}I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula I and following of this

Invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

Certain groups/substituents included in the present invention may be present as isomers. The present invention includes within its scope all such isomers, including racemates, enantiomers, tautomers and mixtures thereof. Certain of the substituted heteroaromatic groups included in compounds of formula (I) may exist in one or more tautomeric forms. The present invention includes within its scope all such tautomeric forms, including mixtures.

In one embodiment of the present invention compounds are provided e a molecular weight of 800 or less. In another embodiment compounds are provided having a molecular weight of 600 or less. Generally, and without being limited thereto, such compounds may have higher oral bioavailability, and sometimes higher solubility and/or brain penetrancy. Molecular weight here refers to that of the unsolvated free base compound, excluding any molecular weight contributed by addition salts, solvent (e.g. water) molecules, prodrug molecular parts cleaved off *in vivo*, etc.

In general, the compounds or salts of the invention should be interpreted as excluding those compounds (if any) which are so chemically unstable, either per se or in water, that they are clearly unsuitable for pharmaceutical use through all administration routes, whether oral, parenteral or otherwise. Such compounds are known to the skilled chemist. Prodrugs or compounds which are stable *ex vivo* and which are convertable in the mammalian (e.g. human) body to the inventive compounds are however included.

Example compounds of the present invention include:

- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}-thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 2-Methyl-5-[4-methyl-5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;
- 2-Methyl-5-[4-methyl-5-({3-[(*1S,5R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline, Enantiomer 2;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;

29

- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenol;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-methyl-3-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane; (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-[5-[(*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-[5-[(*1S,5R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

30

- (*1S,5R*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-1-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-1-(3-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(3-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane,
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(3,4-difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1
- (*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-thio}propyl)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

31

- (*1S,5R*)-3-(1-Methyl-3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(1-Methyl-3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Diastereoisomer 1;
- (*1S,5R*)-3-(1-Methyl-3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Diastereoisomer 2;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(3-methyl-2-furanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 2-Methyl-8-[4-methyl-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;
- 8-Fluoro-2-methyl-5-[4-methyl-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;
- 2-Methyl-5-[4-methyl-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;

- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-{4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone;
- 5-{5-[(3-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}-2-methylquinoline;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-methyl-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-{2-(Methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-{2-(Methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-{2-(Methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-{2-Hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl}ethanone;
- 1-{2-Hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-{2-Hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone;
- 1-[5-[(*1S,5R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone Enantiomer 1;
- 2-Methyl-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;

- 2-Methyl-5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole, Enantiomer 1;
- 2-Methyl-6-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- 1-Methyl-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1*H*-indazole;
- 1-Methyl-5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1*H*-indazole, Enantiomer 1;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-furanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-5-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(2,5-dimethyl-3-furanyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

34

- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-{-[5-(5-chloro-2-thienyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-ethyl-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
- 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole;
- 3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R*)-1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- 3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pyrrol-1-ylmethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-{3-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-[3-({4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-(3-[[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-(3-[3-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;

- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Methyloxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(4-Chloro-2-fluorophenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo [3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 1-(2-Chloro-4-methylphenyl)-3-(2-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Chloro-4-(methyloxy)phenyl]-3-(2-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(5-methyl-2-thienyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Example compounds of the present invention include the following, which are obtainable by the processes of the present invention:

- 4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile;
- 4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenol;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-[4-(5-methyl-3-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

- (1*S*,5*R*)-1-[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-thio}propyl)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-(3-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-[4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-[4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-{4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone;
- 5-{5-[(3-{(1*S*,5*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}-2-methylquinoline;
- 1-(2-(Methyloxy)-5-{(*1S,5R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}phenyl)ethanone;
- 1-[5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-[2-(Methyloxy)-5-{(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-[2-(Methyloxy)-5-{(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-(2-Hydroxy-5-{(*1S,5R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}phenyl)ethanone;
- 1-{5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl}ethanone;
- 1-[2-Hydroxy-5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[2-Hydroxy-5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 2-Methyl-6-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1;2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-furanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-5-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(2,5-dimethyl-3-furanyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-{[5-(5-chloro-2-thienyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-ethyl-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole;
- 3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R*)-1-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pyrrol-1-ylmethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

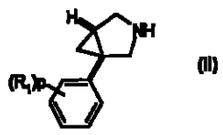
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-[3-({4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-2-Methyl-5-[3-(3-{[4-methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R)-2-Methyl-5-[3-(3-{[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R)-2-Methyl-5-(3-[3-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R)-5-[3-(3-{[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}-1,3-benzothiazole;
- (1*S*,5*R*)-1-[4-(4-Chloro-2-fluorophenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo [3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-(2-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-(2-Chloro-4-methylphenyl)-3-(2-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-Chloro-4-(methyloxy)phenyl]-3-(2-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[4-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(5-methyl-2-thienyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane and pharmaceutically acceptable salts thereof.

39

The present invention also provides a process for preparing a compound of formula (I) or a salt thereof as defined above.

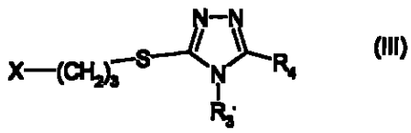
The process of the present invention for preparing compounds of formula (I) in which G is a phenyl derivative, comprises the steps of:

(a) reacting a compound of formula (II):



(II)

wherein R_1 and p are as defined for formula (I), with a compound of formula (III):

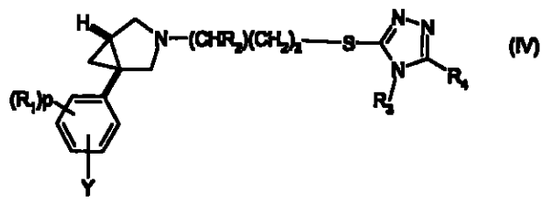


(III)

wherein R_2, R_3 and R_4 are as defined for formula (I) and X is a leaving group,

or

(b) for a compound of formula (I) wherein p is 1 or 2, reacting a compound of formula (IV):



(IV)

wherein R_1, R_2, R_3, and R_4 are as defined for formula (I) , p is 0 or 1 and Y is halogen, a perfluoroalkylsulfonyloxy group (e.g. trifluoromethylsulfonyloxy), or Y is a group M selected from a boron derivative (e.g. a boronic acid function $B(OH)_2$) or a metal function such as trialkylstannyl (e.g. $SnBu_3$), zinc halide or magnesium halide; with a compound R1-Y1, wherein Y1 is halogen when Y is a group M; or when Y is halogen or a perfluoroalkylsulfonyloxy group Y1 is a group M as defined above or hydrogen that can be activated by a suitable base (e.g. Cs_2CO_3) in the presence of a suitable transition metal (e.g. Pd); "leaving group" is as understood by a skilled chemist, i.e. a group which can be displaced by a nucleophile in e.g. a S_N2, S_N1 or S_NAr type reaction;

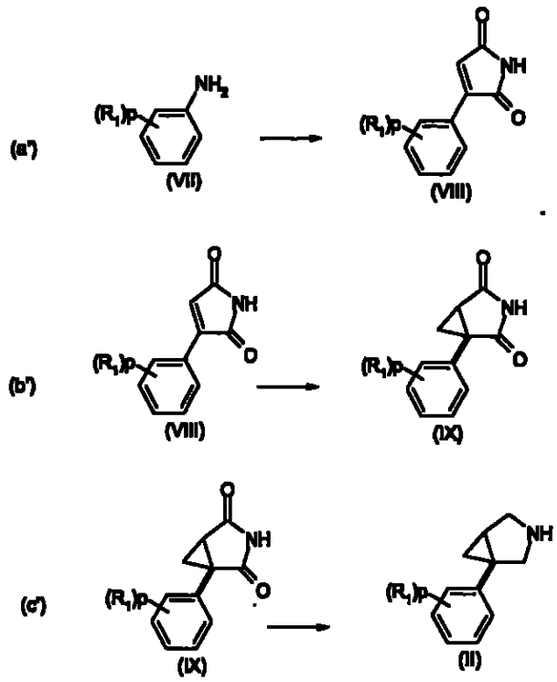
and thereafter optionally for process (a) or process (b):
(I) removing any protecting group(s); and/or
(II) forming a salt; and/or
(iii) converting a compound of formula (I) or a salt thereof to another compound of formula (I) or a salt thereof.

Process (a) may be performed using conventional methods for the formation of a tertiary amine. The leaving group X can be halogen such as chlorine. Alternatively X can be a sulfonyloxy group such C_{1-4}alkylsulfonyloxy (e.g. methanesulfonyloxy), C_{1-4}alkylsulfonyloxy or haloC_{1-4}alkylsulfonyloxy (e.g. trifluoromethanesulfonyloxy); or arylsulfonyloxy wherein aryl is optionally substituted phenyl, an optionally substituted 5- or 6- membered heteroaromatic group, or an optionally substituted bicyclic group, for example optionally substituted phenyl, wherein in each case the optional substituents are one or more C_{1-2}alkyl groups; e.g. *para*-toluenesulfonyloxy. When X is a halogen the reaction may be carried out using a base such as potassium carbonate in the presence of a source of iodide such as sodium iodide in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide at a suitable temperature, e.g. 60 °C.

Compounds of formula (II) may be prepared by methods well known in the art (e.g. *J. Med. Chem.* 1981, 24, 481-490). For typical conditions see Preparations 1-6 and 15-18 hereinafter. Interconversion of groups R_1 may be effected by methodology well known in the art (e.g. demethylation of a methoxy group resulting in a hydroxy group using a suitable Lewis acidic reagent such as boron tribromide in an inert solvent such as dichloromethane). Preparations 7-11 hereinafter give additional examples of such interconversions in the presence of a suitable protecting group for the secondary amine, such as *N*-trifluoroacetyl.

Reaction of a compound of formula (IV) with R1-Y1 according to process (b) may be effected in the presence of a transition metal e.g., palladium catalyst such as *bis*-triphenylphosphinepalladium dichloride, *tetrakis*-triphenylphosphinepalladium (0) or the complex formed *in situ* from tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene. When M is a boronic acid function such as $B(OH)_2$ the reaction may be carried out under basic conditions, for example using aqueous sodium carbonate in a suitable solvent such as dioxane. When M is trialkylstannyl the reaction may be carried out in an inert solvent, such as xylene or dioxane optionally in the presence of LiCl. When M is a zinc or magnesium halide the reaction may be effected in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran. When M is hydrogen that can be activated by a suitable base (e.g. Cs_2CO_3) in the presence of a suitable transition metal (e.g. Pd) the reaction may be carried out in an inert solvent such as dioxane in the presence of a suitable base such as Cs_2CO_3. The substituent Y may be halogen such as bromine, or a sulfonyloxy group such as trifluoromethylsulfonyloxy; and Y1 is may be a group M, such as hydrogen that can be activated by a suitable base (e.g. Cs_2CO_3) in the presence of a suitable transition metal (e.g. Pd).

In one aspect of the present invention there is provided a synthetic process for the preparation of compounds of formula (II). The process may be conveniently performed also for preparing compounds of formula (IIa), in which the phenyl moiety is replaced by pyridine, useful for preparing compounds of formula (IE). This process comprises the following steps:



wherein:

step(a') means diazotation of an aniline (VII) followed by reaction with maleimide to give 3-arylmaleimide (VIII);

step (b') means cycloropanation of (VIII) to provide bicyclic imide (IX);

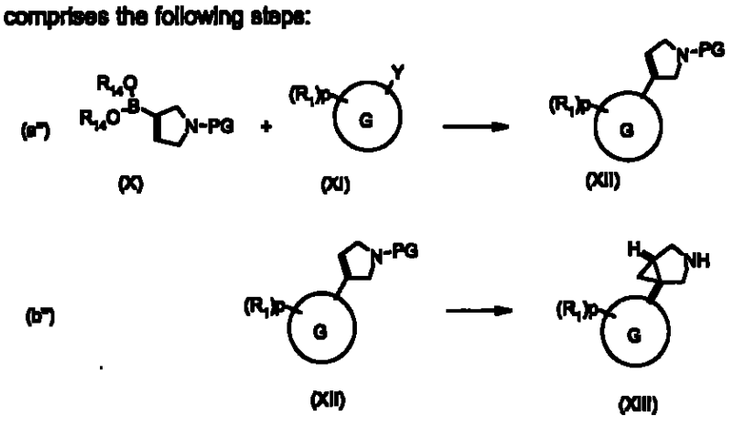
step (c') means reduction of imide (IX) to give compounds of formula (II).

Step (a') may be effected using conventional methods for the Meerwein reaction (*e.g. J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2313 describes the formation of arylmaleimides using this approach). Alternatively, in many cases this step is suitably performed applying a procedure where to a mixture of maleimide, an apropriate copper (II) salt such as anhydrous $CuCl_2$, and a suitable organonitrite, such as *tert*-butyl nitrite, in a compatible solvent, such as acetonitrile, is slowly added a solution of a compound of formula (VII). This is followed by allowing time to react as appropriate and a suitabe workup. Preparation 37 exemplifies this process.

Step (b') consists of slow addition of a solution of purified compound of formula (VIII), or mixtures containing a compound of formula (VIII), dissolved in a suitable solvent such as dimethylsulfoxide, to a solution of trimethylsulfoxonium iodide in a suitable solvent such as dimethylsulfoxide and a suitable base, such as sodium hydride. This is followed by allowing time to react as appropriate and a suitabe workup. Preparation 37 exemplifies this process.

Step (c') can be performed using a suitable reducing agent in a compatible solvent, such as borane in tetrahydrofuran or Red-Al® in toluene at an appropriate temperature, such as for example 65 °C in the case of borane as the reducing agent. This is followed by a suitabe workup. Preparation 38 exemplifies this process.

In another aspect of the present invention an alternative synthetic process for the preparation of compounds of formula (II), or generally of formula (XIII), is provided. This process comprises the following steps:



wherein:

R_1, p and G are as defined for formula (I), $R_{14}O$ is a suitable alkoxy group, PG is an appropriate protecting group and Y may be halogen such as bromine, or a sulfonyloxy group such as trifluoromethylsulfonyloxy and comprising the following steps:

step (a") means coupling reaction of a (2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)boronate (X) with the aromatic halogen or sulfonyloxy derivative (XI);

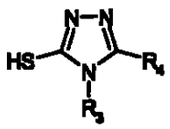
step (b") means cycloropanation of (XII) followed by, if appropriate, deprotection to provide bicyclic amine (XIII).

Step (a") may be effected using conventional methods for the Suzuki coupling, e.g. using tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) as the source of catalytic palladium(0) in the presence of cesium fluoride in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran at a suitable temperature. $(R_{14}O)_2B$ may suitably be 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl and PG benzyl, representing a compound of structure (X) as reported in *Synlett* 2002, *5*, 829-831. Preparation 50 exemplifies this process.

Step (b") consists of a cyclopropanation reaction effected for example using the reagent generated from trimethylsulfoxonium iodide and a suitable base such as sodium hydride, in a compatible solvent, for example dimethylsulfoxide. Preparation 52 exemplifies this process. This is followed by a deprotection reaction as exemplified in Preparation 54.

A compound of formula (III) may itself be prepared by reacting a compound of formula (V):



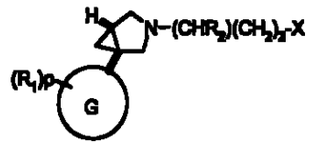
(V)

wherein R_3 and R_4 are as hereinbefore defined; with a compound of formula (VI):

$$L(CHR_2)(CH_2)_2X \quad (VI)$$

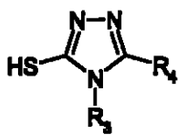
wherein X is defined as for formula (I) and L is a leaving group, e.g., a bromine atom. For typical reaction conditions, see Preparation 13 hereinafter.

Compounds of formula (I) where R_1, R_2, R_3, R_4, G and p are as above defined may be prepared by reacting a compound of formula (XIV):



(XIV)

wherein R_1, R_2, G and p are as defined for formula (I) and X is a leaving group, with a compound of formula (V):



(V)

wherein R_3 and R_4 are as hereinbefore defined. For typical reaction conditions when X is chlorine see Example 35 or alternatively Examples 41-52.

A compound of formula (XIV) wherein R_1, G and p are as defined for formula (I), X is a leaving group and R_2 is H (hydrogen) can be prepared by alkylation of a compound of formula (XIII) in the presence of a suitable base such as a tertiary amine, for example

diisopropylethylamine, with a propyl derivative carrying two leaving groups of preferrably differential reactivity in positions 1 and 3, for example 1-bromo-3-chloropropane. Typical reaction conditions for this transformation are given in Preparation 40.

A compound of formula (XIV) wherein R_1, G and p are as defined for formula (I), X is a leaving group and R_2 is C_{1-4}alkyl can be prepared by the reaction between a beta-hydroxy ketone, for example 4-hydroxy-2-butanone if R_2 is methyl, with a compound of formula (XIII) in the presence of a suitable borohydride source such as $NaBH(OAc)_3$, followed by conversion of the hydroxyl group into a leaving group by methods known to the person skilled in the art, for example by the action of thionyl chloride. Typical reaction conditions for these transformations are given in Preparations 19 and 20.

Interconversion reactions between compounds of formula (I) and salts thereof may be performed using methods well known in the art. Examples include:
(I) converting one or more of R_1 from alkoxy (e.g.methoxy) to hydroxy,
(II) converting one or more of R_1 from hydroxy to sulfonyloxy, such as alkylsulfonyloxy or haloalkylsulfonyloxy, e.g. methanesulfonyloxy or alkylsulfonyloxy or trifluoromethanesulfonyloxy,
(III) converting one or more of R_1 from halogen or perfluoroalkylsulfonyloxy to cyano;
and optionally thereafter forming a salt of formula (I).

Compounds of formula (I) have been found to exhibit affinity for dopamine receptors, in particular the D_3 receptor, and are expected to be useful in the treatment of disease states which require modulation of such receptors, such as psychotic conditions.
Such affinity is typically calculated from the IC_{50} as the concentration of a compound necessary to displace 50% of the radiolabeled ligand from the receptor, and is reported as a "K_i" value calculated by the following equation:

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

where L = radioligand and K_D = affinity of radioligand for receptor (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973).

In the context of the present invention pKI (corresponding to the antilogarithm of KI) is used instead of KI and the compounds of the present invention typically show pKI greater than 7. In one aspect the present invention provides compounds of formula (I) having a pKI comprised between 7 and 8. In another aspect the present invention provides compounds of formula (I) having a pKI comprised between 8 and 9. In a further aspect the present invention provides compounds of formula (I) having a pKI greater than 9.

Many of the compounds of formula (I) have also been found to have greater affinity for dopamine D_3 than for D_2 receptors. The therapeutic effect of currently available

antipsychotic agents (neuroleptics) is generally believed to be exerted via blockade of D_2 receptors; however this mechanism is also thought to be responsible for undesirable extrapyramidal side effects (eps) associated with many neuroleptic agents. It has been suggested that blockade of the recently characterised dopamine D_3 receptor may give rise to beneficial antipsychotic activity without significant eps. (see for example Sokoloff et al, Nature, 1990; 347: 146-151; and Schwartz et al, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, No.4, 295-314, 1993). In one embodiment compounds of the present invention are provided which have higher (e.g. ≥10x or ≥100x higher) affinity for dopamine D_3 than dopamine D_2 receptors (such affinity can be measured using standard methodology for example using cloned dopamine receptors – see herein). Said compounds may suitably be used as selective modulators of D_3 receptors.

From the localisation of D_3 receptors, it could also be envisaged that the compounds could also have utility for the treatment of substance abuse where it has been suggested that D_3 receptors are involved (e.g. see Levant, 1997, Pharmacol. Rev., 49, 231-252). Examples of such substance abuse include alcohol, cocaine, heroin and nicotine abuse. Other conditions which may be treated by the compounds include dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias; depression; anxiety, cognitive impairment including memory disorders such as Alzheimers disease, eating disorders, sexual dysfunction, sleep disorders, emesis, movement disorders, obsessive-compulsive disorders, amnesia, aggression, autism, vertigo, dementia, circadian rhythm disorders and gastric motility disorders e.g. IBS.

Compounds of formula (I) may be used for treatment of all aspects of drug dependency including withdrawal symptoms from drugs of abuse such as alcohol, cocaine, opiates, nicotine, benzodiazepines and inhibition of tolerance induced by opioids. In addition, compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof may be used to reduce craving and therefore will be useful in the treatment of drug craving. Drug craving can be defined as the incentive motivation to self-administer a psychoactive substance that was previously consumed. Three main factors are involved in the development and maintenance of drug craving: (1) Dysphoric states during drug withdrawal can function as a negative reinforcer leading to craving; (2) Environmental stimuli associated with drug effects can become progressively more powerful (sensitization) in controlling drug seeking or craving, and (3) A cognition (memory) of the ability of drugs to promote pleasurable effects and to alleviate a dysphoric state during withdrawal. Craving may account for the difficulty that individuals have in giving up drugs of abuse and therefore contributes significantly to the development and maintenance of drug dependence.

The compounds of formula (I) are of potential use as antipsychotic agents for example in the treatment of schizophrenia, schizo-affective disorders, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders. Furthermore, they could have utility as adjunct therapy in Parkinsons Disease, particularly with compounds such as L-DOPA and possibly

dopaminergic agonists, to reduce the side effects experienced with these treatments on long term use (e.g. see Schwartz et al., Brain Res. Reviews, 1998, 26, 236-242).

Within the context of the present invention, the terms describing the indications used herein are classified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-IV) and/or the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). The various subtypes of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention. Numbers in brackets after the listed diseases below refer to the classification code in DSM-IV.

Within the context of the present invention, the term "psychotic disorder" includes :-

Schizophrenia including the subtypes Paranoid Type (295.30), Disorganised Type (295.10), Catatonic Type (295.20), Undifferentiated Type (295.90) and Residual Type (295.60); Schizophreniform Disorder (295.40); Schizoaffective Disorder (295.70) including the subtypes Bipolar Type and Depressive Type; Delusional Disorder (297.1) including the subtypes Erotomanic Type, Grandiose Type, Jealous Type, Persecutory Type, Somatic Type, Mixed Type and Unspecified Type; Brief Psychotic Disorder (298.8); Shared Psychotic Disorder (297.3); Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition including the subtypes With Delusions and With Hallucinations; Substance-Induced Psychotic Disorder including the subtypes With Delusions (293.81) and With Hallucinations (293.82); and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified (298.9).

Within the context of the present invention, the term "substance-related disorder" includes:-

Substance-related disorders including Substance Use Disorders such as Substance Dependence, Substance Craving and Substance Abuse; Substance-Induced Disorders such as Substance Intoxication, Substance Withdrawal, Substance-Induced Delirium, Substance-Induced Persisting Dementia, Substance-Induced Persisting Amnestic Disorder, Substance-Induced Psychotic Disorder, Substance-Induced Mood Disorder, Substance-Induced Anxiety Disorder, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Substance-Induced Sleep Disorder and Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks); Alcohol-Related Disorders such as Alcohol Dependence (303.90), Alcohol Abuse (305.00), Alcohol Intoxication (303.00), Alcohol Withdrawal (291.81), Alcohol Intoxication Delirium, Alcohol Withdrawal Delirium, Alcohol-Induced Persisting Dementia, Alcohol-Induced Persisting Amnestic Disorder, Alcohol-Induced Psychotic Disorder, Alcohol-Induced Mood Disorder, Alcohol-Induced Anxiety Disorder, Alcohol-Induced Sexual Dysfunction, Alcohol-Induced Sleep Disorder and Alcohol-Related Disorder Not Otherwise Specified (291.9); Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders such as Amphetamine Dependence (304.40), Amphetamine Abuse (305.70), Amphetamine Intoxication (292.89), Amphetamine Withdrawal (292.0), Amphetamine Intoxication Delirium, Amphetamine

Induced Psychotic Disorder, Amphetamine-Induced Mood Disorder, Amphetamine-Induced Anxiety Disorder, Amphetamine-Induced Sexual Dysfunction, Amphetamine-Induced Sleep Disorder and Amphetamine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Caffeine Related Disorders such as Caffeine Intoxication (305.90), Caffeine-Induced Anxiety Disorder, Caffeine-Induced Sleep Disorder and Caffeine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cannabis-Related Disorders such as Cannabis Dependence (304.30), Cannabis Abuse (305.20), Cannabis Intoxication (292.89), Cannabis Intoxication Delirium, Cannabis-Induced Psychotic Disorder, Cannabis-Induced Anxiety Disorder and Cannabis-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cocaine-Related Disorders such as Cocaine Dependence (304.20), Cocaine Abuse (305.60), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Withdrawal (292.0), Cocaine Intoxication Delirium, Cocaine-Induced Psychotic Disorder, Cocaine-Induced Mood Disorder, Cocaine-Induced Anxiety Disorder, Cocaine-Induced Sexual Dysfunction, Cocaine-Induced Sleep Disorder and Cocaine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Hallucinogen-Related Disorders such as Hallucinogen Dependence (304.50), Hallucinogen Abuse (305.30), Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks) (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium, Hallucinogen-Induced Psychotic Disorder, Hallucinogen-Induced Mood Disorder, Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder and Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Inhalant-Related Disorders such as Inhalant Dependence (304.60), Inhalant Abuse (305.90), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant Intoxication Delirium, Inhalant-Induced Persisting Dementia, Inhalant-Induced Psychotic Disorder, Inhalant-Induced Mood Disorder, Inhalant-Induced Anxiety Disorder and Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Nicotine-Related Disorders such as Nicotine Dependence (305.1), Nicotine Withdrawal (292.0) and Nicotine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Opioid-Related Disorders such as Opioid Dependence (304.00), Opioid Abuse (305.50), Opioid Intoxication (292.89), Opioid Withdrawal (292.0), Opioid Intoxication Delirium, Opioid-Induced Psychotic Disorder, Opioid-Induced Mood Disorder, Opioid-Induced Sexual Dysfunction, Opioid-Induced Sleep Disorder and Opioid-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders such as Phencyclidine Dependence (304.60), Phencyclidine Abuse (305.90), Phencyclidine Intoxication (292.89), Phencyclidine Intoxication Delirium, Phencyclidine-Induced Psychotic Disorder, Phencyclidine-Induced Mood Disorder, Phencyclidine-Induced Anxiety Disorder and Phencyclidine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders such as Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Dependence (304.10), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Abuse (305.40), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal (292.0), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication Delirium, Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal Delirium, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Dementia, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Amnestic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Mood Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sexual

Dysfunction, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sleep Disorder and Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Polysubstance-Related Disorder such as Polysubstance Dependence (304.80); and Other (or Unknown) Substance-Related Disorders such as Anabolic Steroids, Nitrate Inhalants and Nitrous Oxide.

In a further aspect therefore the present invention provides a method of treating a condition for which modulation (especially antagonism/inhibition) of dopamine receptors (especially dopamine D_3 receptors) is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically (i.e physiologically) acceptable salt thereof. Such conditions in particular include psychoses/psychotic conditions such as schizophrenia, and substance abuse.

The invention also provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which modulation (especially antagonism/inhibition) of dopamine receptors (especially dopamine D_3 receptors) is beneficial.

The invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a condition in a mammal for which modulation (especially antagonism/inhibition) of dopamine receptors (especially dopamine D_3 receptors) is beneficial.

In one embodiment, D_3 antagonists according to the present invention are used in the treatment of psychoses such as schizophrenia or in the treatment of substance abuse.

Thus, a still further aspect the invention provides a method of treating a psychotic condition (e.g. schizophrenia) or substance abuse which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as herein defined or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Also provided is the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic condition (e.g. schizophrenia) or substance abuse in a mammal.

Also provided is a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a psychotic condition (e.g. schizophrenia) or substance abuse in a mammal.

Also provided is a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an active therapeutic substance in a mammal, e.g. for use in the treatment of any of the conditions described herein.

H9

"Treatment" includes prophylaxis, where this is appropriate for the relevant condition(s).

For use in medicine, the compounds of the present invention are usually administered as a standard pharmaceutical composition. The present invention therefore provides in a further aspect a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically (i.e physiologically) acceptable salt thereof and a pharmaceutically (i.e physiologically) acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be for use in the treatment of any of the conditions described herein.

The compounds of formula (I) may be administered by any convenient method, for example by oral, parenteral (e.g. intravenous), buccal, sublingual, nasal, rectal or transdermal administration and the pharmaceutical compositions adapted accordingly.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which are active when given orally can be formulated as liquids or solids, for example syrups, suspensions or emulsions, tablets, capsules and lozenges.

A liquid formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or pharmaceutically acceptable salt in a suitable liquid carrier(s) for example an aqueous solvent such as water, ethanol or glycerine, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation may also contain a suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent.

A composition in the form of a tablet can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations. Examples of such carriers include magnesium stearate, starch, lactose, sucrose and cellulose.

A composition in the form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatin capsule; alternatively, a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatin capsule.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of the compound or pharmaceutically acceptable salt in a sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

Compositions for nasal administration may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations typically comprise a solution or fine suspension

of the active substance in a pharmaceutically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in single or multidose quantities in sterile form in a sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively the sealed container may be a unitary dispensing device such as a single dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve which is intended for disposal once the contents of the container have been exhausted. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas such as compressed air or an organic propellant such as a fluoro-chlorohydrocarbon. The aerosol dosage forms can also take the form of a pump-atomiser.

Compositions suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles, wherein the active ingredient is formulated with a carrier such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatin and glycerin.

Compositions for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base such as cocoa butter.

Compositions suitable for transdermal administration include ointments, gels and patches.

In one embodiment, the composition is in unit dose form such as a tablet, capsule or ampoule.

Each dosage unit for oral administration contains for example from 1 to 250 mg (and for parenteral administration contains for example from 0.1 to 25 mg) of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free base.

The pharmaceutically acceptable compounds of the invention will normally be administered in a daily dosage regimen (for an adult patient) of, for example, an oral dose of between 1 mg and 500 mg, for example between 10 mg and 400 mg, e.g. between 10 and 250 mg or an intravenous, subcutaneous, or intramuscular dose of between 0.1 mg and 100 mg, for example between 0.1 mg and 50 mg, e.g. between 1 and 25 mg of the compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free base, the compound being administered 1 to 4 times per day. Suitably the compounds will be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more.

Biological Test Methods

Functional potency and intrinsic activity of compounds of this invention can be measured by the following GTPγS scintillation proximity assay (GTPγS-SPA). Cells used in the study are Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells.

51

Cell Line
CHO_D2
CHO_D3

Cell membranes are prepared as follows. Cell pellets are resuspended in 10 volumes of 50mM HEPES, 1mM EDTA pH 7.4, using KOH. On the day the following proteases are added to the buffer just prior to giving the homogenisation buffer.

10^{-6}M Leupeptin (Sigma L2884) - 5000 x stock = 5 mg/ml in buffer
25ug/ml Bacitracin (Sigma B0125) - 1000 x stock = 25 mg/ml in buffer
1mM PMSF - 1000 x stock = 17 mg/ml in 100% ethanol
$2x10^{-6}$M Pepstain A - 1000 x stock = 2 mM in 100% DMSO

The cells are homogenised by 2 x 15 second bursts in a 1 litre Glass Waring blender in a class two biohazard cabinet. The resulting suspension is spun at 500g for 20 mins (Beckman T21 centrifuge: 1550 rpm). The supernatant is withdrawn with a 25 ml pipette, aliquotted into pre-chilled centrifuge tubes and spun at 48,000g to pellet membrane fragments (Beckman T1270: 23,000 rpm for 30mins). The final 48,000g pellet is resuspended in Homogenisation Buffer, (4 x the volume of the original cell pellet). The 48,000g pellet is resuspended by vortexing for 5 seconds and homogenized in a dounce homogenizer 10–15 stokes. The prep is distributed into appropriate sized aliquots, (200-1000ul), in polypropylene tubes and store at -80° C. Protein content in the membrane preparations is evaluated with the Bradford protein assay.

The final top concentration of test drug is 3uM in the assay and 11 points serial dilution curves 1:4 in 100% DMSO are carried out using a Biomek FX. The test drug at 1% total assay volume (TAV) is added to a solid, white, 384 well assay plate. 50%TAV of precoupled (for 90 mins at 4°C) membranes, 5µg/well, and Wheatgerm Agglutinin Polystyrene Scintillation Proximity Assay beads (RPNQ0260, Amersham), 0.25mg/well, in 20mM HEPES pH 7.4, 100mM NaCl, 10mM $MgCl_2$, 60µg/ml saponin and 30µM GDP is added. The third addition was a 20% TAV addition of either buffer, (agonist format) or EC_{80} final assay concentration of agonist, Quinelorane, prepared in assay buffer (antagonist format). The assay was started by the addition of 20%TAV of GTPγ[^{35}S] 0.38nM final (37MBq/ml, 1160Ci/mmol, Amersham). After all additions assay plates are spun down for 1 min at 1,000rpm. Assay plates are counted on a Viewlux, 613/55 filter, for 5 min., between 2-6 hours after the final addition.

The effect of the test drug over the basal generates EC_{50} value by an iterative least squares curve fitting programme, expressed in the table as pEC_{50} (i.e. $-logEC_{50}$). The ratio between the maximal effect of the test drug and the maximal effect of full agonist, Quinelorane, generates the Intrinsic Activity (IA) value (i.e. IA = 1 full agonist, IA < 1 partial agonist). fpKI values of test drug are calculated from the IC_{50} generated by

"antagonist format" experiment, using Cheng & Prusoff equation: fKi = IC_{50} / 1+([A] / EC_{50}) where: [A] is the concentration of the agonist 5-HT in the assay and EC_{50} is the 5-HT EC_{50} value obtained in the same experiment. fpKi is defined as -logfKi.

The compounds of the invention listed above have pKi values within the range of 7.0-10.5 at the dopamine D3 receptor. pKi results are only estimated to be accurate to about ±0.3-0.5.

The compounds of the invention listed above have a selectivity over D2 greater than 30.

Examples

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples. Preparations 1 to 5 were carried out in analogy to the synthetic route described in *J.Med.Chem.* 1981, *24*, 481-490.

All temperatures refer to °C. Infrared spectra were measured on a FT-IR instrument. Compounds were analysed by direct infusion of the sample dissolved in acetonitrile into a mass spectra operated in positive electro spray (ES+) ionisation mode. Proton Magnetic Resonance (^{1}H-NMR) spectra were recorded at 400 MHz, chemical shifts are reported in ppm downfield (d) from Me_4Si, used as internal standard, and are assigned as singlets (s), broad singlets (bs), doublets (d), doublets of doublets (dd), triplets (t), quartets (q) or multiplets (m).

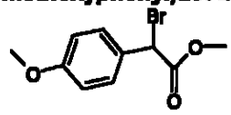
Experimental vibrational circular dichroism (VCD) spectra were measured using a ChiralIRTM VCD spectrometer operating in the 2000-800 cm-1 frequency range. Spectra were measured at room temperature (23o C) using a sealed transmission cell with barium fluoride windows and a path length of 100 microns. (Scan times varied from 60 to 120 minutes per isomer.) Sample solutions were typically prepared by dissolving 10 milligrams of each enantiomer in 100 microliters of deutero-chloroform ($CDCl_3$). For ab initio assignments, VCD and unpolarized IR spectra were calculated using the Gaussian 98 software package.1.

Optical rotations were measured using a (Perkin Elmer Model 241) polarimeter operating at 589 nm (Sodium source). Measurements were made using a 1 decimeter microcell thermostated at 23o C. Concentrations were typically 10 mg/ml (c=0.01). For ab initio OR assignments, the Dalton Quantum Chemistry Program was used.

Column chromathography was carried out over silica gel (Merck AG Darmstaadt, Germany). The following abbreviations are used in the text: NBS = N-bromosuccinimide, Vitride = "Red-Al®", HOBt = 1-hydroxybenzotriazole EtOAc = ethyl acetate, Et_2O = dietyl ether, DMF = N,N'-dimethylformamide, MeOH = methanol, TFA = trifluoroacetic acid, tetrahydrofuran = tetrahydrofuran, IPA = isopropanol, TEA = triethylamine, DCC = 1,3-

dicyclohexylcarbodiimide, SCX = strong cation exchanger, Tlc refers to thin layer chromatography on silica plates, and dried refers to a solution dried over anhydrous sodium sulphate, r.t. (RT) refers to room temperature, Rt = retention time, DMSO = dimethyl sulfoxide.

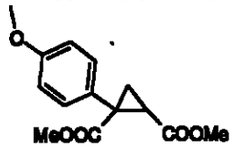
Preparation 1: Methyl bromo(4-methoxyphenyl)acetate



To a mixture of methyl 4-methoxyphenylacetate (20 g, 0.11 mol) and NBS (0.11 mol) in CCl_4 (0.2 l) were added 3 drops of 48% HBr and this mixture was heated to reflux for 8 h. The cooled solution was filtered through a pad of silica gel and the filtrate was evaporated *in vacuo* to give 29 g of the title compound as pale yellow oil, which was used in the subsequent step without further purification.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.3 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 5.1 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (s, 3H).

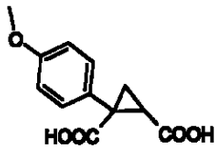
Preparation 2: Dimethyl 1-(4-methoxyphenyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylate



To a stirred slurry of of NaH (4.4 g , 60% in mineral oil) in anhydrous Et_2O (0.3 l)was added methanol (10.3 mL) followed by a solution of bromo ester obtained in Prep. 1 methyl bromo(4-methoxyphenyl)acetate (29 g) in methyl acrylate (19.8 mL) (for examples starting from an ethyl phenylacetate derivative ethanol and ethyl acrylate were used, respectively) and methanol (3 mL) at 0 °C, over a 30 min.. The mixture was stirred at 25 °C for 24 h and then unreacted NaH was decomposed with 3 mL methanol. Water was added (75 mL), the organic phase separated, dried over Na_2SO_4 and filtered. Volatiles were evaporated *in vacuo* to give 31.5 g of the title compound as an oil, which was used in the subsequent step without further purification.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.3 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.18 (dd, 1H), 2.05 (dd, 1H), 1.46 (dd, 1H). MS (*m/z*): 265.4$[MH]^+$.

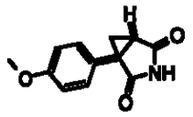
Preparation 3: 1-(4-Methoxyphenyl)-1,2-cyclopropanedicarboxylic acid



A mixture of diester obtained in Prep. 2 (31.5 g) and KOH (13.5 g) in 1:1 EtOH:H_2O (240 mL) was heated at reflux for 6 h and then concentrated to half the original volume. The aqueous solution was extracted with Et_2O, chilled in ice, and then made acidic with 25 mL of 12N HCl. White crystalline product was collected by filtration and dried under *vacuo* to give 12.8 of the title compound (overall yield from methyl bromo(4-methoxyphenyl)acetate: 50%).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 12.5 (bs,2H), 7.25 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 2.0 (dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.38 (dd, 1H). MS (*m/z*): 235.0[M-H]$^-$.

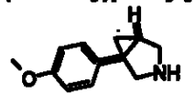
Preparation 4: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Methoxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione



A mixture of 12.8 g of the diacid obtained in Preparation 3 and 6.5 g of urea in 300 mL of m-xylene was heated at reflux for 8 h and then concentrated to dryness *in vacuo*. The crude was purified by column chromatography (AcOEt:cyclohexane=1 (?):10 to 4:6) to give 5.5 g of the title compound (y= 46%).

MS (*m/z*): 218.1 $[MH]^+$.

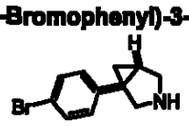
Preparation 5: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Methoxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To a stirred slurry of 5.5 g of the imide obtained in Preparation 4 in 170 mL of toluene was slowly added 45 mL of Vitride (3.4 M in toluene) under N_2. This solution was stirred at reflux for 2 h. To the cooled solution was cautiously added aqueous NaOH (10 M, 40 mL) and the organic layer was washed with two portions of water and dried over Na_2SO_4. This solution was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo to give 4.8 g of the title compound (y= 100%).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.10 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35-2.98 (m, 4H), 2.58 (dd, 1H), 0.87 (dd, 1H), 0.78 (dd, 1H), NH not observed. MS (*m/z*): 190.1$[MH]^+$.

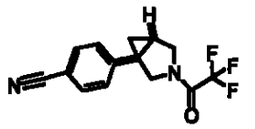
Preparation 6: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To 20 mL of 1M BH_3-tetrahydrofuran, stirred at 0 °C under N_2, was slowly added a solution of 1.32 g (5 mmol) of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione, prepared in analogy to Preparation 4, in 20mL of dry tetrahydrofuran. This solution was stirred at room temperature for 15 min and then warmed on a steam bath for 1 h. The solution was then cooled in an ice bath, 2.5 mL of 6 M HCl was added cautiously, and the solvent was removed *in vacuo*. The residual material was combined with 12.5 mL of 5 M NaOH and the mixture was extracted with ether. The ether extract was washed twice with water, dried over Na_2SO_4 and filtered to give 1.19 g of the title compound (y= 100%).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, 2H), 7.02.(d, 2H), 3.25-2.98 (m, 4H), 1.63 (dd, 1H), 1.55 (dd, 1H), 1.30 (dd, 1H), NH not observed. MS (*m/z*): 238.1$[MH]^+$, 1Br.

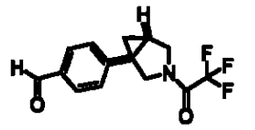
Preparation 7: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 4-[3-(Trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile



Trifluoroacetic anhydride (0.21 mL) was added to a solution of 4-[3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile (280 mg, prepared in analogy to the method described in Preparation 5), and triethylamine (0.25 mL) in dichloromethane (15 mL) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 2h, then washed with saturated $NaHCO_3$, the organic layer dried and evaporated to give 269 mg of the title compound.

MS (*m/z*): 281.2$[MH]^+$.

Preparation 8: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 4-[3-(Trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzaldehyde

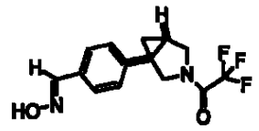


A mixture of 4-[3-(trifluoroacetyl)-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile (283 mg), Ni-Al alloy (450 mg) , formic acid (3.9 mL) and water (1.1 mL) was stirred at 80 °C for 3h. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was extracted with ethyl acetate and the organic phase washed with $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo* to give 195 mg of the title compound as yellow oil. .

56

MS (*m/z*): 284.2[MH]$^+$.

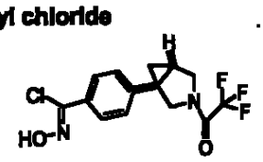
Preparation 9: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 4-[3-(Trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzaldehyde oxime



To a solution of 4-[3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzaldehyde (195 mg) in 5 mL of pyridine was added hydroxylamine hydrochloride (57.5 mg) and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solvent was evaporated, the crude dissolved in ethyl acetate and the organic phase washed with 10% aqueous Na_2CO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo* to give 225 mg of the title compound as yellow oil. .

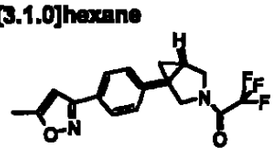
MS (*m/z*): 299.2[MH]$^+$.

Preparation 10: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 4-[3-(Trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-*N*-hydroxybenzenecarboximidoyl chloride



To a solution of 4-[3-(trifluoroacetyl)-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-y]benzaldehyde oxime (0.69 mmol) in 3.5 mL of dimethylformamide was added portion wise *N*-chlorosuccinimide (97 mg) at 0 °C. After stirring for 1.5 h at 40 °C the solvent was evaporated. The crude product was dissolved in diethyl ether / dichloromethane (4/1) and the organic phase washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to give 243 mg of the title compound as a brown oil.

Preparation 11: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 1-[4-(5-Methyl-3-Isoxazolyl)phenyl]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

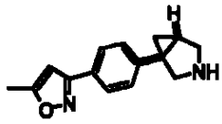


To a solution of 4-[3-(trifluoroacetyl)3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-*N*-hydroxybenzenecarboximidoyl chloride (0.69 mmol) in 6 mL of chloroform triethylamine (0.24 mL) and 2-chloro propene (0.29 mL) were added and the reaction stirred for 18 h at room temperature. The solution was washed with water, dried over Na_2SO_4 and volatiles evaporated *in vacuo* . The crude was purified by column chromatography (AcOEt:cyclohexane=1:10 to 4:6) to give 180 mg of the title compound.

SX

MS (*m/z*): 337.2[MH]$^+$.

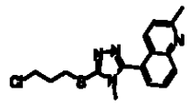
Preparation 12: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 1-[4-(5-Methyl-3-isoxazolyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



A mixture of 1-[4-(5-methyl-3-isoxazolyl)phenyl]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (0.54 mmol) and K_2CO_3 (298 mg)in methanol (5 mL) and water (5 mL) was stirred for 4 h at 50 °C. The solvent was evaporated *in vacuo* and the product treated with dichloromethane / isopropanol 1/1 and filtered. The filtrate was dried over Na_2SO_4 and volatiles evaporated *in vacuo* to give 105 mg of the title compound (y= 81%).

MS (*m/z*): 241.2[MH]$^+$.

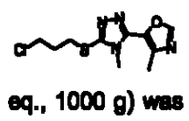
Preparation 13: 5-[5-[(3-Chloropropyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline



To 4-methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione (3.6 g, prepared in analogy to the method described in WO200240471) in ethanol (60 mL) containing 1-bromo-3-chloropropane (2.0 mL) was carefully added with stirring sodium hydride (0.60 g, 60% in petrolium). The mixture was heated at reflux for 45 min. Volatiles were evaporated *in vacuo* and the residue submitted to column chromatography (EtOAc – acetone gradient). The material thus obtained was precipitated from hot EtOAc (20 mL) by adding petroleum ether (40-60, 50 mL), cooled and collected by filtration to provide the title compound as colourless crystals (2.1 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (m, 2H).

Preparation 14: 3-[(3-Chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazole



Ethyl-2-chloroacetoacetate (1 wt; 1 eq., 1000 g) was aged with formamide (0.68 vol; *ca.* 2.8 eq.) and the resulting solution was heated to 120 °C. After 5 hours the mixture was allowed to cool to room temperature and allowed to age under nitrogen over night. The mixture was treated with NaOH (3 M, 6 vol, reaction moderately exothermic) and stirred at room temperature for 4 hours. Ethyl acetate (6 vol) was added and the phases allowed to

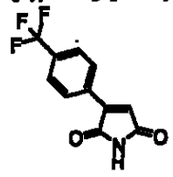
separae. The organic layer was discarded while the aqueous was acidified with conc. (32%) aqueous HCl to pH 2 (*ca.* 2.0 vol). A precipitate started to form. The suspension was treated with AcOEt (6 vol) and vigorously stirred until the bulk of the precipitate had dissolved. The aqueous phase was further extracted with AcOEt twice (6 vol each) and the combined organic layers distilled to low volume (again a suspension was observed at low volume). Fresh AcOEt (8 vol) was added and the mixture evaporated to dryness. The collected solid was placed in the oven at 40 °C over night under reduced pressure to give 4-methyl-1,3-oxazole-5-carboxylic acid (498 g, 64.5%).

This material (498 g, 1 wt) was dissolved in dry tetrahydrofuran (5 vol), under nitrogen, cooled to 0 °C. DCC (1.62 wt, 1 eq) was added portionwise followed by HOBt (1.07 wt, 1 eq). The mixture was warmed to 25±2 °C and stirred for 30 min. 4-Methyl-3-thiosemicarbazide (0.83 wt, 1 eq) was then added and the mixture further stirred for 2 h at 25±2°C. The mixture was filtered and the cake was washed with fresh tetrahydrofuran (1 vol) and dried on the filter for a few hours. The cake was suspended in 1 M aqueous NaOH (13 vol) and heated to 70 °C for 30 min. After this time, the mixture was cooled to 25±2 °C and a solid was removed by filtration. The cake was washed with 1 M aqueous NaOH (10 vol). The combined mother liquors were cooled to 0 °C and acidified to ca. pH 5 with HCl (aqueous, 16%; NOTE: keep temperature while adding HCl below +10 °C). The suspended product was isolated by filtration washing with water (2x3 vol). The cake was dried at 40 °C for 18 h in high vacuum to obtain 4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione (respectively a tautomeric form thereof; 290 g, 37%).

NaOEt (21% solution in EtOH, 2.08 vol, 1.1 eq) was added to EtOH (20 vol) under nitrogen atmosphere. 4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione (respectively a tautomeric form thereof; 290 g, 1 wt) was added in one portion and the resulting mixture stirred at 25±2°C until a clear solution was obtained. Then 1-bromo-3-chloropropane (0.54 vol, 1.1 eq) was added and the solution stirred at 40 'C for 24 h then cooled to 25 'C. After filtration water (20 vol) was added and the ethanolic phase was removed by vacuum distillation (internal temperature ~40 'C). The mixture was extracted with EtOAc (41 vol). The aqueous layer was removed and the organic phase was evaporated to dryness. Dichloromethane (4 vol) was added. The organic solution is purified through a short silica gel column (18 wt of silica), eluting with EtOAc (200 vol) to give the title compound as a solid foam (267.64 g, 66%).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.90 (s, 1H), 3.70 (s, 5H), 3.40 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (m, 2H).

Preparation 15: 3-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

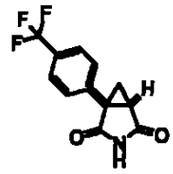


A mixture of hydrochloric acid (37%, 285 mL) and water (190 mL) was added to 4-(trifluoromethyl)aniline (150 g, 116 mL) at room temperature with vigorous stirring and the formed precipitate was allowed to stir for further 30 minutes. Temperature was reduced to 0 °C and sodium nitrite (70.6 g) in 180 mL of water was added dropwise to the stirred suspension. At the end of diazotisation, a clear yellow solution was obtained. Maleimide (180 g) in acetone (1.1 l) was added dropwise at 0 °C and then the pH of the solution was adjusted to 3-3.5 by adding sodium acetate. Copper (II) chloride (18.8 g) was added to the vigorously stirred mixture. After a few minutes a gas started to develop (conspicuous foaming). The reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 1 h and overnight at room temperature.

Acetone was removed *in vacuo*, the residue was filtered and dried overnight *in vacuo* to give the title compound (155 g) as a light brown solid (y = 83%).

MS (*m/z*): 242.2 $[MH]^+$.

Preparation 16: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane-2,4-dione

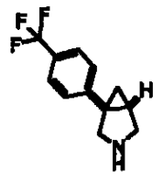


Milled sodium hydroxide (40 g) was added in small portions to a stirred solution of trimethylsulfoxonium iodide (219 g) in DMSO (anhydrous, 2 l). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 1.5 h.

3-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione (Preparation 15, 120 g) dissolved in DMSO (anhydrous, 0.5 l) was then added dropwise and the resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 20 minutes. Temperature was then reduced to 0 °C and NH_4Cl (aqueous saturated solution, 2 l) was slowly added, followed by Et_2O (1 l). After separation of the two phases, the aqueous layer was repeatedly extracted with Et_2O (3 x 1 l). Combined organic layers were washed with brine (2 x 1 l) and then dried over Na_2SO_4. Evaporation of the solvent gave a light brown solid which was suspended in 1 l of dichloromethane and 1 l of cyclohexane. The mixture was allowed to stir at room temperature for 45 minutes and then filtered to give the title compound (116 g) as white solid (y = 71%).

MS (*m/z*): 256.1 $[MH]^+$.

Preparation 17: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane

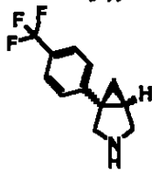


Borane (1M in tetrahydrofuran, 1.4 l) was charged into a 5 l reactor under N_2 and cooled at 0 °C. (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione (Preparation 16, 101 g) dissolved in tetrahydrofuran (anhydrous, 1 l) was then added dropwise with vigorous stirring whereby the temperature was constantly kept below 5 °C and gas evolution was monitored. At the end of the addition the resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 1 h and then at room temperature overnight.

The mixture was then cooled to 0 °C and methanol (200 mL) followed by hydrochloric acid (6 M solution, 0.8 l) were cautiously added monitoring gas evolution. tetrahydrofuran was then removed *in vacuo*, the residue was cooled to 0 °C and sodium hydroxide (5 M solution) was added until pH 9-10 had been reached. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 1 l). Removal of solvent *in vacuo* gave the title compound (140 g) as colorless oil.

MS (*m/z*): 228.1 $[MH]^+$.

Preparation 18: (1*S*,5*R*)-1-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



(S) - (+) - Mandelic acid (94 g) was added in portions to a stirred solution of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 17, 140 g) in 1.4 l of tetrahydrofuran. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h until a white precipitate was formed. The mixture was then warmed up to reflux temperature, stirred for 45 minutes and then slowly cooled down to room temperature. The white solid was collected by filtration and dried *in vacuo*. This material was recrystallised 4 times from tetrahydrofuran (10 volumes) to give 32.5 g of a white solid.

This material was then suspended in sodium hydroxide (1M solution, 400 mL) and Et_2O (400 mL) and allowed to stir at room temperature until complete dissolution. After separation of the two phases, the aqueous layer was extracted again with Et_2O (3 x 250 mL). Combined organic layers were washed with sodium hydroxide (1M solution, 3 x 200 mL) and then dried over Na_2SO_4. Evaporation of solvent *in vacuo* gave the title compound (19 g) as white solid (y = 37%).

The absolute configuration of the optical isomers was assigned using comparative VCD (vibrational circular dichroism) and OR (optical rotation) analyses.

The configuration of the title compound was assigned by comparing its experimental VCD spectrum and observed specific rotation to the data observed for (1*S*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (see Preparation 48) as the reference sample. The assignment of the absolute configuration of the title compound was confirmed by a single crystal X-ray structure obtained from a crystal of (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, (*S*)-(+)-mandelic acid salt. Both, analysis based on the known configuration of the (S)(+)– mandelic acid and on the basis of anomalous dispersion effects confirmed the assignment of the title compound as being (1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.0-3.1 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 0.8-1.0 (m, 2H), NH not observed. **MS** (*m/z*): 228.1 $[MH]^+$.

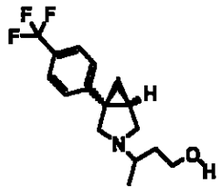
Analytical chromatography

Column: chiralcel OD 10 um, 250 x 4.6 mm
Mobile phase: A: n-Hexane; B: Isopropanol +0.1% Isopropyl amine
Gradient: Isocratic 2% B
Flow rate: 1 mL/min
UV wavelengh range: 200-400 nm
Analysis time 25 min

ret. time (min)	% a/a	
16.5	0.4	(1*R*,5*S*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane
21.7	99.6	title compound

Specific Optical Rotation: $[\alpha]_D$ = - 10 ° ($CDCl_3$, T = 20 °C, c ≅ 0.004 g/0.8 mL).

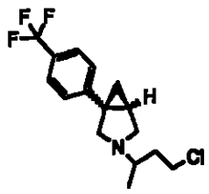
Preparation 19: 3-[(*1S,5R*)-1-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1-butanol



To a suspension of (1*S*, 5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 18, 100 mg) in tetrahydrofuran (1.1 mL), 4-hydroxy-2-butanone (0.66 mmol), acetic acid (0.66 mmol) and $NaBH(OAc)_3$ (0.66 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. After addition of NaOH (1M), the solvent was eliminated under *vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with H_2O and dried over Na_2SO_4. This solution was concentrated *in vacuo* to give 130 mg of the title compound which was used without further purification.

MS (*m/z*): 300 $[MH]^+$.

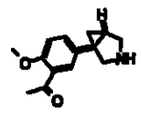
Preparation 20: (*1S,5R*)-3-(3-Chloro-1-methylpropyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To a solution of 3-[(1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-1-butanol (Preparation 19, 130 mg) in chloroform (4 mL), thionyl chloride (0.87 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. After addition of NaOH (1 M), dichloromethane was added and the organic layer was washed with Brine and dried over Na_2SO_4. The solution was concentrated *in vacuo* and the crude product purified by flash chromatography (ethyl acetate: cyclohexane= 5:95) to give 106 mg of the title compound.

MS (*m/z*): 318 $[MH]^+$.

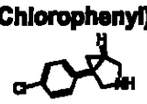
Preparation 21: 1-[5-[(*1S,5R/1R,5S*)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone



The title compound was prepared in 32 mg yield from 1-[4-(methyloxy)phenyl]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (94 mg) as described for preparation 34.

MS (*m/z*): 232 [MH]+. HPLC: condition 1, Rt= 3.393 min.

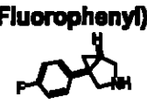
Preparation 22: (*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 230 mg yield from commercially available methyl 4-chlorophenylacetate (1 g, 5.5 mmol) following the methods described in preparations 1, 2, 3, 4, 6.

MS (*m/z*): 194 [MH]+,.

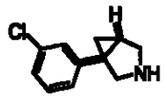
Preparation 23: (*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 160 mg yield from commercially available methyl 4-fluorophenylacetate (1 g, 6 mmol) following the methods described in preparations 1, 2, 3, 4, 6.

MS (*m/z*): 178 [MH]+.

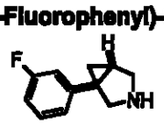
Preparation 24: (*1S,5R/1R,5S*)-1-(3-Chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 1.25g yield from commercially available methyl 3-chlorophenylacetate (5 g, 27 mmol) following the methods described in preparations 1, 2, 3, 4, 5.

MS (*m/z*): 194 [MH]+. HPLC: condition 1, Rt= 3.469 min.

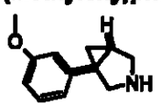
Preparation 25: (*1S,5R/1R,5S*)-1-(3-Fluorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 1.97 g yield from commercially available methyl 3-fluorophenylacetate (5 g, 29.7 mmol) following the methods described in preparations 1, 2, 3, 4, 5.

MS (*m/z*): 178 [MH]+.

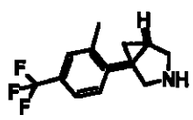
Preparation 26: (1S,5R/1R,5S)-1-[3-(Methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 1.2 g yield from commercially available methyl 3-methoxyphenylacetate (5 g, 27.7 mmol) following the methods described in preparations 1, 2, 3, 4, 5.

MS (*m/z*): 190 [MH]+. HPLC: condition 1, Rt= 3.219 min.

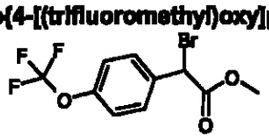
Preparation 27: (*1S,5R/1R,5S*)-1-[2-Methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 71 mg yield from commercially available 2-methyl-4-(trifluoromethyl)aniline (1 g, 5.7 mmol) following the methods described in preparations 15, 16, 17.

MS (*m/z*): 242 [MH]+.

Preparation 28: Methyl bromo{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}acetate



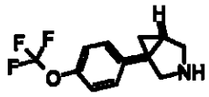
To a solution of 4-trifluoromethoxyphenylacetic acid (5 g, 23 mmol) in carbon tetrachloride oxalyl chloride (25 mmol) and two drops of DMF were added at 0°C. After stirring the

64

solution at room temperature for 1 h, NBS (25 mmol) and few drops of 48% HBr were added and the mixture was heated to reflux for 4 h. The solution was allowed to cool, MeOH (5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After filtration through a pad of silica gel, the filtrate was evaporated *in vacuo* to give 7.2 g of the title compound as yellow foam, which was used in the subsequent step without further purification.

MS (*m/z*): 314 [MH]+.

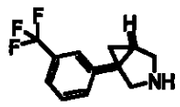
Preparation 29: (*1S,5R/1R,5S*)-1-[4-[(Trifluoromethyl)oxy]phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 1.2 g yield from methyl 3-trifluoromethoxyphenylacetate (Preparation M, 23 mmol) following the methods described in preparations 2, 3, 4, 5.

MS (*m/z*): 244 [MH]+. **HPLC:** condition 1, Rt= 3.942 min.

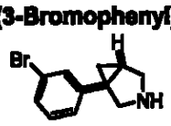
Preparation 30: (*1S,5R/1R,5S*)-1-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 1.5 g yield from commercially available 3-trifluoromethylphenylacetic acid (5 g, 24.5 mmol), following the methods described in preparations 28, 2, 3, 4, 5.

MS (*m/z*): 228 [MH]+. **HPLC:** condition 1, Rt= 3.665 min.

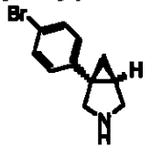
Preparation 31: (*1R,5S/1S,5R*)- 1-(3-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 1.6 g yield from commercially available 3-bromophenylacetic acid (5 g, 23.2 mmol), following the methods described in preparations 28, 2, 3, 4, 6.

MS (*m/z*): 239 [MH]+. **HPLC:** condition 1, Rt= 3.528 min.

Preparation 32: (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



65

(S)(+)-Acetyl mandelic acid (3.22 g) was added in portions to a stirred solution of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-bromophenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 6, 3.96 g) in 80 mL of IPA. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h until a white precipitate was formed. The mixture was then warmed up to reflux temperature, stirred for 45 minutes and then slowly allowed to cool to room temperature. The white solid was collected by filtration and dried *in vacuo*. This material was recrystallised 4 times from IPA (10 volumes) to give 2.3 g of a white solid.

This material was then suspended in sodium hydroxide (1M aqueous solution, 400 mL) and Et_2O (400 mL) and allowed to stir at room temperature until complete dissolution. After separation of the two phases, the aqueous layer was extracted again with Et_2O (3 x 250 mL). Combined organic layers were washed with sodium hydroxide (1M solution, 3 x 200 mL) and then dried over Na_2SO_4. Evaporation of solvent *in vacuo* gave the title compound (1.24 g) as white solid.

The absolute configuration of the optical isomers was assigned as described for Preparation 18.

The assignment of the absolute configuration of the title compound was confirmed by a single crystal X-ray structure obtained from a crystal of (1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, (*S*)-(+)-O-acetyl mandelic acid salt. Both, analysis based on the known configuration of the (S)(+)-acetyl mandelic acid and on the basis of anomalous dispersion effects confirmed the assignment of the title compound as being (1S,5R)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

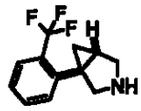
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.43 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 3.25 (d, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (d, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.95 (dd, 1H), 0.89 (t, 1H), NH not observed.

MS (*m/z*): 239 $[MH]^+$.

Analytical chromatography

Column: chiralcel OD 5 µm, 250 x 4.6 mm
Mobile phase: A: n-Hexane; B: Isopropanol +0.1% Isopropyl amine
Gradient: Isocratic 2% B
Flow rate: 1 mL/min
UV wavelengh range: 200-400 nm
Analysis time 25 min
Ret. time 22.3 min, purity > 99 % a/a
Specific Optical Rotation: $[\alpha]_D$ = - 86 ° ($CDCl_3$, T = 20 °C, c = 0.0053 g/0.8 mL).

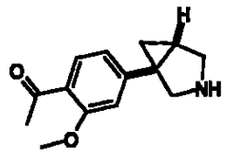
Preparation 33: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 53 mg yield from commercially available methyl [2-(trifluoromethyl)phenyl]acetate (944 mg) following the methods described in preparations 1, 2, 3, 4 and 5.

MS (*m/z*): 228 $[MH]^+$.

Preparation 34: 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone



To a mixture of $AlCl_3$ (2 eq) in 1,2-dichloroethane (anhydrous, 9 mL) at 0 °C was added acetyl chloride (1.05 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and a solution of 1-[3-(methyloxy)phenyl]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (1.1 g, obtained in analogy to the method described in preparation 7 from 1-[3-(methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane) in 1,2-dichloroethane (anhydrous, 9 mL) was added. The reaction mixture was stirred at RT for 1.5 h. HCl (1 M, 4 mL) was added followed by water (20 mL) and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and dried over Na_2SO_4. The solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexanes:EtOAc 6:4) to give 593 mg as a colourless liquid of the protected amine. 143 mg of the protected amine was dissolved in MeOH : H_2O (3 mL:3 mL) and K_2CO_3 (4 eq) was added stirring the mixture at 50 °C for 2.5 h. The reaction mixture was extracted with dichloromethane and the organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and dried over Na_2SO_4. The solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound as a white solid (88 mg).

MS (*m/z*): 232 $[MH]^+$.

HPLC: conditions 1

Analytical

Column: Supelcosil ABZ+Plus 33 x 4.6 mm, 3 µm

Mobile phase: A: H2O+0.1% HCOOH, B: CH3CN

Gradient: 0% (B) for 1 min, from 0% (B) to 95% (B) in 5 min, 95% (B) for 2 min

Flow rate: 1 mL/min

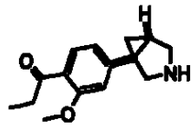
UV wavelength: 285 nm, band width 130 nm

Mass range: 100-1000 amu

Ionization: ES+

R_t 2.971 min

Preparation 35: 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone



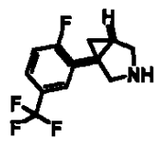
The title compound was prepared using propionyl chloride in place of acetyl chloride, in 106 mg yield from 147 mg of protected amine obtained in 705 mg from 1-[3-(methyloxy)phenyl]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (1.07 g) as described for preparation 34.

MS (*m/z*): 246 $[MH]^+$.

HPLC: conditions 1

R_t 3.249 min

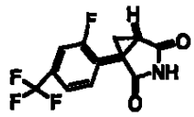
Preparation 36: 1(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 112 mg yield from 2-fluoro-5-(trifluoromethyl)aniline (1.09 g) following the procedures reported for preparations 37 and 6.

NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.45 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 0.95 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), NH not observed. MS (*m/z*): 246$[MH]^+$.

Preparation 37: 1(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione



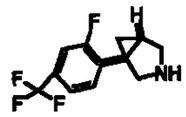
To a slurry of maleimide (1.7 eq), anhydrous $CuCl_2$ (1.2 eq) and *tert*-butyl nitrite (1.5 eq) in CH_3CN (35 mL) at 0 °C a solution of 2-fluoro-4-(trifluoromethyl)aniline (16.3 g) in CH_3CN (6.5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and HCl (10%, aqueous, 196 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc, the organic layer was washed with saturated aqueous NaCl and dried over Na_2SO_4. The solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. By NMR analysis the crude mixture resulted a 1:4 mixture of the arylated maleimide hydrogen chloride adduct (component A) and unreacted maleimide (component B).

A DMSO (140 mL) solution of this crude product was added dropwise to a preformed solution of trimethylsulfoxonium iodide (2 eq with respect to component A plus 2 eq with respect to component B) in anhydrous DMSO (412 mL) to which NaH (3 eq with respect to component A plus 2 eq with respect to component B) had been added portionwise. The reaction mixture was stirred for 30 min and AcOH (2 eq) was added followed by water. The reaction mixture was extracted with Et_2O and then with EtOAc, the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl and dried over Na_2SO_4. The solution

was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product obtained was triturated with water and then with cyclohexanes to give the title compound as light brown solid (5.98 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.55-7.3 (m, 3H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (m, 1H) , NH not observed. **MS** (*m/z*): 274[MH]$^+$.

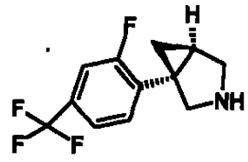
Preparation 38 (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To a solution of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane-2,4-dione (2.6 g) in anhydrous tetrahydrofuran (56 mL), BH_3 in tetrahydrofuran (1 M, 4 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 24 h, cooled to RT and MeOH was added until gas evolution ceased. Solvent was removed *in vacuo*, MeOH was added (200 mL) *p*-toluensulfonic acid (3 eq) was added and the reaction mixture was stirred at 65 °C for 6 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and a saturated solution of K_2CO_3 (1.7 eq) was added. The mixture was extracted with dichloromethane, the organic layer was washed with saturated aqueous NaCl and dried over Na_2SO_4. The solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound as colourless oil (2.1 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.2-7.4 (m, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 0.8 (m, 2H), NH not observed. **MS** (*m/z*): 246[MH]$^+$.

Preparation 39: (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



(1*R*)-(-)-10-Camphorsulfonic acid (4.19 g) was added in portions to a stirred solution of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (4.4 g) in CH_3CN (44 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 20 min until a white precipitate formed. The mixture was then warmed up to reflux temperature, stirred for 45 minutes and then slowly allowed to cool to room temperature. The white solid was collected by filtration and dried *in vacuo*. This material was recrystallised 2 times from CH_3CN (25 mL per g solid) to give 1.57 g of a white solid.

This material was then suspended in sodium hydroxide (1M solution, 1.1 eq) and dichloromethane (100 mL) and allowed to stir at room temperature until complete dissolution. After separation of the two phases, the aqueous layer was extracted again with dichloromethane. The combined organic layers were washed with sodium hydroxide

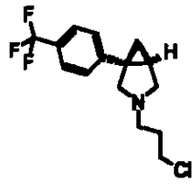
and then dried over Na_2SO_4. Evaporation of solvent *in vacuo* gave the title compound (874 mg) as colorless liquid.

Analytical chromatography

Column: chiralcel OD 10 µm, 250 x 4.6 mm
Mobile phase: A: n-Hexane; B: Isopropanol +0.1% Isopropyl amine
Gradient: Isocratic 2% B
Flow rate: 0.8 mL/min
UV wavelengh range: 200-400 nm
Analysis

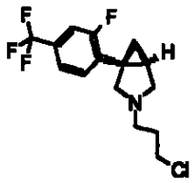
ret. time (min)	% a/a	
17.18	>99.5	(1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

Preparation 40: (1*S*,5*R*)-3-(3-Chloropropyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To a solution of (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (1.00 g) in dry tetrahydrofuran (5 mL), diisopropylethylamine (2.4 mL) and 1-bromo-3-chloropropane (3.7 mL) were added and the resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. After cooling at room temperature it was diluted with ethyl acetate (30 mL) washed twice with a saturated solution of NH_4Cl in water (20 mL) and once with a saturated solution of $NaHCO_3$ in water (20 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography eluting with cyclohexane/EtOAc 7:3 to give the title compound as a colourless oil (1.28 g). NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, 2H) 7.19 (d, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.67 (t, 1H), 0.81 (dd, 1H). MS (*m/z*): 304 $[MH]^+$.

Preparation 41: (1*S*,5*R*)-3-(3-Chloropropyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

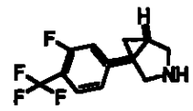


To a solution of (1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (300 mg) in dry tetrahydrofuran (3 mL), diisopropylethylamine (0.65 mL) and 1-bromo-3-chloropropane (1.01 mL) were added and the resulting mixture was refluxed for 3 hours.

After cooling at room temperature it was diluted with ethyl acetate (15 mL) washed twice with a saturated solution of NH_4Cl in water (10 mL) and once with a saturated solution of $NaHCO_3$ in water (10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (silica gel) eluting with cyclohexane/EtOAc 6:4 to give the title compound as yellow oil (345 mg).

NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.24 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.18 (dd, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.48 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.34 (t, 1H), 0.70 (dd, 1H). MS (*m/z*): 322 $[MH]^+$.

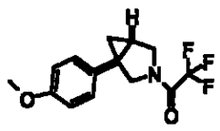
Preparation 42: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 338 mg yield from 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)aniline (2 g) following the procedures reported for Preparations 37 and 6.

NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.5 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 3.3-3.0 (m, 4H), 1.7 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), NH not observed. MS (*m/z*): 246 $[MH]^+$.

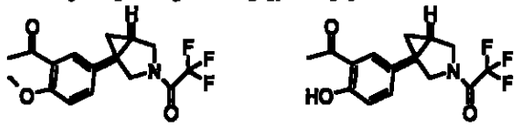
Preparation 43: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Methyloxy)phenyl]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 1.80 g yield (95%) as a colorless oil from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(methoxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (1.25 g) in analogy to the method described in Preparation 7.

MS (*m/z*): 286 $[MH]^+$.

Preparation 44: 1-[2-(Methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone and 1-[2-hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone

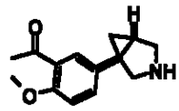


To a suspension of $AlCl_3$ (12.6 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (16 mL) at 0 °C acetyl chloride (6.6 mmol) was added and the mixture was stirred at this temperature for 15 min. A solution of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(methyloxy)phenyl]-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (1.61 g, 6.3 mmol) in 1,2-dichloroethane (16 mL) was then added. The reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 15 min and overnight at room

temperature. 1 M aqueous HCl was then added and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with 5% $NaHCO_3$ and water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The two products were separated by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate from 95/5 to 80/20) to give 965 mg of 1-[2-(methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone (48%) and 266 mg of 1-[2-hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone (18%) as yellow oils.

MS (*m/z*): 328 $[MH]^+$, 1-[2-(methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone; 312 $[M-H]^-$, 1-[2-hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone.

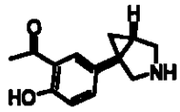
Preparation 45: 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone



The title compound was prepared in 624 mg yield (91%) as a colorless oil from 1-[2-(methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone (985 mg) in analogy to the method described in Preparation 12.

MS (*m/z*): 232 $[MH]^+$.

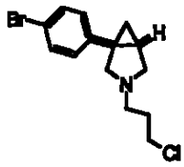
Preparation 46: 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl]ethanone



The title compound was prepared in 151 mg yield (82%) as a colorless oil from 1-[2-hydroxy-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone (266 mg) in analogy to the method described in Preparation 12.

MS (*m/z*): 216 $[M-H]^-$.

Preparation 47: (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-chloropropyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

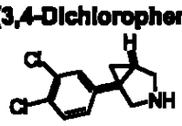


To a solution of racemic (1S,5R/1*R*,5*S*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (0.12 g) in dry tetrahydrofuran (2 mL), diisopropylethylamine (0.22 mL) and 1-bromo-3-

chloropropane (0.082 mL) were added and the resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. After cooling to room temperature the solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude oil was taken up in dichloromethane (10 mL). This solution was then washed twice with a saturated solution of NH_4Cl in water (5 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified passing the sample through a 2 g silica cartridge (Varian) with a gradient elution from cyclohexane to cyclohexane/EtOAc 7:3, to give the title compound as a colourless oil (0.10 g).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 7.45 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (dd, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.30 (t, 1H), 0.70 (m, 1H). MS (*m/z*): 314, 316, 318 $[MH]^+$.

Preparation 48: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The crude title compound was prepared in 0.36 g yield from commercially available methyl 3,4-dichlorophenylacetate (1 g, 4.57 mmol) following the methods described in preparations 1, 2, 3, 4, 6.

The title compound was separated to give the separated enantiomers by preparative chromatography using a chiral column chiralcel AD 10 um, 250 x 21 mm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol + 0.1% isopropyl amine, gradient isocratic 2% B, flow rate 7 mL/min, detection UV at 200-400 nm. Retention times given were obtained using an analytical HPLC using a chiral column chiralcel AD 5 um, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol +0.1% isopropyl amine, gradient isocratic 2% B, flow rate 1.2 mL/min, detection UV at 200-400 nm.

Enantiomer 1, (1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, was recovered in 20 mg yield as white solid from the racemate (60 mg). Rt. = 41 min.

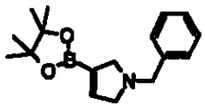
Enantiomer 2, (1*S*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, was recovered in 28 mg yield as white solid from the racemate (60 mg). Rt. = 43.4 min.

The absolute configuration of (1*S*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was assigned using *ab initio* VCD and *ab initio* OR analyses.

Specific Optical Rotation of (1*S*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane: $[\alpha]_D$ = - 67.9 ° ($CDCl_3$, T = 20 °C, c ≅ 0.01g/mL).

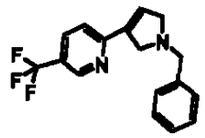
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.13 (bm, 2H), 3.06 (d, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), NH not observed. MS (*m/z*): 228 $[MH]^+$.

Preparation 49: 1-(Phenylmethyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole



Diisopinocampheylborane was prepared following the procedure reported in *J. Org. Chem.* 1984, *49*, 945-947. 2-[(1Z)-3-Chloro-1-(chloromethyl)-1-propen-1-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (previously described in *Tetrahedron Lett.* 1993, *34*, 4827-4828) was prepared following the general procedure reported in *Tetrahedron Lett.* 1988, *30*, 2929, using 1,4-dichloro-2-butyne. The material thus obtained was further converted following the procedure reported in *Synlett* 2002, *5*, 829-831. This latter procedure was modified in that isolation of the the title product was achieved (rather than by distillation) by extraction of a solution of the crude reaction products in acetonitrile with cyclohexane, to provide the title compound (containing ~ 10% in moles of benzylamine) after evaporation of the volatiles from the cyclohexane phase.

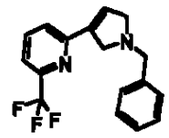
Preparation 50: 2-[1-(Phenylmethyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]-5-(trifluoromethyl)pyridine



To a solution of 2-bromo-5-(trifluoromethyl)pyridine (4.42 mmol) in dry tetrahydrofuran (45 mL) 1-(phenylmethyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole (3.4 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.196 mmol) and cesium fluoride (13,2 mmol) were added at room temperature. The resulting mixture was stirred at 80 °C for 1.5 hours. After cooling solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between dichloromethane (25 mL) and sodium hydroxyde (15 mL, 1M). The organic phase was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (AcOEt:cyclohexane=1:10 to 4:6) to give 0.33 g of the title compound (y= 24%).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 9.8 (s,1H), 7.85 (dd, 1H), 7.5 – 7.2 (m, 6H), 6.7 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.75 (m, 2H). MS (*m/z*): 305 $[MH]^+$.

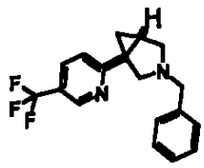
Preparation 51: 2-[1-(Phenylmethyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]-6-(trifluoromethyl)pyridine



2-[1-(Phenylmethyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]-6-(trifluoromethyl)pyridine was prepared in analogy to the method described in Preparation 50 in 0.56 g (y= 42%) as an oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.7 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.4-7.1 (m, 6H), 6.5 (s, 1H), 3.90 (sb, 2H), 3.8 (s, 2H), 3.6 (m, 2H). MS (*m/z*): 305 $[MH]^+$.

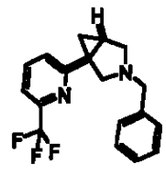
Preparation 52: 3-(Phenylmethyl)-1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To a slurry of sodium hydride (83 mg) and trimethylsulfoxonium iodide (0.46 g) DMSO (anhydrous, 3 mL) was added dropwise (gas evolution). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 0.5 h. A solution of 2-[1-(phenylmethyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]-5-(trifluoromethyl)pyridine (330 mg) in DMSO (anhydrous, 6 mL) was added at room temperature. After 1 h a saturated solution of ammonium chloride (4 mL) was added and the mixture extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). Volatiles from the organic phase were evaporated under reduced pressure, the residue charged onto an SCX column and eluted with MeOH followed by MeOH/NH_3 0.25 M. The methanole/ammonia fractions were concentrated under reduced pressure to give 0.31 g of the title compound (y= 89%).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.78 (s,1H), 8.03 (dd, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 3.66 (dd, 2H), 3.25 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.46 (sb, 1H), 2.05 (q, 1 H), 1.58 (m, 1H), 1.22 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 317 $[MH]^+$.

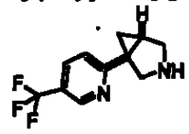
Preparation 53: 3-(Phenylmethyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



3-(Phenylmethyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was prepared in analogy to the method described in Preparation 52 (0.46 g, 79%) as an oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.7 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.2 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.4 (d, 1H), 3.1 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.3 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 317 $[MH]^+$.

Preparation 54: 1-[5-(Trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

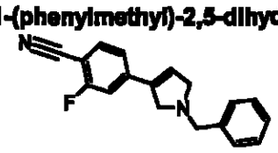


3-(Phenylmethyl)-1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was dissolved in ethanol (15 mL), hydrochloridic acid (3M, 0.76 mL) was added followed, in inert atmosphere, by Pd/C 10% w/w (120 mg). After 20 h under a hydrogen atmosphere (1 atm) the mixture was filtered. Solvent was removed under reduced pressure. A saturated solution of sodium bicarbonate was added (10 mL) and the mixture extracted

with diethyl ether (2 x 10 mL) to provide the title compound (0.14 g, 81%) after evaporation of volatiles.

NMR (^{1}H, DMSO-d^6): δ 8.7 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.4 – 3.2 (dd, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.05 (t, 1H).

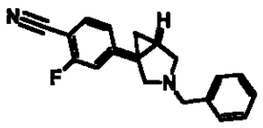
Preparation 55: 2-Fluoro-4-[1-(phenylmethyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]benzonitrile



The title compound was prepared in analogy to the method described in Preparation 50 in 0.44 g (y= 31%) as an oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.55 (t,1H), 7.4 – 7.2 (m, 5H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.4 (bs, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.75 (m, 2H). **MS** (*m/z*): 279 $[MH]^+$.

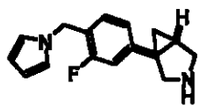
Preparation 56: 2-Fluoro-4-[3-(phenylmethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile



The title compound was prepared in analogy to the method described in Preparation 52 in 0.39 g (y= 84%) as an oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.41 (t,1H), 7.25 – 7.15 (m, 5H), 6.85 – 6.8 (dd, 2H), 3.64 – 3.58 (dd, 2H), 3.19 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.53 (dd, 1H), 2.47 (dd, 1H), 1.73 (q, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.81 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 293 $[MH]^+$.

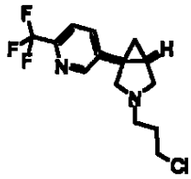
Preparation 57: 1-[3-Fluoro-4-(1*H*-pyrrol-1-ylmethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To a solution of {[4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-2-fluorophenyl]methyl}amine dihydrochloride in methanol/tetrahydrofuran (anhydrous, 1/1, 5 mL) , which was prepared in analogy to the method described in Preparation 54 starting from 1.1 mmol of 2-fluoro-4-[3-(phenylmethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile and used without further purification, a solution of 2,5-bis(methyloxy)tetrahydrofuran (2.53 mmol), H_2SO_4 (4.4 mmol) in methanol/tetrahydrofuran (anhydrous, 1/1, 5 mL) was added dropwise over 5 min at room temperature. After standing over night at room temperature a saturated solution of $NaHCO_3$ was slowly added, extraction with 2x 15 mL of dichloromethane followed by preparative HPLC purification provided 14 mg of titled compound as an oil (y = 5%) .

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 6.88 – 6.82 (m, 3H), 6.67 (t, 2H), 6.14 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.21 (d, 1H), 3.1 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.88 (m, 2H). MS (*m/z*): 257 $[MH]^+$.

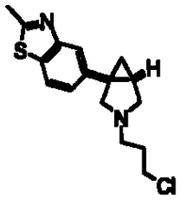
Preparation 58: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-Chloropropyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 522 mg yield (84%) as a colorless oil from (1R,5S/1S,5R)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (584 mg) in analogy to the method described in Preparation 40.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.47 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.6 (m, 3H), 2.52 (dd, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.81 (dd, 1H). MS (*m/z*): 305 $[MH]^+$.

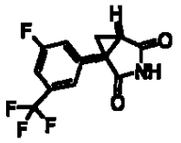
Preparation 59: 5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-Chloropropyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole



The title compound was prepared in 480 mg yield (84%) as a colorless oil from 5-[(1R,5S/1S,5R5)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole (374 mg) in analogy to the method described in Preparation 40.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.70 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.66 (m, 3H), 2.53 (dd, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1,44 (t, 1H), 0.83 (dd, 1H). MS (*m/z*): 307 $[MH]^+$.

Preparation 60: 1(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione



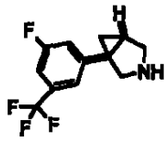
To a slurry of maleimide (1.8 eq), anhydrous $CuCl_2$ (1.2 eq) and *tert*-butyl nitrite (1.5 eq) in CH_3CN (5 mL) at 0 °C a solution of 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)aniline (2.2 g) in CH_3CN

(4 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and HCl (aqueous 6 M, 30 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc, the organic layer dried over Na_2SO_4. The solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The filtered was triturated with water and dried *in vacuo*.

A DMSO (10 mL) solution of this crude product was added dropwise to a preformed solution of trimethylsulfoxonium iodide (2 eq) in anhydrous DMSO (20 mL) to which NaH (15 eq) had been added portionwise. The reaction mixture was stirred for 30 min and water was added followed by a satured solution of NH_4Cl (until pH 6.5). The reaction mixture was extracted with Et_2O, the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl and dried over Na_2SO_4. The solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product obtained was triturated with cyclohexane to give the title compound as light green solid (1.02 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.4-7.20 (m, 3H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), NH not observed. MS (*m/z*): 274[MH]$^+$.

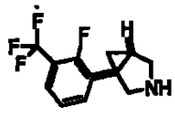
Preparation 61: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 650 mg yield from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione following the procedure reported for Preparation 38 .

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.05-7.40 (m, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 1.7 (m, 1H), 0.9 (m, 2H), NH not observed. MS (*m/z*): 246[MH]$^+$.

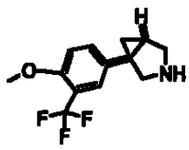
Preparation 62: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 947 mg yield from 2-fluoro-3-(trifluoromethyl) aniline (3 g) following the procedures reported for Preparations 60 and 38.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 3.0-2.7 (m, 4H), 1.6 (m, 1H), 0.7 (m, 2H); MS (*m/z*): 246[MH]$^+$.

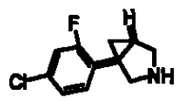
Preparation 63: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Methyloxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 430 mg yield from 4-(methyloxy)-5-(trifluoromethyl) aniline (2.2 g) following the procedures reported for Preparations 60 and 38.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.4-7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.2-3.0 (m, 4H), 1.9 (s, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.6 (m, 2H). MS (*m/z*): 258[MH]$^+$.

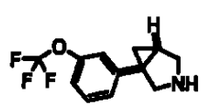
Preparation 64: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 360 mg yield from 4-chloro-2-fluoro aniline (1.87 g) following the procedures reported for Preparations 60 and 38 .

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.2-7.0 (m, 3H), 3.2-3.0 (m, 4H), 2.0 (s, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.6 (m, 2H). MS (*m/z*): 212[MH]$^+$.

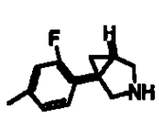
Preparation 65: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 1-[3-[(Trifluoromethyl)oxy]phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 600 mg yield from 3-trifuoromethyloxy aniline (2.65 g) following the procedures reported for Preparations 60 and 38 .

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.3-7 (m, 4H), 3.3-3.0 (m, 4H), 1.8 (s, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.95 (m, 2H); MS (*m/z*): 212[MH]$^+$.

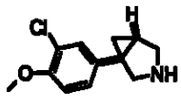
Preparation 66: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(2-Fluoro-4-methylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 148 mg yield from 2-fluoro-4-methyl aniline (2.16 g) following the procedures reported for Preparations 60 and 38.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.2 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 3.2-2.9 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.9 (m, 2H); MS (*m/z*): 192 [MH]$^+$.

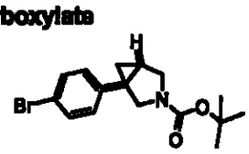
Preparation 67: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 1-[3-Chloro-4-(methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in 60 mg yield from 2-chloro-4-methyl aniline (2.36 g) following the procedures reported for Preparations 60 and 38.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.15-7 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 4H), 1.8-1.6 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); MS (*m/z*): 224[MH]$^+$.

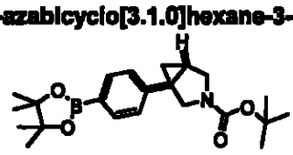
Preparation 68: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-Dimethylethyl 1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate



To a stirred solution of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (**Preparation 6**, 1.3 g) in dichloromethane (20 mL) at room temperature, triethylamine (0.99 mL) and bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate were added. Stirring was continued over 6 h, then the reaction mixture was concentrated under vacuum and the crude product treated with diethyl ether and water. The organic phase was washed with saturated ammonium chloride solution, dried over sodium sulphate and the solvent evaporated under vacuum to give a crude product that was purified by chromatography over silica gel (cyclohexane/ETOAC 9/1) affording the title compound (1.68 g, 91%).

MS (*m/z*): 282.1 [MH -C_4H_8]$^+$, 1Br.

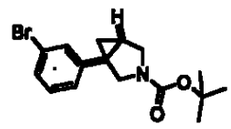
Preparation 69: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-Dimethylethyl 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate



To a stirred solution of (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimethylethyl 1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (2 g) in DMF (30 mL), at RT, bis(pinacolate)di boron (2.25 g), potassium acetate (1.75 g) and $PdCl_2$(dppf) (0.15 g) were subsequently added. The reaction mixture was heated at 85 °C for 1.5 h, poured into water and extracted twice with diethylether, and the organic phase was washed with brine and dried over sodium sulphate. The solvent was evaporated under vacuum and the crude product purified by chromatography over silica gel (cyclohexane/ETOAC 9/1) affording the title compound as a white solid (2.1 g, 92%).

MS (*m/z*): 330.3 [MH - C_4H_8]$^+$, 1Br.

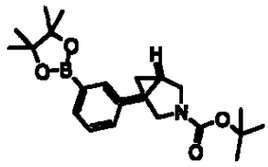
Preparation 70: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-Dimethylethyl 1-(3-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate



The title compound was prepared in 94% yield as a white solid in analogy to the method described for Preparation 68 starting from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (7.4 g).

MS (*m/z*): 282.1 $[MH-C_4H_8]^+$, 1Br.

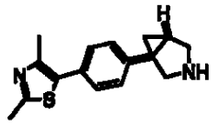
Preparation 71: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-Dimethylethyl 1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate



The title compound was prepared in 84% yield as a white solid in analogy to the method described for **Preparation 69** starting from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-dimethylethyl 1-(3-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (2.5 g).

MS (*m/z*): 330.3 $[MH-C_4H_8]^+$, 1Br.

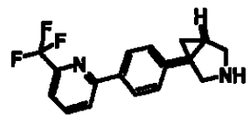
Preparation 72: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To a stirred solution of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-dimethylethyl 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (0.3 g) in tetrahydrofuran (12 mL), at RT and under a nitrogen atmosphere, 5-bromo-2,4-dimethyl-1,3-thiazole (0.22 g), cesium fluoride (0.47 g) and tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (0.06 g) were subsequently added. The reaction mixture was heated at 80 °C for 4 h and the solvent evaporated under vacuum. The crude product was treated with diethyl ether and saturated aqueous ammonium chloride solution, the organic phase was washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by chromatography over silica gel (cyclohexane/ETOAC 8/1). The purified product was then dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and trifluoroacetic acid was added (4 mL). After 2 h the reaction mixture was treated with solid sodium carbonate and the solvent evaporated. The residue was treated with water and extracted with CH_2Cl_2, the organic phase washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to give the title compound (0.1g, 34%).

MS (*m/z*): 271.2 $[MH]^+$.

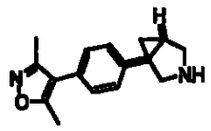
Preparation 73: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-[6-(Trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in analogy to the method described for Preparation 72 (using 2-bromo-6-(trifluoromethyl)pyridine) in 60% yield.

MS (*m/z*): 305.3 $[MH]^+$.

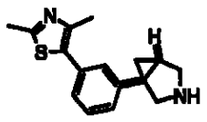
Preparation 74: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



To a stirred solution of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-dimethylethyl 1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (0.37 g) in toluene (5 mL) and ethyl alcohol (2 mL), at RT and under a nitrogen atmosphere, (3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)boronic acid (0.25 g), tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (0.03 g) and a saturated solution of potassium carbonate (2 mL) were subsequently added. The reaction mixture was heated at 88 °C for 2 h, and the solvents evaporated under vacuum. The crude product was treated with diethyl ether and water, the organic phase washed with brine, dried over sodium sulphate, concentrated under vacuum and extracted twice with ether. The solvent was evaporated and the crude product purified by chromatography over silica gel (cyclohexane/ETOAC 8/1). The recovered product was then dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and trifluoroacetic acid was added (4 mL). After 3 h the reaction mixture was treated with solid sodium carbonate and the solvent evaporated. The residue was treated with water and extracted with CH_2Cl_2, the organic phase washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated to give the title compound (0.12 g, 45%).

MS (*m/z*): 255.2$[MH]^+$.

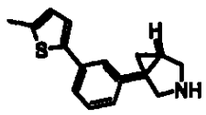
Preparation 75: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in analogy to the method described for Preparation 72, using (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-dimethylethyl 1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate intermediate 4), in 50% yield.

MS (*m/z*): 271.3 $[MH]^+$.

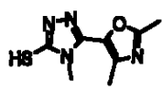
Preparation 76: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(5-Methyl-2-thienyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in analogy to the method described for Preparation 72, using (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1,1-dimethylethyl 1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate intermediate 4), in 55% yield.

MS (*m/z*): 256.2[MH]$^+$.

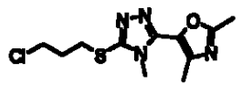
Preparation 77: 5-(2,4-Dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione



2,4-Dimethyl-1,3-oxazole-5-carboxylic acid (0.8 g), *N*-methylhydrazinecarboxamide (0.6 g), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (1.09 g), HOBt (0.038 g) and triethylamine (0.66 ml) were dissolved, under nitrogen, in dry DMF (15 ml) at room temperature. The mixture was stirred overnight, then DMF was removed under vacuum. NaOH (0.75M, 10 ml) was added and mixture was heated at 80 °C for 3 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and acidified to ca. pH 5 with HCl (aqueous, 37%). The suspended product was isolated by filtration, washing with water (2x3 ml). The cake was dried at room temperature overnight under vacuum to give the title compound in a 3:2 mixture with 2,4-dimethyl-1,3-oxazole-5-carboxylic acid as a solid foam (0.68 g, 57% yield).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 3.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), NH/SH not observed.

Preparation 78: 3-[(3-Chloropropyl)thio]-5-(2,4-dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole

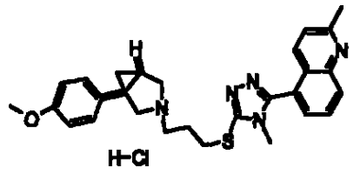


The product mixture from Preparation 77 was suspended in EtOH (10 ml). NaOEt (21% solution in EtOH, 1.14 ml) was added followed by 1-bromo-3-chloropropane (0.41 ml), the solution stirred at 90 °C for 45 min, then cooled to 25 °C. Acetic acid (0.1 eq.) was added than solvent was removed under vacuum. The solid was purified by silica gel column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc to give the title compound as a solid foam (0.44 g, 54% yield).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 3.70 (t+s, 5H), 3.35 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.30 (m, 2H).

MS (*m/z*): 287 [MH]$^+$.

Example 1: 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline hydrochloride



H-Cl

A mixture of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(methoxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 5, 42 mg), 5-[5-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline (0.26 mmol), Na_2CO_3 (0.44 mmol) and NaI (0.22 mmol) in DMF (anhydrous, 0.4 mL) was heated at 60 °C for 24 h. After elimination of the solvent under *vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and dried over Na_2SO_4. This solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane) to give 65 mg of the free base of the title compound. To a solution of this material in dichloromethane (0.2 mL) was added 0.14 mmol of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated under *vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 69 mg of the title compound as a white slightly hygroscopic solid (59% yield).

[The procedure may in analogy be adapted to other combinations of 1-substituted 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes and 3-substituted 5-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazols. An equivalent molar amount of K_2CO_3 may be used to replace Na_2CO_3.]

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.57 (bs,1H), 8.28 (bs, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.01 (dd, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.6-3.2 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.24 (quint, 2H), 2.08 (quint, 1H), 1.62/1.05 (t/t, 2H). **MS (*m/z*):** 486.3[MH]$^+$.

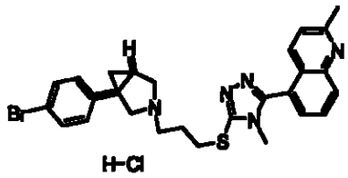
Example 1 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 20% (ethanol + 0.1% isopropanol), flow rate 25 mL/min, P 194 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 20% (ethanol + 0.1% isopropanol), flow rate 2.5 mL/min, P 194 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.

Enantiomer 1 was recovered in 15 mg yield as white solid (y=27%) from the racemate (60 mg). Rt. = 39.2 min.

Enantiomer 2 was recovered in 17 mg yield as white solid (y=30%) from the racemate (60 mg). Rt. = 43.4 min.

Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 2: 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline hydrochloride



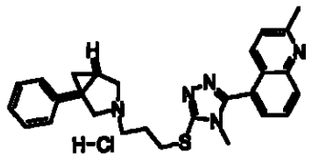
H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 39 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=40%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.28 (bs,1H), 8.16 (dd, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 4.06 (bm, 1H), 3.77 (bm, 1H), 3.6 (bm, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.5-3.2 (bm, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.23 (m, 3H), 1.58/1.14 (t/m, 2H). MS (*m/z*): 534.1[MH]$^+$, 1Br.

Example 2 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralcel OJ-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 12% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 196 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralcel OJ-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 10% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 196 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 7 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (39 mg). Rt. = 56.8 min. Purity >99% a/a by UV.
Enantiomer 2 was recovered in 7 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (39 mg). Rt. = 62.5 min. Purity >99% a/a by UV.
The absolute configuration of Enantiomer 1 was assigned using comparative VCD and comparative OR analyses of the corresponding free base to be 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline. (1*S*,5*R*)- 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (see Preparation 48) was used used as the reference.
The absolute configuration of Enantiomer 2 was assigned as described for Enantiomer 1 to be 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline.
Enantiomer 1: Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = +47 ° ($CHCl_3$, T = 20 °C, c = 0.066 g/mL).
Enantiomer 2: Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = -42 ° ($CHCl_3$, T = 20 °C, c = 0.065 g/mL).
Enantiomer 2 showed pKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 1.

Example 3: 2-Methyl-5-[4-methyl-5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline hydrochloride

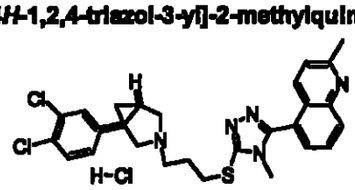


The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 74 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=59%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.4 (bs,1H), 8.3 (bs, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (bd, 1H), 7.4-7.3 (m, 5H), 4.0-3.5 (m/m, 2H), 3.7-3.45 (m/m, 2H), 3.5-3.3 (m, 7H), 2.73 (s, 3H), 2.3 (m, 3H), 1.60,1.1 (t,t 2H). MS (*m/z*): 456.3[MH]$^+$.

Example 3 was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative HPLC using a chiral column Chiralcel OD 10 µm, 250 x 20 mm, eluent A: n-hexane; B: Isopropanol, gradient isocratic 35% B, flow rate 7 mL/min, detection UV at 200-400 nm, CD 230 nm. Retention times given were obtained using an analytical HPLC using a chiral column Chiralcel OD 5 µm, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: Isopropanol, gradient isocratic 25% B, flow rate 1 mL/min, detection UV at 200-400 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 15 mg yield as white solid (y=27%) from the racemate (60 mg). Rt. = 39.2 min.
Enantiomer 2 was recovered in 17 mg yield as white solid (y=30%) from the racemate (60 mg). Rt. = 43.4 min.
Enantiomer 2 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 1.

Example 4: 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 65 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=52%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (50 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.6 (s,1H), 8.32 (bs, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.7-3.2 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.2 (m, 1H). MS (*m/z*): 524.3[MH]$^+$, 2Cl.

Example 4 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) as described in Example 1.

46

Enantiomer 1 was recovered in 19 mg yield as white solid (y=38%) from the racemate (56 mg). Rt. = 26.9 min.

The absolute configuration of Enantiomer 1 was assigned using comparative VCD and comparative OR analyses of the corresponding free base to be 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline. (1*S*,5*R*)- 1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (see Preparation 48) was used used as the reference.

The absolute configuration of Enantiomer 2 was assigned as described for Enantiomer 1 to be 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline.

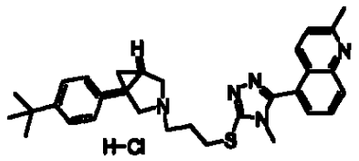
Enantiomer 1: Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = -38.4 ° ($CDCl_3$, T = 20 °C, c = 0.010 g/mL).

Enantiomer 2 was recovered in 14 mg yield as white solid (y=26%) from the racemate (56 mg). Rt. = 31.4 min.

Enantiomer 2: Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = +34.4 ° ($CDCl_3$, T = 20 °C, c = 0.010 g/mL).

Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 0.6 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 5: 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 38 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=51%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-tert-butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (29 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.16 (bs,1H), 8.15 (dd, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.7 (bm, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.15 (t, 1H), 1.51 (t, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.14 (m, 1H).
MS (*m/z*): 512.4 $[MH]^+$.

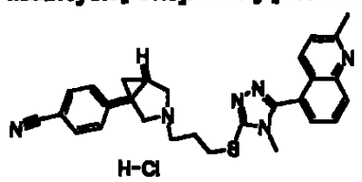
Example 5 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) as described in Example 1 but applying a pressure of 200 bar instead of 194 bar.

Enantiomer 1 was recovered in 6.5 mg yield as white solid (y=30%) from the racemate (23 mg). Rt. = 7.0 min.

Enantiomer 2 was recovered in 5 mg yield as white solid (y=23%) from the racemate (23 mg). Rt. = 7.8 min.

Enantiomer 2 showed fpKi (D3) > 0.9 log-unit higher than Enantiomer 1.

Example 6: 4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile hydrochloride

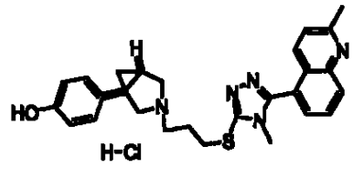


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 19 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=27%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-cyanophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (25 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.45 (bs,1H), 8.26 (bd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.8 (d/d, 3H), 7.5 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.67 (t, 1H), 3.6-3.2 (bm, 5H), 3.43 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.25 (quint., 2H),1.71/1.22 (dt, 2H).

Example 7: 4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenol hydrochloride

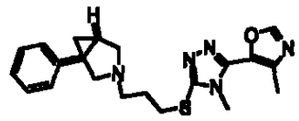


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 10 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=11%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (38 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.17 (bs,1H), 9.4 (s,1H), 8.15 (bd, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.12(d, 2H), 6.73 (d, 2H), 3.98 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.5 (bm, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.5-3.2 (bm, 4H), 2.7 (s, 3H), 2.22 (bquint. 2H), 2.03 (m, 1H),1.48/1.03 (dm, 2H).
MS (*m/z*): 486.2[MH]$^+$.

Example 8: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

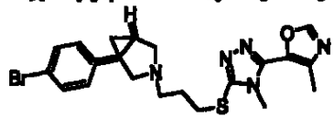


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 75 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=70%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.46 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 4.04 (dd, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.7-3.4 (m, 2H), 3.4-3.2 (m+t, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (m, 3H), 1.64,1.1 (2t, 2H).

Example 9: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 24 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=28%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.29 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.27 (dd, 2H), 4.03 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.5-3.2/3.28 (m+t, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (m, 3H), 1.59/1.12 (2t, 2H). MS (*m/z*): 474.1[MH]$^+$.

Example 9 was separated to give the separated *enantiomers* by *semi*preparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralcel AS-H, 25 x 2:1 cm, eluent CO_2 containing 11% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 192 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm, loop 2 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 10% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 199 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.

Enantiomer 1 was recovered in 59 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (138 mg). Rt. = 22.2 min. Purity >99% a/a by UV

Enantiomer 2 was recovered in 50 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (138 mg). Rt. = 30.6 min. Purity >99% a/a by UV

The absolute configuration of Enantiomer 1 was assigned using comparative VCD and comparative OR analyses of the corresponding free base to be (1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. (1*R*,5*S*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (compare Preparation 32) was used used as the reference.

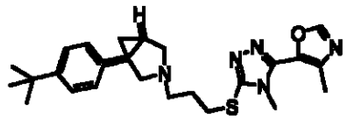
The absolute configuration of Enantiomer 2 was assigned as described for Enantiomer 1 to be (1*R*,5*S*)-1-(4-bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

Enantiomer 1: Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = -51 ° ($CHCl_3$, T = 20 °C, c = 0.00913 g/mL).

Enantiomer 2: Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = +27 ° ($CHCl_3$, T = 20 °C, c = 0.0113 g/mL).

Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 10: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

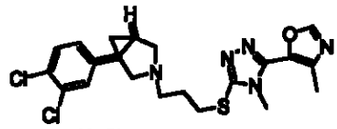


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 52 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=57%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-tert-butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg).

NMR (^{1}H, CD3OD): δ 8.4 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.3 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 452.3[MH]$^+$.

Example 11: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

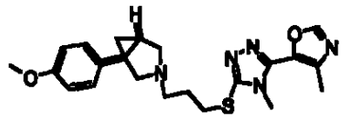
The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 35 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=32%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (50 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.11 (vbs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.6 (d+d, 2H), 6.29 (dd, 1H), 4.04/3.74 (2dd, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.2 (m, 4H), 3.28 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (quint, 1H), 2.15 (quint., 2H), 1.53/1.2 (2t, 2H). **MS** (*m/z*): 464.1[MH]$^+$, 2Cl.

Example 11 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 8% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 194 bar, T 38 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 8% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 190 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 12.5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (29 mg). Rt. = 38.0 min. Purity 98.6% a/a by UV.
Enantiomer 2 was recovered in 12.5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (29 mg). Rt. = 40.8 min. Purity 98.6% a/a by UV.

Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 0.5 log-units higher than Enantiomer 2.

Example 12: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



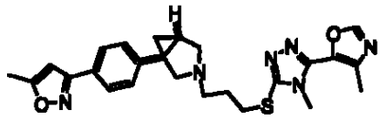
H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 38 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=39%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.18 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.6-3.2 (m, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (quint, 2H), 2.07 (quint., 1H), 1.49/1.05 (2t, 2H). **MS** (*m/z*): 426.2[MH]$^+$.

Example 12 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 9% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 192 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 8% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 190 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (30 mg). Rt. = 28.7 min. Purity >99% a/a by UV.
Enantiomer 2 was recovered in 12.5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (30 mg). Rt. = 36.4 min. Purity >99% a/a by UV.
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 13: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(5-methyl-3-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

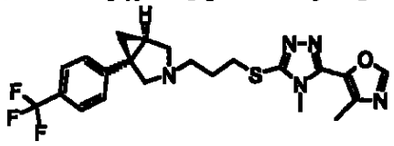


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 30 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=25%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(5-methyl-3-isoxazolyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (55 mg).

NMR (^{1}H, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.16/3.88 (2d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.48-3.4 (2t, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (m, 3H), 1.51/1.37 (2t, 2H). MS (*m/z*): 477.2[MH]$^+$.

Example 14: (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

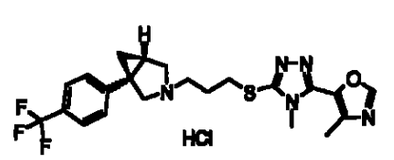


A mixture of (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 18, 10.4 g), 3-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazole (Preparation 14, 15.0 g), K_2CO_3 (7.5 g) and NaI (8.23 g) in DMF (anhydrous, 100 mL) were heated at 60 °C for 15 h. The mixture was then allowed to cool to room temperature, diluted with Et_2O (250 mL) and water (200 mL). After separation of the two phases, the aqueous layer was extracted again with Et_2O (2 x 200 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 150 mL) and then dried over Na_2SO_4. After evaporation of the solvent *in vacuo*, the crude product was purified by flash chromatography (dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane) to give 16.5 g of a yellow solid. The material thus obtained was triturated with Et_2O to provide the title compound (13 g) as white solid (y = 61%).

Assignment of the configuration of the title compound is based on two lines of evidence: The fact that it was prepared from (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (of known configuration, see Preparation 14) and by comparison with the spectroscopic data obtained for (1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane: Bands in the VCD spectrum of the title compound are coincident with the corresponding bands in the spectrum of (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, additionally the sign of the specific rotation is the same for both compounds.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.56 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.47 (t, 1H), 0.8 (dd, 1H). MS (*m/z*): 464 [MH]$^+$.

Example 15: (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



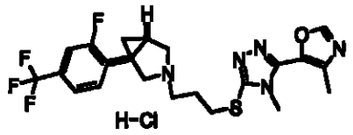
Hydrochloric acid (1M solution in Et_2O, 19.4 mL) was added dropwise under N_2 to a solution of (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-

92

yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Example 14, 9 g) in Et_2O (anhydrous, 135 mL). The resulting suspension was allowed to stir at room temperature for 2 h. The solid was then filtered, washed with Et_2O and dried *in vacuo* overnight to provide the title compound (8.9 g) as off white solid (y = 92%).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.16 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.1 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.5 (bm, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (quint, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.62/1.23 (t/t, 2H). MS (*m/z*): 464 $[MH]^+$.

Example 16: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane hydrochloride



A mixture of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane (Preparation 38, 700 mg, 2.8 mmol), 3-[(3-Chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazole (Preparation 14, 3.4 mmol), Na_2CO_3 (3.4 mmol) and NaI (3.4 mmol) in DMF (anhydrous, 6 mL) was heated at 60 °C for 24 h. After elimination of the solvent under *vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and dried over Na_2SO_4. This solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane) to give 503 mg of the free base of the title compound.

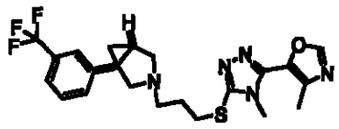
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.32-7.2 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.52 (dd, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (dd, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.40 (t, 1H), 0.76 (dd, 1H). MS (*m/z*): 482.2$[MH]^+$.

The title compound was obtained as a white solid following the method described for Example 15.

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.28 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 4/ 3.57 (d/m, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.5-3.2 (vbm, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (quint., 2H), 1.62/1.16 (2t, 2H). MS (*m/z*): 481$[MH]^+$.

Example 16 was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative HPLC using a chiral column Chiralpak AD 10 µm, 250 x 21 mm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol + 0.1% isopropyl amine, gradient isocratic 9% B, flow rate 7 mL/min, detection UV at 200-400 nm. Retention times given were obtained using an analytical HPLC using a chiral column Chiralpak AD-H 5 µm, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol, gradient isocratic 15% B, flow rate 0.8 mL/min, detection UV at 200-400 nm.
Enantiomer 1 was recovered as white solid, Rt. = 15.4 min.
Enantiomer 2 was recovered as white solid, Rt. = 16.3 min.
Enantiomer 2 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 1.

Example 17: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-{3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



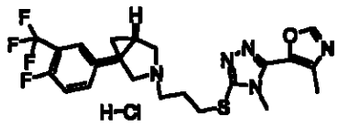
H-Cl

(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was prepared in analogy to the method described in Preparations 15, 16 and 17. From this material the title compound was obtained as a white slightly hygroscopic solid following the method described for Examples 14 and 15.

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.5 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 3.8-3.2 (m, 8H), 3.29 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.68 (t, 1H), 1.21 (t, 1H). MS (*m/z*): 464 $[MH]^+$.

Example 17 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 10% (ethanol + 0.1% isopropanol), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 10% (ethanol + 0.1% isopropanol), flow rate 22 mL/min, P 190 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered as white solid, Rt. = 17.6 min.
Enantiomer 2 was recovered as white solid, Rt. = 18.4 min.
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 18: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane hydrochloride

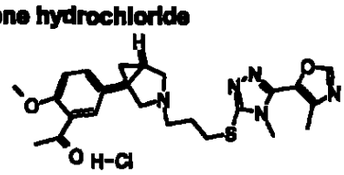


H-Cl

(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was prepared in analogy to the method described in Preparations 15, 16 and 17. From this material the title compound was obtained as a white slightly hygroscopic solid following the method described for Examples 14 and 15.

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.2 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (dm, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.54 (t, 1H), 1.22 (dd, 1H). MS (*m/z*): 481 $[MH]^+$.

Example 19: 1-[5-[(*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone hydrochloride

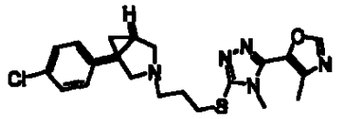


The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 25 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[5-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-2-(methyloxy)phenyl]ethanone (32 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.31 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.6-3.2 (bm, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.5 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (quint, 2H), 2.09 (quint, 1H), 1.54-1.08 (2t, 2H). **MS** (*m/z*): 488[MH]$^+$.

Example 19 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 15% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 196 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 15% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 190 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 14 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 12.5 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 2 was recovered in 16 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 16.8 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 20: (*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

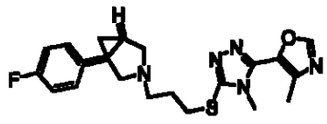


The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 99 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (58 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 9.93(bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (bm, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.47-1.14 (2t, 2H). **MS** (*m/z*): 431[MH]$^+$.

Example 20 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 15% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 192 bar, T 38 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 15% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 190 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 17 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 7.8 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 2 was recovered in 17 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 9.7 min. Purity >99% a/a by UV
The absolute configuration of Enantiomer 1 was assigned using comparative VCD and comparative OR analyses of the corresponding free base to be (1*S*,5*R*)-1-(4-chlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline (compare Example 2) was used used as the reference.
The absolute configuration of Enantiomer 2 was assigned as described for Enantiomer 1 to be (1*R*,5*S*)-1-(4-chlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
Enantiomer 1: Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = -25 ° ($CHCl_3$, T = 20 °C, c = 0.0068 g/mL).
Enantiomer 2: Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = +29 ° ($CHCl_3$, T = 20 °C, c = 0.0068 g/mL).
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 21: (*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

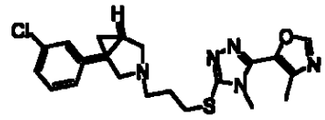
The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 78 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-fiorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (49 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.06 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.19 (t, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.5-3.2 (bm, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.49-1.1 (2t, 2H). MS (*m/z*): 414[MH]$^+$.

Example 21 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x

2.1 cm, eluent CO_2 containing 7% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 196 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 6% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 190 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 14 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 26.2 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 2 was recovered in 16 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 32.4 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 22: (*1S,5R/1R,5S*)-1-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



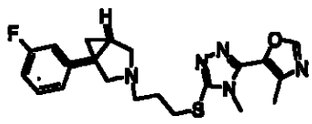
H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 184 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (116 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 9.88 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 4.06 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.62-3.54 (t/m, 2H), 3.5-3.3 (bm, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.46-1.19 (2m, 2H). MS (*m/z*): 431[MH]$^+$.

Example 22 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 15% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 192 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Berger) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 15% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 18 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 29.6 min. Purity 100% a/a by UV.
Enantiomer 2 was recovered in 16 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 32.0 min. Purity 100% a/a by UV
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 23: (*1S,5R/1R,5S*)-1-(3-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



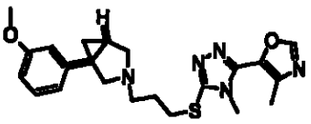
H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 150 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-fluorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (116 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.21 (bs,1H), 8.58 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2-7.0 (m, 3H), 4.03 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.61 (t/m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.57-1.17 (t/m, 2H). MS (*m/z*): 414 $[MH]^+$.

Example 23 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 7% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 192 bar, T 38 °C, detection UV at 220 nm, loop 1 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 6% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 190 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 12 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 24.8 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 2 was recovered in 14.5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 26.0 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 24: (*1S,5R/1R,5S*)-3-{3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

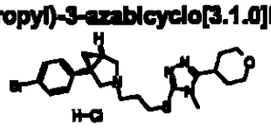
The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 140 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (116 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.16 (bs,1H), 8.58 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.85 (m, 3H), 4.03 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.3 (bm, 4H), 3.28 (t/m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 1.53-1.1 (t/m, 2H). MS (*m/z*): 426 $[MH]^+$.

Example 24 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralcel OJ-H, 25 x

2.1 cm, eluent CO_2 containing 13% (2-propanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 200 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Berger) using a chiral column Chiralcel OJ-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 13% (2-propanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 13.5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 24.2 min. Purity >99% a/a by UV.
Enantiomer 2 was recovered in 13.5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 26.8 min. Purity >99% a/a by UV.
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

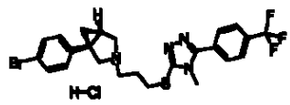
Example 25: (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-{3-[[4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 33 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 32, 30 mg).

NMR (^{1}H, CD3OD): δ 7.54 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.08 (m, 3H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.3 (m, 3H), 2.25 (m, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.48-1.34 (2m, 2H). MS (*m/z*): 478[MH]$^+$.

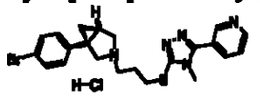
Example 26: (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 36 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 32, 30 mg).

NMR (^{1}H, CD3OD): δ 7.96 (m, 4H), 7.54 (d, 2H), 7.29 (t, 2H), 4.14 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.30 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.34 (t, 1H). MS (*m/z*): 578[MH]$^+$.

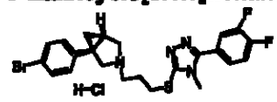
Example 27: (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-{3-[[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 49 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 32, 30 mg).

NMR (^{1}H, CD3OD): δ 8.97 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.29 (t, 2H), 4.15 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.29 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.34 (t, 1H). **MS** (*m/z*): 471[MH]$^+$.

Example 28: (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-{[5-(3,4-difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 26 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 32, 30 mg).

NMR (^{1}H, CD3OD): δ 7.72 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.28 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.34 (t, 1H). **MS** (*m/z*): 506[MH]$^+$.

Example 29: 6-[5-({3-[(*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline hydrochloride



H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 110 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (87 mg).

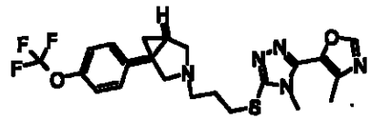
NMR (^{1}H, CD3OD): δ 8.95 (d,1H), 8.39 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.37 (m, 4H), 4.17 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.5 (2m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.31 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 490 [MH]$^+$.

Example 29 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 25% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 199 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Berger) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 25% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 13.5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 24.3 min. Purity 87.6% a/a by UV.

100

Enantiomer 2 was recovered in 5 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 26.5 min. Purity 100% a/a by UV.
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 30: (*1S,5R/1R,5S*)-3-{3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



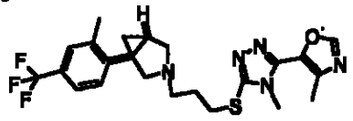
H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 246 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (205 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.33 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.2 (bm, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.2 (m, 3H), 1.61-1.16 (2t, 2H).
MS (*m/z*): 480[MH]$^+$.

Example 30 was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative HPLC using a chiral column Chirapak AS-H, 25 x 2 cm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol, gradient isocratic 15% B v/v, flow rate 7 mL/min, detection UV at 220 nm. Retention times given were obtained using chiral column Chiracel OD, 25 x 0.46 cm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol, gradient isocratic 10% B v/v, flow rate 1 mL/min, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 15 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 28.3 min. Purity >99% a/a by UV.
Enantiomer 2 was recovered in 16 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (40 mg). Rt. = 50.6 min. Purity >99% a/a by UV.
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 31: (*1S,5R/1R,5S*)-3-{3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

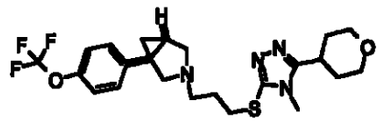
The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 46 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (71.5 mg).

101

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.25 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.8 (m, 3H), 3.97-3.7 (dd/m, 2H), 3.79/3.4 (dd/m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.13 (quint., 2H), 1.61-1.01 (2t, 2H). MS (*m/z*): 478[MH]$^+$.

Example 32: not used

Example 33: (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



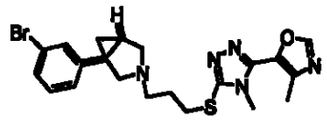
H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 72 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (100 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.45 (bs, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.04 (bm, 1H), 3.94 (dm, 2H), 3.73 (bm, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.6-3.3 (bm, 6H), 3.22 (t, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.63-1.16 (2t, 2H). MS (*m/z*): 483 [MH]$^+$.

Example 33 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 8% (2-propanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 200 bar, T 38 °C, detection UV at 220 nm. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Berger) using a chiral column Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 8% (2-propanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 15 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (65 mg). Rt. = 23.2 min. Purity 100% a/a by UV.
Enantiomer 2 was recovered in 12 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (65 mg). Rt. = 24.6 min. Purity 100% a/a by UV.
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 34: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



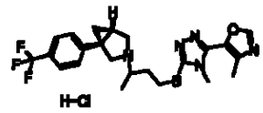
H-Cl

102

The title compound was prepared in 23 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (140 mg) in analogy to the method described in Example 1 and purifying the free base of the title compound by preparative HPLC using a column X Terra MS C18 5µm, 100 x19 mm, eluent A: H_2O+0.1% TFA; B: CH_3CN+0.1% TFA, gradient 10% (B) for 1 min, from 10% (B) to 35% (B) in 12 min, flow rate 17 mL/min, detection UV at 200-400 nm. Retention times given were obtained using column X Terra MS C18 5µm, 50 x 4.6 mm, eluent A: H_2O+0.1% TFA; B: CH_3CN+0.1% TFA, gradient isocratic 25% B v/v, flow rate 1 mL/min, detection UV at 200-400 nm. Rt. = 6.28 min. Purity 98.4% a/a by UV.

NMR (1H, DMSO): δ 9.9 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7-3.2 (m, 6H), 3.7 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.47 (t, 1H), 1.2 (t, 1H). MS (*m/z*): 512[MH]$^+$.

Example 35: (*1S,5R*)-3-(1-Methyl-3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

A mixture of (1*S*,5*R*)-3-(3-chloro-1-methylpropyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hexane (Preparation 20, 105 mg), 4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione (0.43 mmol), TEA (0.46 mmol) and NaI (0.43 mmol) in DMF (anhydrous, 1.6 mL) was heated at 60 °C for 12 h. After elimination of the solvent under *vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with H_2O and dried over Na_2SO_4. This solution was concentrated *in vacuo*, treated with cyclohexane and filtered to give 125 mg of the free base of the title compound. To a solution of this material in dichloromethane (0.2 mL) was added 0.34 mmol of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated under *vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 105 mg of the title compound as a white slightly hygroscopic solid.
MS(*m/z*): 478[MH]$^+$.

Example 35 was separated to give the separated diastereoisomers by semi-preparative HPLC using a chiral column Chirapak AD, 25 x 2 cm, eluent A: n-hexane; B: ethanol+ 0.1% isopropylamine, gradient isocratic 15% B v/v, flow rate 7 mL/min, UV wavelength range 220-400 nm. Retention times given were obtained using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent A: n-hexane; B: ethanol+ 0.1% isopropylamine, gradient isocratic 17% B v/v, flow rate 1 mL/min, UV wavelength range 200-400 nm.
Diastereoisomer 1 was recovered in 30 mg yield as a white solid, hydrochloride salt from the diastereomeric mixture (105mg). Rt. = 17.9 min. Purity 99.4% a/a by UV

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.33 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.07 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.56 (bs, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.4 (s,

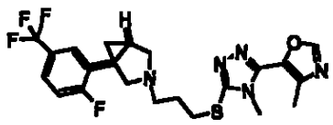
103

3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.2 (m, 1H). **MS (*m/z*)**: 478[MH]$^+$.

Diastereoisomer 2 was recovered in 46 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the diastereomeric mixture (105mg). Rt. = 21.2 min. Purity >99% a/a by UV

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.26 (bs,1H), 8.58 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.14 (dd, 1H), 3.8-3.6 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.53 (bs, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.4-2.25 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.2 (m, 1H). **MS (*m/z*)**: 478[MH]$^+$.

Example 36: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 144 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from 1(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*) -[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (109 mg).

NMR (^{1}H, CD_3OD): δ 8.41 (s,1H), 7.8 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (bd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (q, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.35 (m, 1H). **MS (*m/z*)**: 482[MH]$^+$.

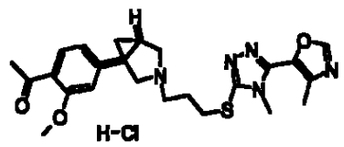
Example 36 was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative HPLC using a chiral column Chirapak AS-H, 25 x 2 cm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol + 0.1% isopropylamine, gradient isocratic 10% B v/v, flow rate 7 mL/min, detection UV at 220 nm. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Berger) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 7% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.

Enantiomer 1 was recovered in 48 mg yield as a white solid, hydrochloride salt from the racemate (138 mg). Rt. = 21.2 min. Purity 100% a/a by UV

Enantiomer 2 was recovered in 48 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (138 mg). Rt. = 22.7 min. Purity 99% a/a by UV

Enantiomer 2 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 1.

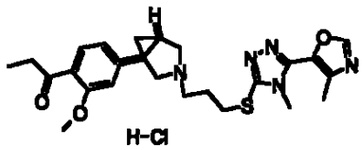
Example 37: 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 70 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from 1-[4-[(1*S*,5*R* /1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone (87 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$) of the corresponding free base: δ 8.0 (s,1H), 7.7 (d, 1H), 6.7-6.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.1 (d, 1H), 2.6 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 0.8 (m, 1H). **MS (*m/z*):** 468[MH]$^+$.

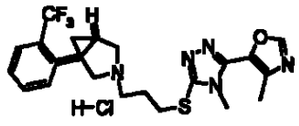
Example 38: 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 75 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from 1-[(1*S*,5*R* /1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone (106 mg).

Free base NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.9 (s,1H), 6.65 (d, 1H), 6.7 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.1 (d, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.6 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.1 (m, 3H), 0.8 (m, 1H). **MS (*m/z*):** 482[MH]$^+$.

Example 39: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

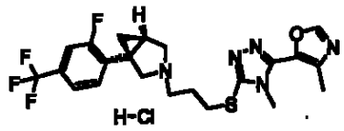


The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 7 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (53 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.48 (bs,1H), 8.55 (s, 1H), 7.9-7.6 (m, 4H), 3.9-3.1 (bm, 8H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.2 (m, 1H), 1.1 (m, 1H). **MS (*m/z*):** 464[MH]$^+$.

105

Example 40: (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



The free base of the title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 from (1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. A mixture of (1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 39, 727mg, 2.97mmol), 3-[(3-Chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazole (Preparation 14, 3.6mmol.), K_2CO_3 (3.6mmol.) and NaI (2.97mmol) in DMF anhydrous was heated at 60 °C for 24 h. After elimination of the solvent under *vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and dried over Na_2SO_4. This solution was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane) to give 940 mg of the free base of the title compound.

This free base (886 mg) was converted to the hydrochloride salt (847 mg) according to the method described in Example 1. The title compound was obtained as a white solid.

Analytical Chiral HPLC confirmed the product to be identical to Enantiomer 2 of Example 16.

NMR and MS data corresponded to those reported for Example 16.

The absolute configuration of the title compound was confirmed using comparative VCD and comparative OR analyses of the corresponding free base to be (1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane. (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (see Example 14) was used used as the reference.

Specific Optical Rotation of the corresponding free base: $[\alpha]_D$ = - 42 ° ($CDCl_3$, T = 25 °C, c ≅ 0.005 g/0.8 mL).

Examples 41-52:

To a solution of the respective 3-thio-5-aryl-1,2,4-triazole (prepared in analogy to the method described in Preparation 13, 0.131 mmol) in dry acetonitrile (2 mL) 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diaza-phosphorine on polystyrene (90 mg, 2.2 mmol/g) was added and the resulting mixture was shaken for 30 minutes at room temperature. (1*S*,5*R*)-3-(3-Chloropropyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg) was added and the resulting mixture was shaken at 70 °C for three hours. After cooling the resin was removed by filtration, washed with methanol (2 mL), and then the solvent was removed under reduced pressure. Purifications were carried out using mass directed HPLC using a Waters XTerra Prep MS C18 10µm, 30x150 mm column using the following conditions:

106

	Time	Flow	% A	% B
Prerun	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1
Run	0	40 ml/min	99	1
	10	40 ml/min	75	25
	14.5	40 ml/min	10	90
	15	40 ml/min	0	100
Postrun	0	40 ml/min	0	100
	0.2	45 ml/min	0	100
	1.5	45 ml/min	0	100
	2	40 ml/min	0	100

A= H2O + 0.1% formic acid

B = ACN + 0.1% formic acid

Then solvent was removed under reduced pressure to give the respective compounds as formate salts. The residues were taken up with methanol (1 mL) and loaded on SCX SPE cartridges (1g), washed with methanol (3 mL) and eluted with a 2 M ammonia solution in methanol (3 mL), then the solvent was removed under reduced pressure. The residues were taken up with dichloromethane (1 mL) and a 1.0 M HCl solution in diethylether was added (0.131 mmol), then the solvent was removed under reduced pressure to give product compounds summarised in TABLE 1 as hydrochloride salts.

Analytical Chromatographic conditions:

Column: X Terra MS C18 5 mm, 50 x 4.6 mm

Mobile phase: A: NH4HCO3 sol. 10 mM, pH10; B: CH3CN

Gradient: 10% (B) for 1 min, from 10% (B) to 95% (B) in 12 min, 95% (B) for 3 min

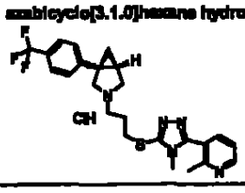
Flow rate: 1 mL/min

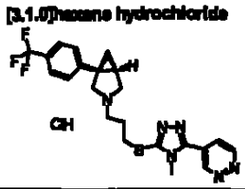
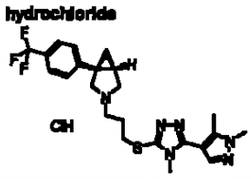
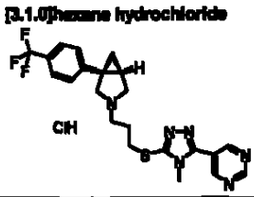
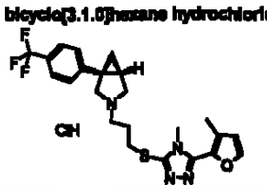
UV wavelenght range: 210-350 nm

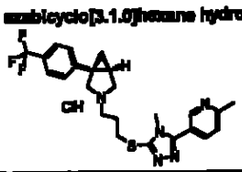
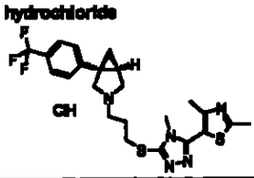
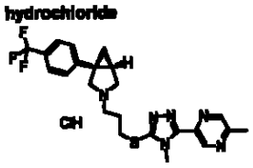
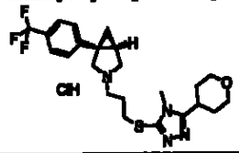
Mass range: 100-900 amu

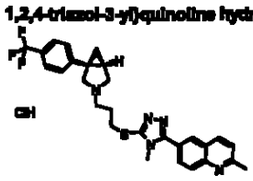
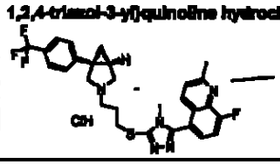
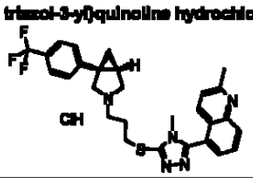
Ionization: ES+

TABLE 1

EX	Name and Structure	R (min)	Analytical data
41	(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	9.36	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.84 (bs, HCl), 8.77 (dd, 1H), 8.19 (bd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), ca 3.8 (s, 3H), 3.6-3.3 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.20 (m, 1H). NMR (^{19}F, DMSO): δ -60.8. MS (m/z): 474 $[M+H]^+$.

42	(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane hydrochloride 	8.84	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.24 (bs, HCl), 9.56 (m, 1H), 9.39 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (bm, 1H), 3.7-3.3 (m, 6H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.58 (t, 1H), 1.14 (t, 1H). MS (m/z): 461 [M-H]$^+$.
43	(1S,5R)-3-(3-[[5-(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	9.27	MS (m/z): 477 [M-H]$^+$
44	(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane hydrochloride 	8.92	MS (m/z): 461 [M-H]$^+$
45	(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(3-methyl-2-furanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	10.72	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.56 (bs, HCl), 7.86 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.7-3.3 (m, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.74 (t, 1H), 1.21 (t, 1H). MS (m/z): 463 [M-H]$^+$.

46	(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	9.47	MS (m/z): 474 $[M-H]^+$
47	(1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	9.79	MS (m/z): 494 $[M-H]^+$
48	(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	10.15	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.41 (bs, HCl), 9.11 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (d, 1H), 3.6-3.2 (m, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.14 (m, 1H). MS (m/z): 475 $[M-H]^+$.
49	(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	9.15	MS (m/z): 467 $[M-H]^+$

80	2-Methyl-8-{4-methyl-5-[(3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}quinoline hydrochloride 	10.17	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.41 (bs, HCl), 8.87 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.2 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.72 (t, 1H), 1.19 (t, 1H). MS (m/z): 524 $[M+H]^+$.
81	8-Fluoro-2-methyl-5-{4-methyl-5-[[3-((1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}quinoline hydrochloride 	10.14	MS (m/z): 542 $[M+H]^+$
82	2-Methyl-5-{4-methyl-5-[[3-((1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-yl)propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}quinoline hydrochloride 	10.12	MS (m/z): 524 $[M+H]^+$

Examples 53-58:

To a solution of the respective 3-thio-5-aryl-1,2,4-triazole (0.124 mmol) in dry acetonitrile (2 mL) 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diaza-phosphorine on polystyrene (85 mg, 2.2 mmol/g) was added and the resulting mixture was shaken for 30 minutes at room temperature, then (1*S*,5*R*)-3-(3-chloropropyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg) was added and the resulting mixture was shaken at 50 °C overnight. After cooling the resin was removed by filtration, washed with methanol (2mL) and then the solvent was removed under reduced pressure. Purifications were carried out using mass directed HPLC:

Preparative chromatographic conditions (prep. HPLC of 6 out of 6 compounds)

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

Mobile phase: A: NH_4HCO_3 sol. 10 mM, pH10; B: CH_3CN

Gradient: 30% (B) for 1 min, from 30% (B) to 95% (B) in 9 min, 95% (B) for 3 min

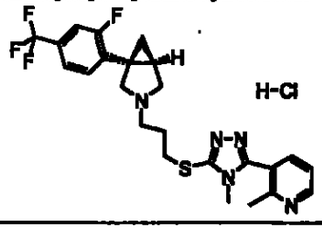
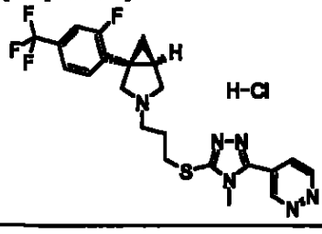
Flow rate: 17 mL/min

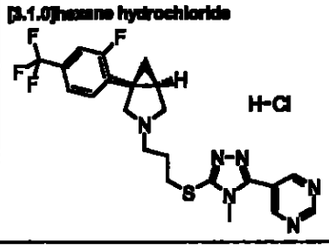
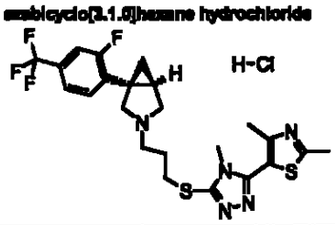
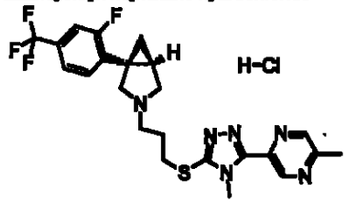
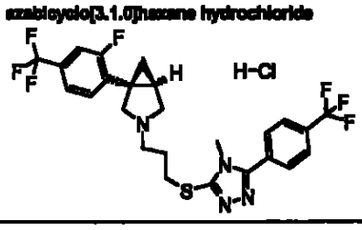
UV wavelenght range: 210-350 nm
Mass range: 100-900 amu
Ionization: ES+

Then solvent was removed under reduced pressure to give compounds as free bases. The residues were taken up with dichloromethane (2 mL) and a 1.0 M HCl solution in diethylether was added (0.124 mmol) then solvent was removed under reduced pressure to give to give product compounds summarised in TABLE 2 as hydrochloride salts.

Analytical chromatographic conditions
Column: X Terra MS C18 5 mm, 50 x 4.6 mm
Mobile phase: A: NH4HCO3 sol. 10 mM, pH10; B: CH3CN
Gradient: 30% (B) for 1 min, from 30% (B) to 95% (B) in 9 min, 95% (B) for 3 min
Flow rate: 1 mL/min
UV wavelenght range: 210-350 nm
Mass range: 100-900 amu
Ionization: ES+

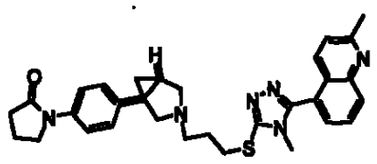
TABLE 2

Example	Name and Structure	R (min)	Analytical data
53	(1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	6.66	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.64 (bs, HCl), 8.72 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.7-3.3 (m, 5H), 3.5-3.3 (2 x t, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.73 (t, 1H), 1.15 (t, 1H). MS (m/z): 462 [MH
54	(1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane hydrochloride 	6.09	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.66 (bs, HCl), 9.53 (m, 1H), 9.47 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.7-3.4 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.74 (t, 1H), 1.14 (t, 1H). MS (m/z): 479 [MH

86	(1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane hydrochloride 	6.22	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.05 (bs, HCl), 9.38 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.02 (bd, 1H), 3.81 (bd, 1H), 3.69 (t, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.55 (t, 1H), 1.17 (t, 1H). MS (m/z): 479 [MH]$^+$.
88	(1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	7.17	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.45 (bs, HCl), 7.73 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.5-3.3 (m, 5H), 3.5-3.3 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.67 (t, 1H), 1.55 (t, 1H). MS (m/z): 512 [MH]$^+$
87	(1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	7.7	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.23 (bs, HCl), 9.17 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.6 (d, 1H), 3.5-3.3 (m, 2H), 3.5-3.2 (bm, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.61 (t, 1H), 1.16 (t, 1H). MS (m/z): 493 [MH
89	(1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl]-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	8.02	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.64 (bs, HCl), 7.96 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.34 (bm, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.73 (t, 1H), 1.14 (t, 1H). MS (m/z): 545 [MH

112

Example 59: 1-{4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(2-methyl-8-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone hydrochloride

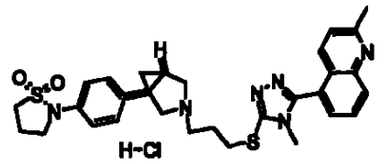


H-Cl

A Schlenk tube was charged with 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline (*cf.* Example 2; 0.15 g), 2-pyrrolidinone (32 mg), tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (6 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (10 mg), cesium carbonate (130 mg) and 1,4-dioxane (2 mL). The Schlenk tube was sealed with a teflon screwcap and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with dichloromethane (10 mL), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane) to give 60 mg of the free base of the title compound. To a solution of this material in dichloromethane (0.4 mL) was added HCl (0.11 mL, 1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 64 mg of the title compound as a white solid.

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.48 (bs,1H), 8.24 (bd, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.76 (dd, 1H), 3.70/3.10 (bm, 8H), 3.45 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.63/1.10 (t/t, 2H). **MS (*m/z*):** 539 $[MH]^+$.

Example 60: 5-[5-[(3-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}-2-methylquinoline hydrochloride



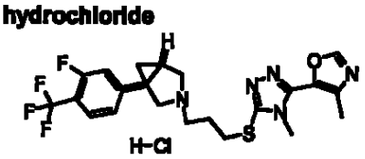
H-Cl

A Schlenk tube was charged with 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline (*cf.* Example 2; 0.15 g), isothiazolidine 1,1-dioxide (46 mg), tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) (6 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (10 mg), cesium carbonate (130 mg) and 1,4-dioxane (2 mL). The Schlenk tube was sealed with a teflon screwcap and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with dichloromethane (10 mL), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography

(dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane) to give 50 mg of the free base of the title compound. To a solution of this material in dichloromethane (0.3 mL) was added HCl (0.087 mL, 1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 52 mg of the title compound as a white solid.

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.57 (bs,1H), 8.27 (bd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.03 (dd, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.60/3.20 (bm, 8H), 3.45 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.66/1.10 (t/m, 2H). **MS** (*m/z*): 575 $[MH]^+$.

Example 61: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-methyl-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



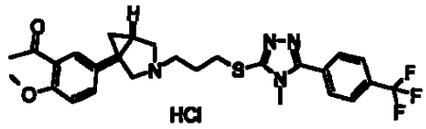
H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 247 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (338 mg).

NMR (^{1}H, CD3OD): δ 8.4 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.81 (t, 1H), 1.45 (t, 1H). **MS** (*m/z*): 496 $[MH]^+$.

Example 61 was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 12% (Ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 194 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Berger) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 10% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 42 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (100 mg). Rt. = 27.1 min. Purity 100% a/a by UV.
Enantiomer 2 was recovered in 34 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (100 mg). Rt. = 31.0 min. Purity 100% a/a by UV.
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 2 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 62: 1-(2-(Methyloxy)-5-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}phenyl)ethanone hydrochloride

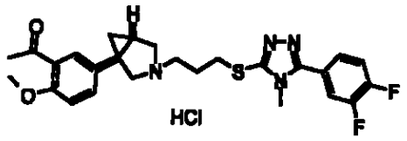


HCl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 51 mg yield as a white solid (y=60%) from 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone (35 mg) and 3-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazole (60 mg, prepared in analogy to the method described in Preparation 13).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, **free base**): δ 7.80-7.70 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.24 (m, 3H), 3.15 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.10-1.90 (quint, 2H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 531 $[MH]^+$.

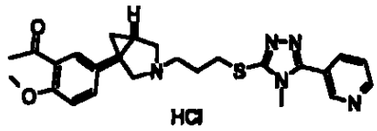
Example 63: 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 40 mg yield as a white solid (y=50%) from 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone (35 mg) and 3-[(3-chloropropyl)thio]-5-(3,4-difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole (54 mg, prepared in analogy to the method described in Preparation 13).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, **free base**): δ 7.56-7.19 (m, 5H), 6.84 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.38-3.24 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.42 (m, 4H), 2.10-1.90 (quint, 2H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 499 $[MH]^+$.

Example 64: 1-{2-(Methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone hydrochloride

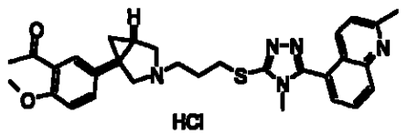


The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 32 mg yield as a yellow solid (y=42%) from 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone (35 mg) and 3-(5-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine (48 mg, prepared in analogy to the method described in Preparation 13).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, **free base**): δ 8.87 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.67-2.42 (m, 4H), 2.10-1.90 (quint, 2H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 464 $[MH]^+$.

115

Example 65: 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone hydrochloride

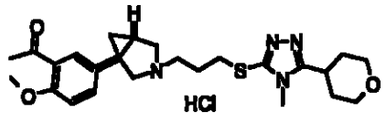


HCl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 50 mg yield as a yellow solid (y=60%) from 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone (35 mg) and 5-(5-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2-methylquinoline (60 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.38 (bs,1H), 8.2 (m, 2H), 7.91 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H), 3.6-3.2 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.23 (quint, 2H), 2.11 (quint, 1H), 1.57 (t, 1H), 1.1 (t, 1H). **MS** (*m/z*): 528 $[MH]^+$.

Example 66: 1-[2-(Methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone hydrochloride

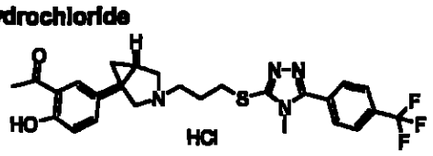


HCl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 24 mg yield as a white solid (y=32%) from 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone (35 mg) and 3-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole (50 mg, prepared in analogy to the method described in Preparation 13).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, **free base**): δ 7.49 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.40 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 3H), 3.05 (d, 1H), 2.82-2.95 (m, 1H), 2.63-2.40 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.15-1.77 (m, 6H), 1.62 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.70 (m, 1H). **MS** (*m/z*): 471 $[MH]^+$.

Example 67: 1-(2-Hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}phenyl)ethanone hydrochloride



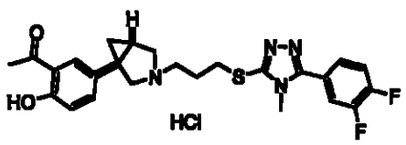
HCl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 35 mg yield as a white solid (y=33%) from 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-

2-hydroxyphenyl]ethanone (43 mg) and 3-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazole (60 mg, prepared in analogy to the method described in Preparation 13).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, free base): δ 12.2 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.35 (m, 4H), 2.0 (quint, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.70 (m, 1H). MS (*m/z*): 517 $[MH]^+$.

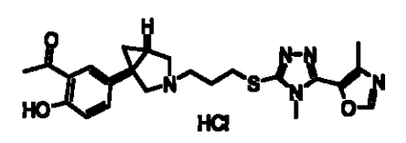
Example 68: 1-{5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl}ethanone hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 27 mg yield as a white solid (y=29%) from 1-{5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl}ethanone (40 mg) and 3-[(3-chloropropyl)thio]-5-(3,4-difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole (67 mg, prepared in analogy to the method described in Preparation 13).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 11.82 (s,1H), 10.26 (bs, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.52 (t, 1H), 1.13 (t, 1H). MS (*m/z*): 485 $[MH]^+$.

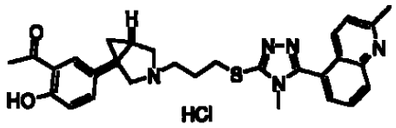
Example 69: 1-{2-Hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 36 mg yield as a white solid (y=43%) from 1-{5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl}ethanone (38 mg) and 3-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazole (57 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, free base): δ 12.2 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.32 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.58-2.47 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.68 (m, 1H). MS (*m/z*): 454 $[MH]^+$.

Example 70: 1-[2-Hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl[thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone hydrochloride

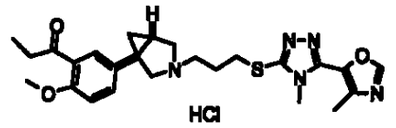


HCl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 24 mg yield as a yellow solid (y=32%) from 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl]ethanone (30 mg) and 5-(5-[(3-Chloropropyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2-methylquinoline (55 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$, free base): δ 12.1 (s, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.45-3.23 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65-2.41 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.64 (m, 1H). MS (*m/z*): 514 $[MH]^+$.

Example 71: 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone hydrochloride



HCl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 51 mg yield as a white solid (y=47%) from 1-[5-[(1*R*,5*S*)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone (52 mg, prepared in analogy to the method described in Preparations 43-45) and 3-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazole (69 mg).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.24 (bs,1H), 8.52 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (q, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.48 (t, 1H), 1.0 (t, 1H), 1.04 (t, 3H). MS (*m/z*): 482 $[MH]^+$.

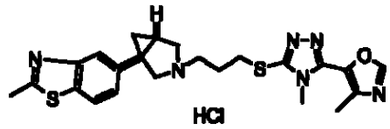
The title compound was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative HPLC using a chiral column chiralpak AS-H 5 µm, 250 x 21 mm, eluent A: n-hexane; B: ethanol + 0.1% isopropylamine, gradient isocratic 40% B, flow rate 7 mL/min, detection UV at 200-400 nm. Retention times given were obtained using an analytical HPLC using a chiral column chiralpak AS-H 5 µm, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: ethanol + 0.1% isopropylamine, gradient isocratic 40% B, flow rate 0.8 mL/min, detection UV at 200-400 nm.

Enantiomer 1 was recovered in 10 mg yield as white solid (y=30%) from the racemate (66 mg). Rt. = 17.2 min.

Enantiomer 2 was recovered in 10 mg yield as white solid (y=30%) from the racemate (66 mg). Rt. = 19.1 min.

Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 72: 2-Methyl-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole hydrochloride



HCl

5-[(1*R*,5*S*)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole was prepared from 2-methyl-1,3-benzothiazol-5-amine dihydrochloride in analogy to the method described in Preparations 15, 16 and 17. From this material the title compound was obtained as a yellow solid following the method described for Examples 14 and 15.

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.54 (bs,1H), 8.58 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.0 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.7 (t, 1H), 1.19 (t, 1H). **MS** (*m/z*): 467 $[MH]^+$.

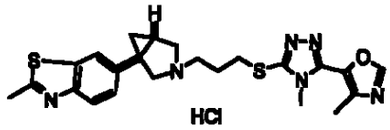
The title compound was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative HPLC using a chiral column chiralpak AS-H 5 µm, 250 x 21 mm, eluent A: n-hexane; B: ethanol + 0.1% isopropylamine, gradient isocratic 13% B, flow rate 7 mL/min, detection UV at 200-400 nm. Retention times given were obtained using an analytical HPLC using a chiral column chiralpak AS-H 5 µm, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: ethanol + 0.1% isopropylamine, gradient isocratic 13% B, flow rate 1 mL/min, detection UV at 200-400 nm.

Enantiomer 1 was recovered in 17 mg yield as white solid (y=62%) from the racemate (55 mg). Rt. = 17.1 min.

Enantiomer 2 was recovered in 18 mg yield as white solid (y=65%) from the racemate (55 mg). Rt. = 19.3 min.

Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 73: 2-Methyl-6-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole hydrochloride

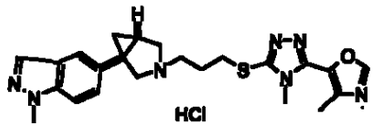


HCl

6-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole was prepared from 2-methyl-1,3-benzothiazol-6-amine in analogy to the method described in Preparations 15, 16 and 5. From this material the title compound was obtained as a yellow solid following the method described for Examples 14 and 15.

NMR (^{1}H, CD_3OD): δ 8.39 (s,1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (m, 3H), 1.54 (t, 1H), 1.41 (t, 1H). **MS** (*m/z*): 467 $[MH]^+$.

Example 74: 1-Methyl-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1*H*-indazole hydrochloride

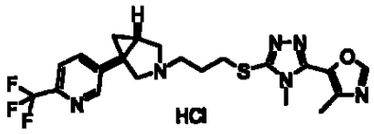


5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-Azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1-methyl-1*H*-indazole was prepared from 1-methyl-1*H*-indazol-5-amine in analogy to the method described in Preparations 15, 16 and 5. From this material the title compound was obtained as a yellow solid following the method described for Examples 14 and 15.

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.4 (bs,1H), 8.58 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 1.61 (t, 1H), 1.14 (t, 1H). **MS** (*m/z*): 450 $[MH]^+$.

The title compound was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative SFC (Gilson) using a chiral column chiralpak AS-H, 250 x 21 mm, modifier: ethanol + 0.1% isopropylamine 12%, flow rate 22 mL/min, P 200 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm. Retention times given were obtained using an analytical SFC (Berger) using a chiral column chiralpak AS-H 5 µm, 250 x 46 mm, modifier: ethanol + 0.1% isopropylamine 12%, flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 25 mg yield as white solid (y=62%) from the racemate (80 mg). Rt. = 19.5 min.
Enantiomer 2 was recovered in 28 mg yield as white solid (y=70%) from the racemate (80 mg). Rt. = 22.8 min.
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 75: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[6-(Trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was prepared from 6-(trifluoromethyl)-3-pyridinamine in analogy to the method described in Preparations 37 and 5. From this material the title compound was obtained as a yellow solid following the method described for Examples 14 and 15.

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.46 (bs,1H), 8.73 (bs, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.33 (m, 1H). **NMR** (^{19}F, DMSO): δ -66.2 (s). **MS** (*m/z*): 465 $[MH]^+$.

120

Examples 76-94:

To a solution of the respective 3-thio-5-aryl-1,2,4-triazole (prepared in analogy to the method described in Preparation 13, 0.063 mmol) in dry acetonitrile (2 mL) 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diaza-phosphorine on polystyrene (43 mg, 2.2 mmol/g) was added and the resulting mixture was shaken for 1 h at room temperature, then (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-(3-chloropropyl)-3-azabicycle-[3.1.0]hexane (20 mg) was added and the resulting mixture was shaken at 70 °C for 3.5 hours. After cooling the resin was removed by filtration, washed with dichloromethane (2 mL) and methanol (2 mL) and the collected liquid phase was evaporated under reduced pressure. Two isomers were formed by *S*- and *N*- alkylation, the major isomer being the desired *S*-alkylated. Those isomers were separated using mass directed HPLC using a Waters XTerra Prep MS C18 10 µm, 30x150 mm column using the following conditions:

	Time	Flow	% A	% B
Prerun	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1
Run	0	40 ml/min	99	1
	10	40 ml/min	75	25
	14.5	40 ml/min	10	90
	15	40 ml/min	0	100
Postrun	0	40 ml/min	0	100
	0.2	45 ml/min	0	100
	1.5	45 ml/min	0	100
	2	40 ml/min	0	100

A= H2O + 0.1% formic acid

B = acetonitrile + 0.1% formic acid

Then solvent was removed under reduced pressure to give title compounds as formate salts.

In the case of Examples 93 and 94 the isomers were separated by silica gel flash chromatography. The S-alkylated isomers were dissolved in dry diethyl ether and cooled at 0 °C. 1.2 eq of HCl (as 1.0 M solution in diethyl ether) were slowly added. The resulting precipitate was decanted, washed with pentane and filtered, yielding the products as the hydrochloride salts.

Analytical conditions:

Examples 76-90:

Column	X-Terra MS C18 5 um, 50 x 4.6 mm
Mobile Phase	A: H20 + 0.1 % TFA; B: CH3CN + 0.1 % TFA
Gradient	10% (B) for 1 min; from 10% (B) to 90% (B) in 12 min; 90% (B) for 3 min
Flow rate	1 mL/min
UV wavelength range	200-400 nm

121

Mass range	100-900 amu
Ionisation	ES+

Example 91:

Column	X-Terra MS C18 5 um, 50 x 4.6 mm
Mobile Phase	A: H20 + 0.2 % HCOOH; B: CH3CN + 0.2 % HCOOH
Gradient	10% (B) for 1 min; from 10% (B) to 95% (B) in 12 min; 95% (B) for 3 min
Flow rate	1 mL/min
UV wavelength range	210-400 nm
Mass range	100-900 amu
Ionisation	ES+

Example 93:

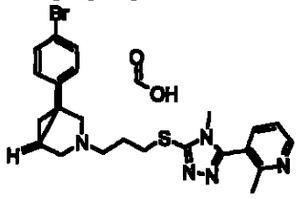
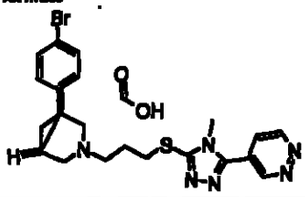
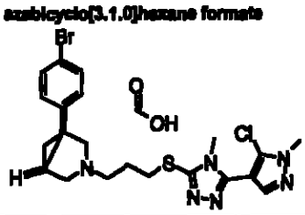
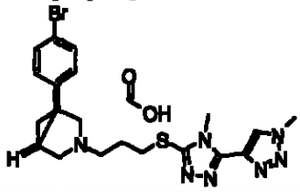
Analytical Column	ZORBAX SB C18, 50 mm, 4.6 mm I.d.; 1.8 um
Mobile phase	Amm.Acet., 5mM/ Acetonitrile+0.1%Formic Acid
Gradient	97/3 > 36/64 v/v in 3.5 min >0/100 v/v in 3.5 min
Flow rate	2 mL/min
Detection	DAD, 210-350 nm
MS	ES+
Retention time	2.42 min
[M+H]+	484/486 (1Br pattern)
Assay	98.17 % a/a (by DAD)

Example 94:

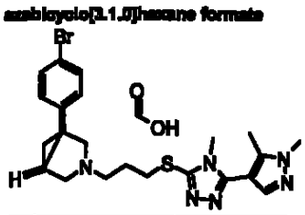
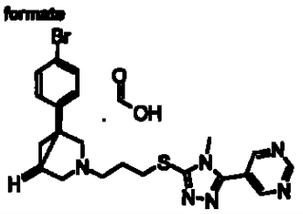
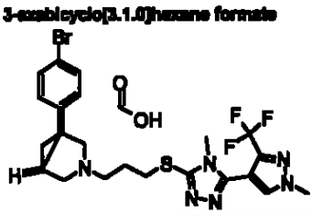
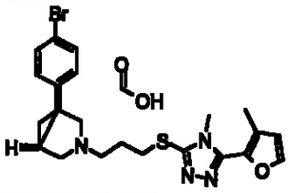
Analytical Column	ZORBAX SB C18, 50 mm, 4.6 mm I.d.; 1.8 um
Mobile phase	Amm.Acet., 5mM/ Acetonitrile+0.1%Formic Acid
Gradient	97/3 > 36/64 v/v in 3.5 min >0/100 v/v in 3.5 min
Flow rate	2 mL/min
Detection	DAD, 210-350 nm
MS	ES+
Retention time	3.02 min
[M+H]+	552/554 (1Br pattern)
Assay	99.51 % a/a (by DAD)

Example	Name and Structure	R (min)	Analytical data

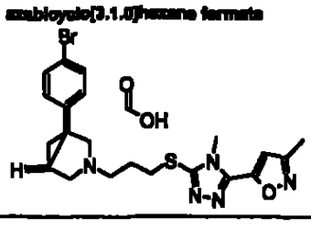
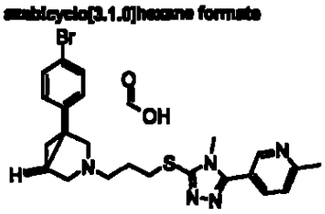
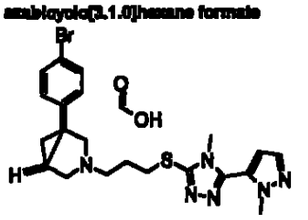
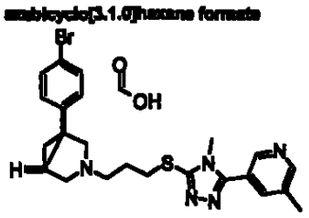
122

76	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl][thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.92	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.6 (d, 1H), 8.2 (s, HCOOH), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.1 (d, 2H), 3,4 (s, 3H), 3.4 (m, 1H + water), 3.25 (t, 2H), 3.05 (d, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.5 (m, 2H + DMSO), 2.4 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.8 (m, 1H). MS (m/z): 484, 486 [MH]$^+$.
77	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl][thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.42	NMR (^{1}H, DMSO): δ 9.8 (d, 1H), 9.2 (s, HCOOH), 9.4 (dd, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 3.05 (d, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.5 (d, 1H + DMSO), 2.4 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 471, 473 [MH]$^+$.
78	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl][thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.84	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.2 (s, HCOOH), 8.0 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + water), 3.2 (t, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 507, 509 [MH]$^+$.
79	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl][thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.84	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, HCOOH), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 4.2 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 474, 476 [MH]$^+$.

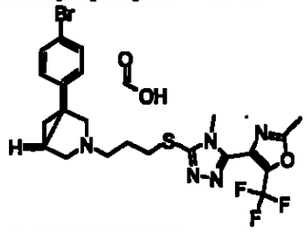
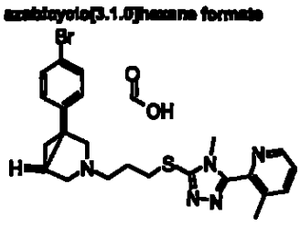
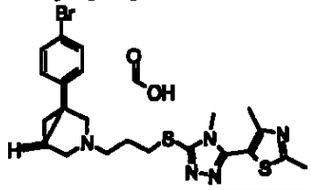
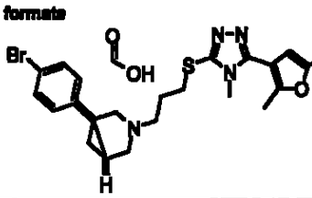
123

80	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.62	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.2 (s, HCOOH), 7.8 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + DMSO), 3.2 (t, 2H), 3.0 (d, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 487, 489 $[MH]^+$.
81	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.39	NMR (^{1}H, DMSO): δ 9.4 (d, 1H), 9.2 (d, 2H), 8.2 (s, HCOOH), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + DMSO), 3.2 (t, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.5 (m ,1H), 2.4 (m, 1H), 1.9 (t, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 471, 473 $[MH]^+$.
82	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-([4-methyl-5-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	7.57	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.4 (s, 1H), 8.2 (s, HCOOH), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + water), 3.2 (t, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 541, 543 $[MH]^+$.
83	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-furanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	7.82	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.2 (s, HCOOH), 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (d, 1h), 3.7 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + water), 3.2 (t, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.9 (m, 3H), 1.4 (m, 1H), 0.8 (m, 1H). MS (m/z): 473, 475 $[MH]^+$.

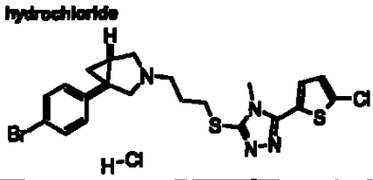
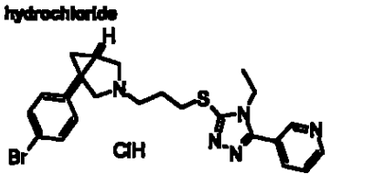
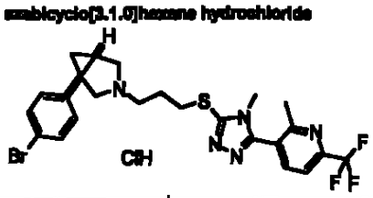
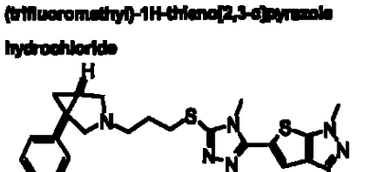
124

84	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	7.22	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.2 (s, HCOOH), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + water), 3.2 (t, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 474, 476 $[M+]^+$.
85	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	5.94	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.8 (d, 1H), 8.2 (s, HCOOH), 8.0 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + water), 3.2 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.5 (m, 1H + DMSO), 2.4 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 484, 484 $[M+]^+$.
86	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.57	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.2 (s, HCOOH), 7.8 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 6.5 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (s, 3H) 3.3 (m, 1H + water), 3.2 (t, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.5 (m, 1H + DMSO), 2.4 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 473, 475 $[MH]^+$.
87	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.09	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.75 (dd, 1H), 8.6 (dd, 1H), 8.2 (s, HCOOH), 8.0 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + water), 3.2 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.8 (t, 2H), 2.5 (m ,1H), 2.4 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 484, 486 $[MH]^+$.

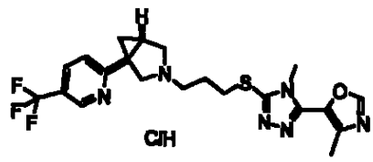
125

88	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-5-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-4-yl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.12	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.2 (s, HCOOH), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (t, 3H), 2.6 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 542, 544 $[M+H]^+$.
89	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-(3-methyl-2-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	7.17	NMR (^{1}H, DMSO): δ 9.8 (dd, 1H), 8.2 (s, HCOOH), 7.9 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 2.5 (m, 1H0, 2.5 (s, 3H), 2.4, m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 484, 486 $[M+H]^+$.
90	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({5-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	6.66	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.2 (s, HCOOH), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.3 (m, 1H + water), 3.2 (t, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.6 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 504, 506 $[M+H]^+$.
91	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({5-(2,5-dimethyl-3-furanyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane formate 	5.33	NMR (^{1}H, DMSO): δ 8.2 (s, HCOOH), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 3.5 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (t, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.85 (m, 3H), 1.3 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). MS (m/z): 487, 489 $[M+H]^+$.

126

92	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-{[5-(5-chloro-2-thienyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	n.d.	NMR (^{1}H, CD_3OD): δ 7.54 (m, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.3 (m, 3H), 1.50 – 1.3 (2t, 2H).
93	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-ethyl-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	2.42	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.45 (bs, HCl), 8.85 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.1 (dt, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.6 (m, 2H + water), 3.35 (m, 4H), 2.5 (m, 2H + DMSO), 2.2 (m, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.2 (t, 3H), 1.1 (m, 1H). MS (m/z): 484, 486 $[M+H]^+$.
94	(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	3.02	NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.45 (bs, HCl), 8.2 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.5 (m, 1H + water), 3.4 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 2.5 (s, 3H + DMSO), 2.2 (m, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.2 (m, 1H), 1.1 (m, 1H). MS (m/z): 552, 554 $[M+H]^+$.
95	5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole hydrochloride 	n.d.	NMR (^{1}H, DMSO): 10.6 (broad s, 1H, HCl), 7.65 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H + water), 3.7 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.2 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.1 (m, 1H) MS (m/z): 597, 599.

Example 96: 3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

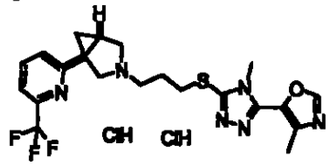


The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 as a white slightly hygroscopic solid (70 mg, 45%), from 1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

NMR (corresponding free base, ^{1}H, CD_3OD): δ 8.71 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 3.13 (d, 1H), 2.8 (d, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (dd, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.26 (dd, 1H). **MS (*m/z*):** 465 $[MH]^+$.

Example 96 was separated to give the separated enantiomers by semi-preparative HPLC using a chiral column Chirapak AD-H 5 µm, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: Ethanol + 0.1% isopropylamine, gradient isocratic 30% B v/v, flow rate 6 mL/min, detection UV at 270 nm. Retention times given were obtained using a chiral column Chirapak AD-H 5 µm, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: Ethanol, gradient isocratic 30% B v/v, flow rate 0.8 mL/min, detection UV at 200 - 400 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 18 mg yield as a white solid, hydrochloride salt from the racemate (70 mg). Rt. = 19.09 min. Purity 100% a/a by UV
Enantiomer 2 was recovered in 18 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (70 mg). Rt. = 21.6 min. Purity 99% a/a by UV.
Enantiomer 2 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 1.

Example 97: 3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R*/1*S*,5*S*)-1-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane dihydrochloride

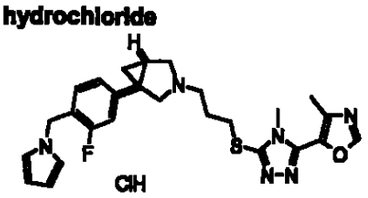


3-(Phenylmethyl)-1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (0.19 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (1 mL) and 1-chloroethyl chloridocarbonate was added (0.21 mmol). After two microwave cycles (5 min at 120 °C and 10 min at 140 °C) the solvent was removed at reduced pressure. Methanol (2 mL) was added and the solution was submitted to an additional microwave cycle (10 min, 120 °C). The solvent was removed at reduced pressure to give 47 mg of intermediate which was used without further purification and treated in analogy to the method described in Example 1 to give the title compound (5 mg, 5%) as a white slightly hygroscopic solid.

128

NMR (^{1}H, CD_3OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (dd, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.65 (dd, 1H). MS (*m/z*): 465 $[MH]^+$.

Example 98: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pyrrol-1-ylmethyl)phenyl]-3-{3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

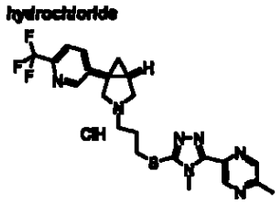


The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 as a white slightly hygroscopic solid (5.4 mg, yield = 19%), from 1-[3-fluoro-4-(1*H*-pyrrol-1-ylmethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 57).

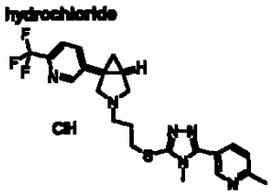
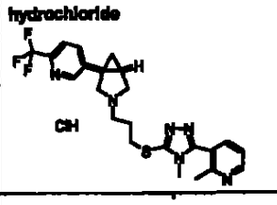
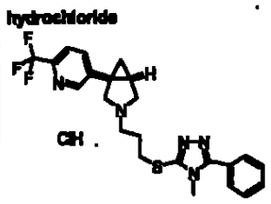
NMR (as formate salt) (1H, CDCl3): δ 7,9 (s, 1H), 6.8 (m, 4H), 6.65 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.4 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.2 (d, 1H), 2,75 (t, 2H), 2.6 (d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.45 (t, 1H), 0.8 (m, 1H); acidic proton not observed. MS (hydrochloride salt) (*m/z*): 475 $[MH]^+$.

Examples 99-104:

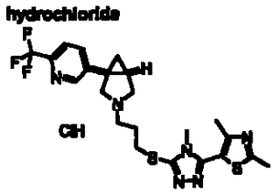
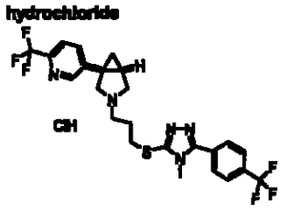
Examples 99-104 were prepared as white slightly hygroscopic solids from (1R,5S/1S,5R)-3-(3-chloropropyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (40 mg) in analogy to the method described for Examples 53-58.

Example	Name and Structure	R (min)	Analytical data
99	(1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[5-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	5.82	MS (m/z): 477 $[MH]^+$.

129

100	(1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[5-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	5.05	NMR (^{1}H, DMSO): δ 9.11 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (bdd, 1H), 7.83 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (s, 3H),3.79 (d, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.33 (m, 2H),1.89 (dd, 1H), 1.47 (t, 1H). Acidic proton not observed. MS (m/z): 476 [MH]$^+$.
101	(1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[5-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	4.82	MS (m/z): 476 [MH]$^+$
102	(1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]propyl)-1-[5-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	6.27	MS (m/z): 461 [MH]$^+$

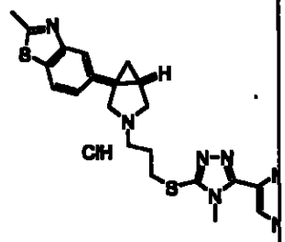
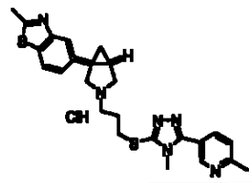
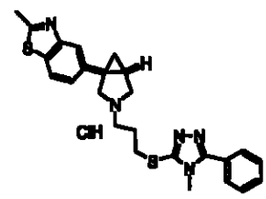
130

103	(1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[3-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	5.40	MS (m/z): 496 $[M-H]^+$
104	(1S,5R/1R,5S)-3-[3-{(4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride 	7.38	MS (m/z): 528$[M-H]^+$.

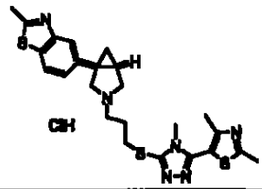
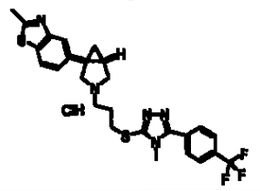
Examples 105-109:

Examples 105-109 were prepared as white slightly hygroscopic solids from 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-chloropropyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole (40 mg) in analogy to the method described in Example 53-58.

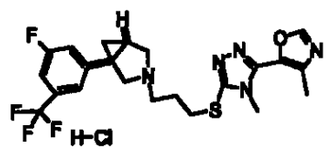
131

Example	Name	R (min)	Analytical data
105	(1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-(3-{[4-methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole hydrochloride 	5.83	MS (m/z): 476 $[MH]^+$.
106	(1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-(3-{[4-methyl-5-(5-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole hydrochloride 	6.04	MS (m/z): 477 $[MH]^+$.
107	(1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-(3-[3-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-1,3-benzothiazole hydrochloride 	6.28	MS (m/z): 462 $[MH]^+$

132

108	(1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole hydrochloride 	5.35	MS (m/z): 497 $[M-H]^+$
109	(1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-(3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-1,3-benzothiazole hydrochloride 	7.43	NMR (^{1}H, DMSO): δ 7.96-8.03 (m, 4H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (d, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.36 (m, 3H), 1.9 (t, 1H), 1.37 (t, 1H). MS (m/z): 530 $[M-H]^+$.

Example 110: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



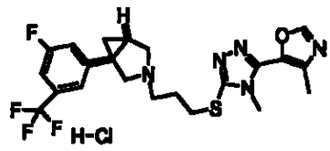
The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 383 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=46%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (400 mg).

NMR (^{1}H,CD3OD): δ 8.46 (s,1H), 7.54 (bs, 1H), 7.47 (bd, 1H), 7.41 (bd, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.39 (m, 1H). MS (*m/z*): 482 $[MH]^+$.

(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralcel AD-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO_2 containing 9% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 192 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm, loop 2 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO_2 containing 10% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 19.4 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (100 mg). Rt. = 12.6 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 2 was recovered in 18.3 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (100 mg). Rt. = 14.7 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

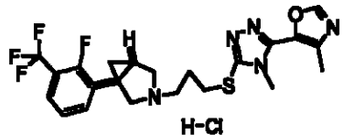
Example 110: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 383 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=46%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (400 mg).
NMR (^{1}H,CD3OD): δ 8.46 (s,1H), 7.54 (bs, 1H), 7.47 (bd, 1H), 7.41 (bd, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (m, 1H). MS (*m/z*): 481 $[MH]^+$.

(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride
was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralcel AD-H, 25 x 2.1 cm, eluent CO2 containing 9% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 22 mL/min, P 192 bar, T 36 °C, detection UV at 220 nm, loop 2 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluent CO2 containing 10% (ethanol + 0.1% isopropylamine), flow rate 2.5 mL/min, P 180 bar, T 35 °C, detection UV at 220 nm.
Enantiomer 1 was recovered in 19.4 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (100 mg). Rt. = 12.6 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 2 was recovered in 18.3 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (100 mg). Rt. = 14.7 min. Purity >99% a/a by UV
Enantiomer 1 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 2.

Example 111: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 349 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=45%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (400 mg).

NMR (^{1}H,CD3OD): δ 8.46 (s,1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.34 (m, 1H). **MS (*m/z*):** 481 $[MH]^+$.

(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, eluent n-Hexane/ Ethanol 88/12 (isocratic), flow rate 1 mL/min, P 200-400 bar, T 36 °C, detection UV at 200-400 nm, loop 2 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, eluent n-Hexane/ Ethanol 88/12 (isocratic), flow rate 1 mL/min, P 200-400 bar, T 36 °C, detection UV at 200-400 nm.

Enantiomer 1 was recovered in 37 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (98 mg). Rt. = 20.4 min. Purity 98.5% a/a by UV

Enantiomer 2 was recovered in 35 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (98 mg). Rt. = 23.0 min. Purity 99.5% a/a by UV

Enantiomer 2 showed fpKi (D3) > 1 log-unit higher than Enantiomer 1.

Example 112: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Methyloxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 658 mg yield as a white slightly hygroscopic solid (y=76%) from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(methyloxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (430 mg).

NMR (^{1}H,CD3OD): δ 8.37 (s,1H), 7.57 (m, 2H), 7.17 (d, 1H) 3.9 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.43 (t, 1H), 1.24 (m, 1H). **MS (*m/z*):** 494 $[MH]^+$.

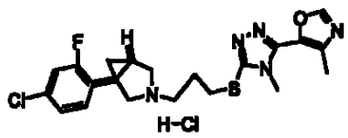
(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(Methyloxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride was separated to give the separated enantiomers by semipreparative Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, eluent n-Hexane/ Ethanol + 0.1% Isopropylamine 70/30 (isocratic), flow rate 6 mL/min, detection UV at 270 nm, loop 2 mL. Retention times given were obtained using an analytical Supercritical Fluid Chromatography (Gilson) using a chiral column Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, eluent n-Hexane/ Ethanol 70/30 (isocratic), flow rate 0.6 mL/min, detection UV at 200-400 nm.

Enantiomer 1 was recovered in 18.3 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (100 mg). Rt. = 15.5 min. Purity > 99% a/a by UV

Enantiomer 2 was recovered in 22.2 mg yield as white solid, hydrochloride salt from the racemate (100 mg). Rt. = 17.5 min. Purity > 99% a/a by UV

Enantiomer 2 showed fpKi (D3) > 2 log-units higher than Enantiomer 1.

Example 113: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(4-Chloro-2-fluorophenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo [3.1.0]hexane hydrochloride

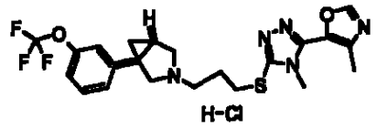


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 112 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-chloro-2-fluorophenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (130 mg).

NMR (^{1}H,CD3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.1 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.4-3.2 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.4 (t, 1H), 1.18 (t, 1H).
MS (*m/z*): 448 $[MH]^+$.

Example 114: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-(3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



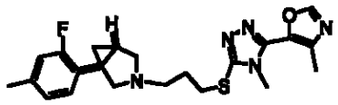
H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 160 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from 1-(3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (150 mg).

136

NMR (^{1}H,CD3OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (m,1H), 4.17 (d,1H), 3.9 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.69 (d, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.3 (m, 3H), 1.57 (dd, 1H), 1.36 (t, 1H). MS (*m/z*): 480 $[MH]^+$.

Example 115: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(2-fluoro-4-methylphenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

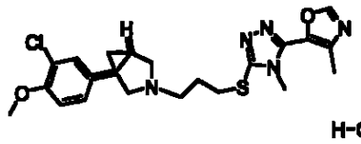


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 60 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from 1-(2-fluoro-4-methylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (148mg).

NMR (^{1}H,CD3OD): δ 8.39 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.01 (m, 2H), 3.93 (m,1H), 3.77 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.45 (t, 1H), 1.21 (t, 1H). MS (*m/z*): 428 $[MH]^+$.

Example 116: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 1-[3-Chloro-4-(methyloxy)phenyl]-3-(2-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

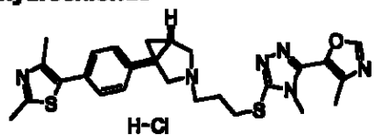


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 1 in 56 mg yield as a white slightly hygroscopic solid from 1-[3-chloro-4-(methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (60mg).

NMR (^{1}H,CD3OD): δ 8.4 (s,1H), 7.35 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 4.01 (m,1H), 3.89 (m,4H), 3.8 (s, 3H), 3.6-3.3 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.2 (m, 1H). MS (*m/z*): 460 $[MH]^+$.

Example 117: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl][thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

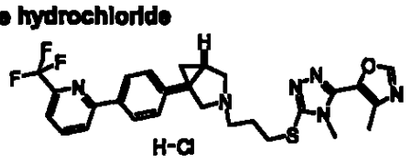


H-Cl

A mixture of (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (70 mg), 3-[(3-chloropropyl)thio]-4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazole (85 mg), potassium carbonate (43 mg), Na_2CO_3 and sodium iodide (45 mg) in anhydrous DMF (0.6 mL) was heated at 60 °C for 24 h. After elimination of the solvent in *vacuo* the residue was dissolved in ethyl acetate and the organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane) to give 65 mg of the free base of the title compound. To a solution of this material in dichloromethane (1 mL) was added HCl (1 M in Et_2O, 0.13 mL), the solvent evaporated under *vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 69 mg of the title compound as a white solid (50% yield).

NMR (^{1}H, DMSO): δ 10.39 (bs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (t, 1H), 3.51 (bm, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.15 (m, 1H); **MS** (*m/z*): 507.2 $[MH]^+$.

Example 118: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

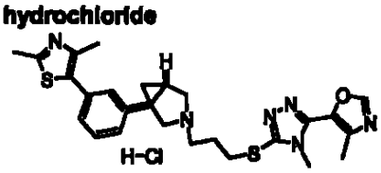


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 117 (using (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane) in 55% yield as a white solid.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.44 (bs, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (t, 1H), 3.53 (bm, 1H), 3.28 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.17 (m, 1H); **MS** (*m/z*): 541.2 $[MH]^+$.

Example 119: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride

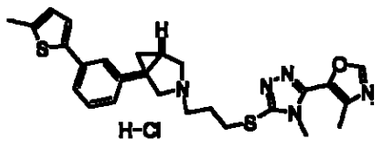


H-Cl

The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 117 (using (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane) in 53% yield as a white solid.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.53 (b, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 4.07 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (t, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.68 (t, 1H), 1.16 (t, 1H); MS (*m/z*): 507.1 $[MH]^+$.

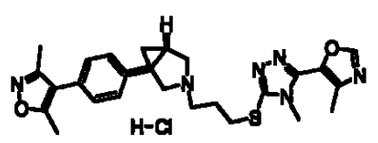
Example 120: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(5-methyl-2-thienyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 117 (using (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(5-methyl-2-thienyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane) in 51% yield as a white solid.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.44 (b, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.18 (dt, 1H), 6.84 (t, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (t, 1H), 3.54 (tm, 1H), 3.28 (t, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.19 (t, 2H), 1.65 (t, 1H), 1.16 (t, 1H); MS (*m/z*): 472.0 $[MH]^+$.

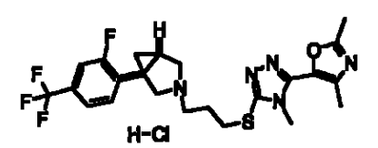
Example 121: (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-{[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane



The title compound was prepared in analogy to the method described in Example 117 (using (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane), in 55% yield as a white solid.

MS (*m/z*): 491.2 $[MH]^+$.

Example 122: (1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(2,4-Dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane hydrochloride



A mixture of (1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (Preparation 18, 60 mg), 3-[(3-chloropropyl)thio]-5-(2,4-dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-

triazole (Preparation 78, 78 mg), 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diaza-phosphorine on polystyrene (2.2 mmol/g, 140 mg) and a catalytic amount of NaI in acetonitrile dry (3 ml) was heated at 70 °C for 4 h, then overnight at 55 °C. The resin was removed by filtration and washed with acetonitrile (2 x 3 ml). The solvent was removed under vacuum, the remaining solid dissolved in DMF dry (0.5 ml), 3-[(3-chloropropyl)thio]-5-(2,4-dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole (Preparation 78, 60 mg) was added followed by potassium carbonate (118 mg). The resulting suspension was heated at 60 °C overnight. At room temperature a saturated solution of sodium bicarbonate was added (4 ml) and the suspension was extracted with DCM (2 x 6 ml). The resulting solution was charged onto a SCX column and eluted with MeOH followed by MeOH/NH_3 0.25 M. The resulting material was purified by preparative HPLC and then converted to the hydrochloride salt following the method described for Example 15 to give the title compound as a white slightly hygroscopic solid (37 mg, 27% yield).

NMR (^{1}H, **DMSO**): δ 10.38 (b,1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 3.98 (bd, 1H), 3.76 (bd, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (b, 1H), 3.44 (bt, 1H), 3.31 (b, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.63 (t, 1H), 1.13 (t, 1H). **MS** (***m/z***): 496 $[MH]^+$.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

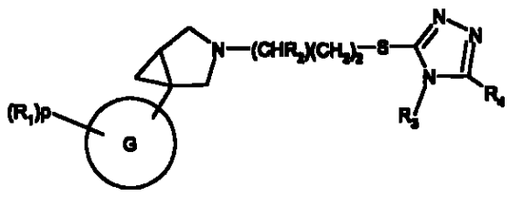
It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular groups described herein above.

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation, the following claims:

NMO

Claims

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



(I)

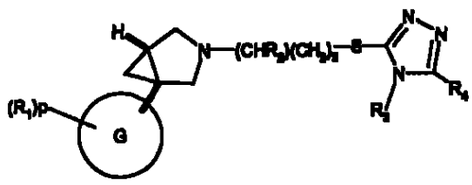
1.

wherein

- G is selected from a group consisting of: phenyl, pyridyl, benzothiazolyl, indazolyl;
- p is an integer ranging from 0 to 5;
- R_1 is independently selected from a group consisting of: halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; or corresponds to a group R_6;
- R_2 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;
- R_3 is C_{1-4}alkyl;
- R_4 is hydrogen, or a phenyl group, a heterocyclyl group, a 5- or 6-membered heteroaromatic group, or a 8- to 11-membered bicyclic group, any of which groups is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl;
- R_6 is a moiety selected from the group consisting of: isoxazolyl, -CH_2-N-pyrrolyl, 1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, 2-pyrrolidinonyl, and such a group is optionally substituted by one or two substituents selected from: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl;

and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule; and when R_1 corresponds to R_6, p is 1.

2. A compound of formula (I)', according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



(I)'

wherein G, p, R_1, R_2, R_3, R_4, and R_5 are defined as in claim 1.

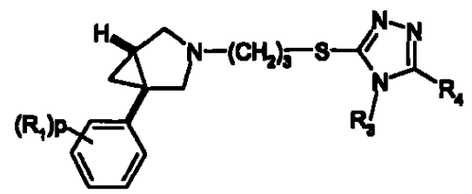
3. A compound according to claim 1 wherein R_1 is bromo, fluoro, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, chloro, methoxy, tert-butyl, trifluoromethyl; and R_5 is isoxazolyl, 2-pyrrolidinonyl, $-CH_2$-N-pyrrolyl, 1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl, 2-thienyl, 2-pyridyl, 2-thiazolyl.

4. A compound as claimed in any of claims 1-3 wherein p is 1 or 2.

5. A compound as claimed in any of claims 1-4 wherein R_2 is hydrogen.

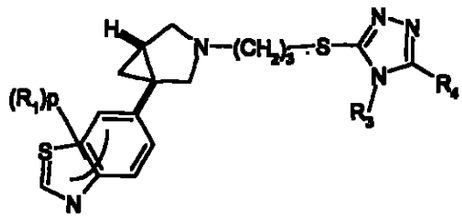
6. A compound as claimed in any of claims 1-4, wherein R_4 is an optionally substituted phenyl, an optionally substituted quinolinyl, an optionally substituted pyranyl, an optionally substituted pyridinyl, an optionally substituted pyrazolyl, an optionally substituted pyrimidyl, an optionally substituted pyridazinyl, an optionally substituted pyrazinyl, an optionally substituted furanyl, an optionally substituted thienyl, an optionally substituted oxazolyl, an optionally substituted isoxazolyl, an optionally substituted thiazolyl, an optionally substituted triazolyl.

7. A compound of formula (IB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



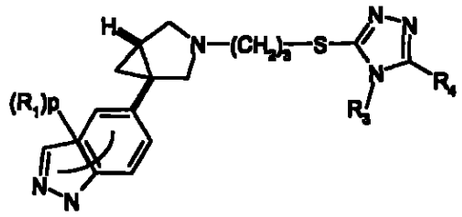
(IB)

8. A compound of formula (IC) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



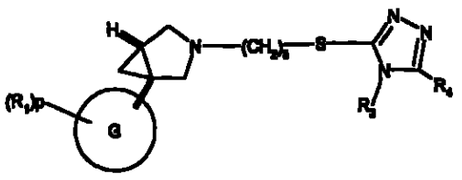
(IC)

9. A compound of formula (ID) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



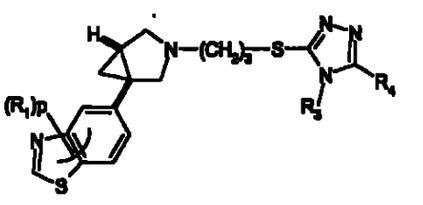
(ID)

10. A compound of formula (IE) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein G is 2-pyridyl or 3-pyridyl and R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



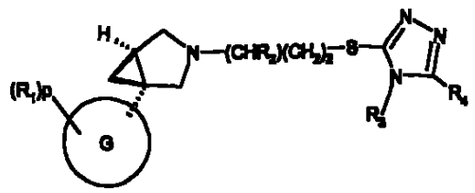
(IE)

11. A compound of formula (IF) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



(IF)

12. A stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (IA) or a pharmaceutically acceptable salt thereof

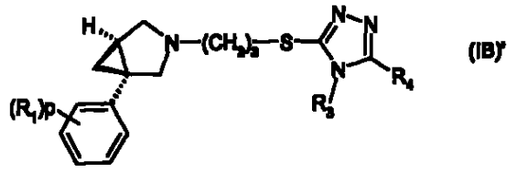


(IA)

- G is selected from a group consisting of: phenyl, pyridyl, benzothiazolyl, indazolyl;
- p is an integer ranging from 0 to 5;
- R_1 is independently selected from a group consisting of: halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl; or corresponds to a group R_5;
- R_2 is hydrogen or C_{1-4}alkyl;
- R_3 is C_{1-4}alkyl;
- R_4 is hydrogen, or a phenyl group, a heterocyclyl group, a 5- or 6-membered heteroaromatic group, or a 8- to 11-membered bicyclic group, any of which groups is optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents selected from the group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl;
- R_5 is a moiety selected from the group consisting of: isoxazolyl, $-CH_2$-N-pyrrolyl, 1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl, thienyl, thiazolyl, pyridyl, 2-pyrrolidinonyl, and such a group is optionally substituted by one or two substituents selected from: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl;

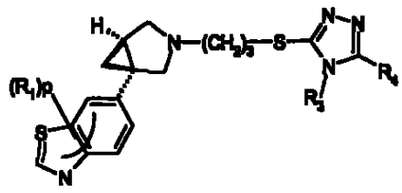
and when R_1 is chlorine and p is 1, such R_1 is not present in the ortho position with respect to the linking bond to the rest of the molecule; and when R_1 corresponds to R_5, p is 1.

13. A stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (IB)' or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



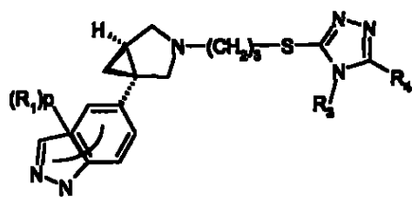
(IB)'

14. A stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (IC)' or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



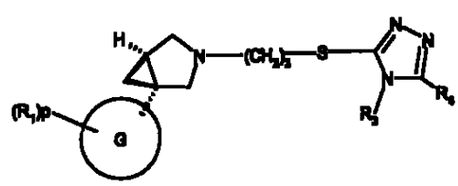
(IC)'

15. A stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (ID)' or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



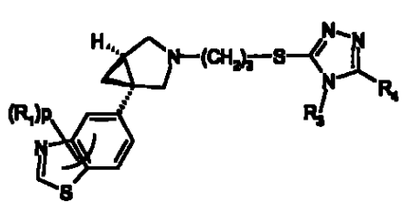
(ID)'

16. A stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration or (1R,5R) configuration of formula (IE)' or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein G is 2-pyridyl or 3-pyridyl and R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



(IE)'

17. A stereochemical isomer enriched in the (1S,5R) configuration of formula (IF)' or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R_1, p, R_3 and R_4 are as defined in any of claims 1-6.



(IF)'

18. A stereochemical isomer enriched in the (1R,5S) configuration selected from the group consisting of:

145

- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- (*1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-*4H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (*1R,5S*)-1-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-*4H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- 1-[5-[(*1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-*4H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone, Enantiomer 2;
- 2-Methyl-5-[(*1R,5S*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-*4H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole, Enantiomer 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of claims 1-17 selected from a group consisting of:

- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl]-thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 2-Methyl-5-[4-methyl-5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;
- 2-Methyl-5-[4-methyl-5-({3-[(*1S,5R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline, Enantiomer 2;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenol;

146

- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- (*1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (*1R,5S*)-1-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone, Enantiomer 2;
- 2-Methyl-5-[(1*R*,5*S*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole, Enantiomer 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of claims 1-17 selected from a group consisting of:

- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}-thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 2-Methyl-5-[4-methyl-5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;
- 2-Methyl-5-[4-methyl-5-({3-[(*1S,5R*)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline, Enantiomer 2;
- 5-[5-({3-[(*1R,5S/1S,5R*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 2;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenol;

147

- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-methyl-3-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane; (1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5S/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-[5-[(1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-[5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone, Enantiomer 1;
- (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

- (*1S,5R*)-1-(3-Chlorophenyl)-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-1-(3-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(3-Fluorophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(methyloxy)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane,
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(3,4-difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline;
- 5-[5-({3-[(*1S,5R/1R,5S*)-1-(4-Chlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methylquinoline, Enantiomer 1;
- (*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-(4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-1-(4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1
- (*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-thio}propyl)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R/1R,5S*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-(4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-(4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(1-Methyl-3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(1-Methyl-3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Diastereoisomer 1;
- (*1S,5R*)-3-(1-Methyl-3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Diastereoisomer 2;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

- (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[5-(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(3-methyl-2-furanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 2-Methyl-8-[4-methyl-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;
- 8-Fluoro-2-methyl-5-[4-methyl-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;
- 2-Methyl-5-[4-methyl-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl]quinoline;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane; (1S,5R)-1-

[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-{4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone;
- 5-{5-[(3-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}-2-methylquinoline;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-methyl-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-(2-(Methyloxy)-5-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}phenyl)ethanone;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-{2-(Methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-{2-(Methyloxy)-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-(2-Hydroxy-5-{(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}phenyl)ethanone;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl}ethanone;
- 1-[2-Hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl]ethanone;
- 1-[2-Hydroxy-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone;
- 1-[5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone Enantiomer 1;
- 2-Methyl-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- 2-Methyl-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole, Enantiomer 1;
- 2-Methyl-6-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- 1-Methyl-5-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1*H*-indazole;
- 1-Methyl-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1*H*-indazole, Enantiomer 1;

181

- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-furanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-5-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(2,5-dimethyl-3-furanyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-{-[5-(5-chloro-2-thienyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-ethyl-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
- 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole;

152

- 3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R/1S*,5*S*)-1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R*)-1-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- 3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R/1S*,5*S*)-1-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S/1S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pyrrol-1-ylmethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-3-[3-({4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-(3-[[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-(3-[3-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-[3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-1,3-benzothiazole;
- (1*R*,5*S/1S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 1;
- (1*R*,5*S/1S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[2-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane, Enantiomer 2;
- (1*R*,5*S/1S*,5*R*)-1-[4-(Methyloxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S/1S*,5*R*)-1-[4-(4-Chloro-2-fluorophenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo [3.1.0]hexane;

153

- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)- 1-(2-Chloro-4-methylphenyl)-3-(2-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-Chloro-4-(methyloxy)phenyl]-3-(2-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(5-methyl-2-thienyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

20. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of claims 1-17 selected from a group consisting of:

- 4-[(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]benzonitrile;
- 4-[(1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methylquinolin-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio)propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenol;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-1-[4-(5-methyl-3-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-thio}propyl)-1-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1*S*,5*R*)-1-(3-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-[4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-[4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]-1-propanone;

- (1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- 1-{4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone;
- 5-{5-[(3-{(1*S*,5*R*)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-3-azabicycle[3.1.0]hex-3-yl}propyl)thio]-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}-2-methylquinoline;
- 1-(2-(Methyloxy)-5-{(*1S,5R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}phenyl)ethanone;
- 1-[5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-{2-(Methyloxy)-5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-[5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-(methyloxy)phenyl]ethanone;
- 1-{2-(Methyloxy)-5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-(2-Hydroxy-5-{(*1S,5R*)-3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}phenyl)ethanone;
- 1-[5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorophenyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-hydroxyphenyl}ethanone;
- 1-{2-Hydroxy-5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 1-{2-Hydroxy-5-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-5-quinolinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]phenyl}ethanone;
- 2-Methyl-6-[(*1S,5R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (*1S,5R*)-3-(3-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-pyridazinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-pyrimidinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

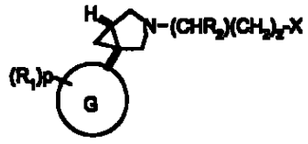
155

- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-furanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-5-(trifluoromethyl)-1,3-oxazol-4-yl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-methyl-5-(3-methyl-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[5-(2,5-dimethyl-3-furanyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-{-[5-(5-chloro-2-thienyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-(3-[[4-ethyl-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-[3-({4-methyl-5-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.
- 5-[5-({3-[(*1S,5R*)-1-(4-Bromophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]propyl}thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole;
- 3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-(1*R*,5*R*)-1-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (*1S,5R*)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pyrrol-1-ylmethyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[4-Methyl-5-(2-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)—3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-[3-({4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;

156

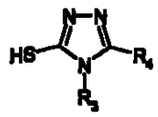
- (1S,5R)-2-Methyl-5-[3-(3-[[4-methyl-5-(5-methyl-2-pyrazinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R)-2-Methyl-5-[3-(3-[[4-methyl-5-(6-methyl-3-pyridinyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R)-2-Methyl-5-(3-[3-[(4-methyl-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]propyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R)-5-[3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]-2-methyl-1,3-benzothiazole;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Methyl-5-{3-[3-({4-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio)propyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl}-1,3-benzothiazole;
- (1S,5*R*)-1-[4-(4-Chloro-2-fluorophenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-azabicyclo [3.1.0]hexane;
- (1S,5*R*)-1-[3-(2-[[4-Methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5*R*)-1-(2-Chloro-4-methylphenyl)-3-(2-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5*R*)-1-[3-Chloro-4-(methyloxy)phenyl]-3-(2-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5*R*)-1-[4-(2,4-Dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-{4-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl}-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5*R*)-1-[3-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5*R*)-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[3-(5-methyl-2-thienyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5*R*)-1-{4-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)phenyl]-3-(3-[[4-methyl-5-(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane;
- (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimethyl-1,3-oxazol-5-yl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}propyl)-1-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[3.1.0].

21. A process for preparing a compound as claimed in claim 1, the process comprising the steps of reacting a compound of formula (XIV):



(XIV)

wherein R_1, R_2, G and p are as defined in claim 1 and X is a leaving group, with a compound of formula (V):



(V)

wherein R_3 and R_4 are as defined in claim 1.

22. A method of treating a condition for which modulation of dopamine D_3 receptors is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of any of claims 1-20.

23. A method as claimed in claim 22, wherein the condition is psychosis or a psychotic condition, or is substance abuse.

24. A method as claimed in claim 23, wherein the condition is substance abuse.

25. A method as claimed in claim 23, wherein the psychotic condition is schizophrenia.

26. Use of a compound as claimed in any of claims 1-20 in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which modulation of dopamine D_3 receptors is beneficial.

27. Use as claimed in claim 26, wherein the condition is psychosis or a psychotic condition, or is substance abuse.

28. Use as claimed in claim 27, wherein the condition is substance abuse.

29. Use as claimed in claim 27, wherein the psychotic condition is schizophrenia.

30. A compound as claimed in any of claims 1-20 for use in therapy.

31. A compound as claimed in any of claims 1-20 for use in the treatment of a condition in a mammal for which modulation of dopamine D_3 receptors is beneficial.

32. A compound as claimed in any of claims 1-20 for use in the treatment of psychosis or a psychotic condition, or for treatment of substance abuse.

33. A compound as claimed in any of claims 1-20 for use in the treatment of schizophrenia.

34. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any of claims 1-20 and a pharmaceutically acceptable carrier.

150

DERIVADOS DE AZABICICLO(3.1.0)HEXANO UTILES C MO MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D3

MEMORIA DESCRIPTIVA

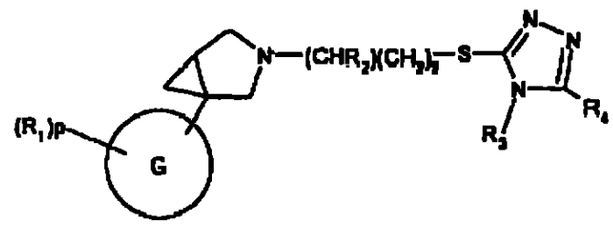
Compuestos

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, procedimientos para su preparación, intermediarios utilizados en estos procedimientos, composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos en terapia, como moduladores de los receptores de dopamina D_3.

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

Se ha encontrado una nueva clase de compuestos la cual tiene afinidad para receptores de dopamina, en particular el receptor de dopamina D_3. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de condiciones en donde la modulación, especialmente antagonismo/inhibición, del receptor D_3 es benéfica, por ejemplo para tratar la dependencia de fármacos o como agentes antisicóticos.

La presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

en donde

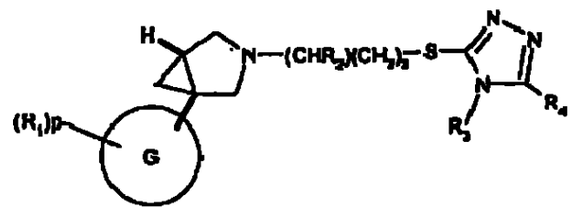
- G se selecciona a partir de un grupo que consiste de: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo;
- p es un entero que tiene un intervalo de 0 a 5;
- R_1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; o corresponde a un grupo R_5;
- R_2 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4};
- R_3 es alquilo de C_{1-4};
- R_4 es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo biciclico de 8 u 11 miembros, cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4};
- R_5 es una porción seleccionada a partir del grupo que consiste de: isoxazolilo, -CH_2-N-pirrolilo, 1,1-dioxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4};

160

y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula; y cuando R_1 corresponde a R_5, p es 1.

Debido a la presencia de los compuestos ciclopropano fusionados de fórmula (I) se cree que tienen una disposición "cis" de los sustituyentes (ambos grupos asociados al sistema de anillo biciclico están en la misma cara de este sistema de anillo biciclico).

En otra modalidad de la presente invención se proveen los compuestos de fórmula (I)' los cuales comprenden los compuestos de fórmula (I) que tienen disposición "cis", representada por el realzado en negritas de los enlaces



(I)'

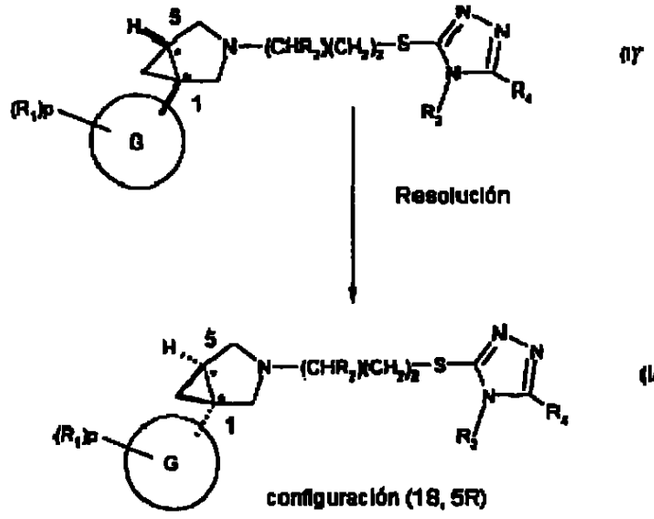
en donde G, p, R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 se definen como se mencionó anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I)', poseen al menos dos centros quirales, es decir en la posición 1 y 5 en la porción 3-azabiciclo[3.1.0]hexano de la molécula. Debido a la disposición cis fijada, los compuestos pueden existir en dos estereoisómeros los cuales son enantiómeros con respecto a los centros quirales en el ciclopropano. También se apreciará, en común con la mayoría de las moléculas biológicamente

161

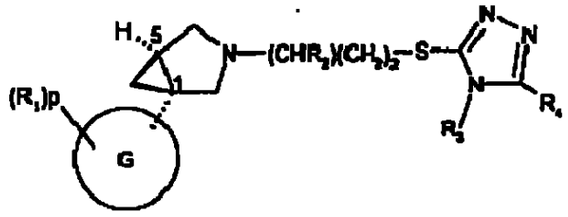
activas que el nivel de actividad biológica puede variar entre los estereoisómeros individuales de una molécula dada. Se pretende que el alcance de la invención incluya todos los estereoisómeros individuales (diaestereoisómeros y enantiómeros) y todas las mezclas de los mismos, incluyendo pero no limitadas a las mezclas racémicas, la cual demuestra actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en la presente invención.

En los compuestos de fórmula (I)' existen al menos dos centros quirales, los cuales se localizan en la porción del ciclopropano, como se ilustra a continuación (el realzado en negritas de los enlaces significa la configuración "cis"):



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

En una modalidad adicional de la presente invención se proveen los compuestos de fórmula (IA) que corresponden a los isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I)', enriquecidos en la configuración (1S,5R) o (1R,5R)



(IA)

en donde G, p, R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 se definen como se mencionó anteriormente para los compuestos de fórmula (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

En otra modalidad de la presente invención se proveen los isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración (1R,5S):

- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;
- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
- 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-ter-Butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;

163

- (1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- (1R,5S)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- 1-[5-[(1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona, enantiómero 2;
- 2-Metil-5-[(1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

El término "alquilo de C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tales

como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. El término "n-alquilo de C_{1-4}" se refiere a los alquilos no ramificados como se definió anteriormente.

El término "alcoxi de C_{1-4}" se refiere a un grupo alcoxi (o "alquiloxi") de cadena recta o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi.

El término "halógeno" y su abreviatura "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). En donde el término "halo" se utiliza antes de otro grupo, esto indica que el grupo está sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo de C_{1-4}" se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo, y otros grupos derivados a partir de grupos alquilo de C_{1-4} como se definió anteriormente; y el término "haloalcoxi de C_{1-4}" se refiere a grupos tales como trifluorometoxi, bromoetoxi, trifluoropropoxi, y otros grupos derivados a partir de grupos alcoxi de C_{1-4} como se definió anteriormente.

El término "grupo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillo bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en donde 1, 2, 3 ó 4 ó 5 de los átomos de carbono están opcionalmente remplazados por un heteroátomo independientemente seleccionado a partir de O, S y N. El término incluye sistemas bicíclicos en donde ambos anillos son aromáticos, así como sistemas de anillo bicíclico en donde uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado. Los

165

ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en donde ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azulenilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los cuales ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo por ejemplo benzimidazol-2-ilo, benzoxazolilo por ejemplo benzoxazol-2-ilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftiridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en los cuales uno de los anillos está parcialmente o completamente saturados incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo y benzoazepinilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un grupo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros en donde 1, 2, 3, 4 ó 5 de los átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo independientemente seleccionado a partir de O, S y N y el cual está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de "heterociclilo" los cuales son anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros completamente saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolilo, tiazolilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo,tiomorfolinilo, tetrahidrotienilo, dioxanilo, tetrahidro-2H-piranilo y

166

ditianilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" los cuales son anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros parcialmente saturados incluyen oxazolinilo, isoaxazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo y 3,6-dihidro-2H-piranilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" los cuales son anillos bicíclicos de 8 u 11 miembros completamente saturados incluyen decahidroquinolinilo, octahidro-2H-1,4-benzoxazinilo y octahidro-1H-ciclopenta-[b]piridinilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" los cuales son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros parcialmente saturados incluyen 2,3-dihidro-1H-indolilo,1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinilo.

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

Como se utiliza en la presente invención, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto de conformidad con la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales internamente formadas. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con los compuestos parentales. Dichas sales deben tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. De manera adecuada las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y

sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzóico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maléico, succínico, camforsulfúrico, isotiónico, mucíco, gentisíco, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furóico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamóico), metansulfónic, etansulfónic, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo bencensulfónico y p-toluensulfónico, ácidos; sales de adición básica formadas con metales alcalinos y metales térreos alcalinos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumaína (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales internamente formadas. Las sales que tienen un anión o catión no fisiológicamente aceptable se encuentran dentro del alcance de la invención son intermediarios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para uso en acciones no terapéuticas, por ejemplo, situaciones in vitro.

En una modalidad, R_1 es halógeno, ciano, acetilo, trifluorometilo, trifluorometoxi.

En una modalidad, R_2 es hidrógeno. En otra modalidad R_2 es alquilo de C_{1-4} (por ejemplo metilo).

En una modalidad, R_5 es un grupo seleccionado a partir de: isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, 1,1-dioxido- 2-isotiazolidinilo el cual está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-2} (por ejemplo metilo), haloalquilo de C_{1-2}

(por ejemplo trifluorometilo), alcoxi de C_{1-2} (por ejemplo metoxi), alcanoilo de C_{1-3} (por ejemplo acetilo).

De manera adecuada, R_1 es bromo, fluoro, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, cloro, metoxi, ter-butilo, trifluorometilo.

De manera adecuada, R_5 es isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, -CH_2-N-pirrolilo, 1,1-dioxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 2-tiazolilo.

En una modalidad, p es 1 ó 2.

En otra modalidad p es 0.

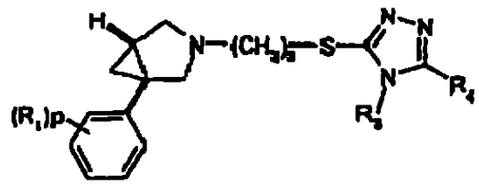
En una modalidad, R_4 puede ser fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico opcionalmente sustituido tales como quinolinilo (por ejemplo 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-tetrahidro-2H-piranilo), un piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinilo), un pirazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazoli-4-il), un pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 5-pirimidinilo), un piridazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-piridazinilo), un pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 5-metil-2-pirazinilo), un furanilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanil)o, un tienilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 5-cloro-2-tienilo), un oxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo opcionalmente sustituido (por

169

ejemplo 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo).

En una modalidad, R_3 es metilo.

En una modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IB) o una sal del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):



(IB)

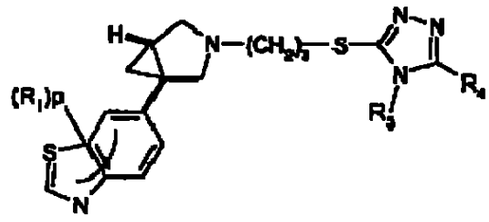
En la fórmula (IB), en una modalidad, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste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

Los ejemplos de R_4 incluyen un fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico opcionalmente sustituido tales como quinolinilo (por ejemplo 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-tetrahidro-2H-piranilo), un piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-

170

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

En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IC) o una sal del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):

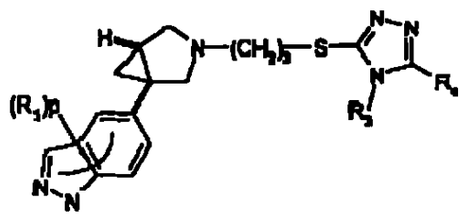


(IC)

En la fórmula (IC), en una modalidad, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente

sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, fluoroalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, fluoroalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; y cuando R_1 es cloro y p es 1, ducho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen aquellos previamente definidos para los compuestos (IB).

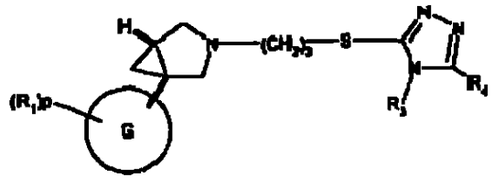
En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (ID) o una sal del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):


(ID)

En la fórmula (ID), en una modalidad, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo biciclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, fluoroalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, fluoroalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen aquellos previamente definidos para los compuestos (IB).

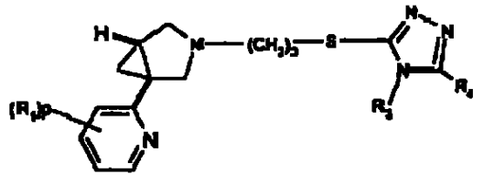
172

En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IE) o una sal del mismo, en donde G es 2-piridilo o 3-piridilo y R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):

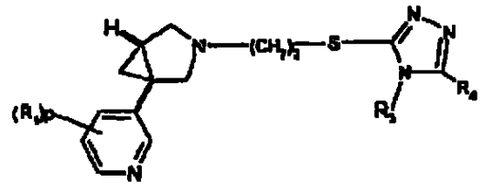


(IE)

En la fórmula (IE), en una modalidad, G corresponde a 2-piridilo (compuestos (IE1)) y en otra modalidad a 3-piridilo (compuestos (IE_2)), como se ilustra a continuación:



(IE_1)



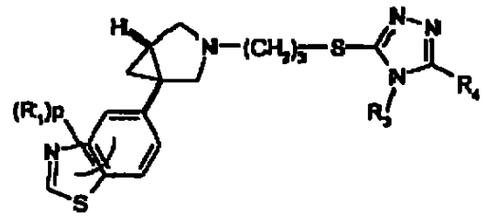
(IE_2)

En las fórmulas (IE), (IE_1) y (IE_2), en una modalidad, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo biciclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, fluoroalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, fluoroalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto

173

con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen aquellos previamente definidos para los compuestos (IB).

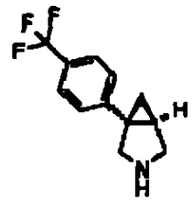
En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IF) o una sal del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):



(IF)

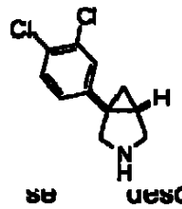
En la fórmula (IF), en una modalidad, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste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

La estrategia para la determinación de la configuración absoluta de los compuestos de la presente invención comprende como un primer paso la preparación de intermediario quiral, (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano,



(preparación 18), mediante el uso de ácido (S)-(+) acetilo mandélico como un agente para resolución.

En la literatura se conoce la configuración absoluta de una serie de compuestos similares a este intermediario quiral, véase J. Med Chem 1981, 24 (5), 481-90. Para algunos compuestos descritos en la referencia se provee la configuración absoluta mediante análisis de rayos X en cristal particular.



Entre estos, se describió 1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. La configuración absoluta de los isómeros ópticos de los compuestos de la presente invención se asignó utilizando los análisis de VCD comparativa (dicroismo circular vibracional) y OR (rotación óptica).

La configuración de (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano se asignó mediante la comparación de su espectro VCD experimental y se observó la rotación específica de los datos iniciales calculados derivados para (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase la preparación 48) como la muestra de referencia.

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

Para esos compuestos los cuales se sometieron a análisis detallado (VCD; o se incluyeron en los detalles experimentales) se reconoció una tendencia común entre la configuración absoluta de la porción 3-azabiciclo[3.1.0]hexano y la actividad de unión medida en el receptor de dopamina D_3 para cada par de enantiómeros. Para el remanente de los compuestos de la presente invención, en donde los estereoisómeros se evaluaron separadamente, la configuración absoluta se asignó basándose en una suposición razonable por una persona experta en la técnica, por ejemplo la configuración absoluta se asignó entonces basándose en la actividad de unión medida en el receptor de dopamina D_3 para ambos enantiómeros y la comparación con los datos de esos compuestos los cuales se sometieron a análisis detallado.

Las moléculas quirales exhiben dicroismo circular vibracional (VCD). El dicroismo circular vibracional (VCD) es la interacción diferencial de

una molécula quiral con radiación infrarroja circularmente polarizada a izquierda y derecha durante la excitación vibracional.

El espectro VCD de una molécula quiral es dependiente de su estructura tridimensional. De manera más importante, el espectro VCD de una molécula quiral es una función sesitiva de su configuración absoluta y, en el caso de moléculas flexibles, de su conformación. Por lo tanto, en principio, VCD permite la determinación de la estructura de una molécula quiral. Los espectros VCD se midieron inicialmente en la década de 1970. Subsecuentemente, la instrumentación para VCD se ha desarrollado enormemente en un intervalo espectral y en su sensibilidad. Actualmente, los espectros VCD de líquidos y soluciones se pueden medir sobre la mayoría del intervalo espectral infrarrojo (IR) fundamental ($\nu \geq 650$ cm-1) con una alta sensibilidad a una resolución aceptable (1-5 cm-1) utilizando tanto instrumentación para VCD dispersiva como instrumentación VCD para transformación de Fourier (FT). Muy recientemente, la instrumentación comercial de FT VCD se ha hecho disponible, mejorando en gran medida la accesibilidad de los espectros de VCD.

El uso de VCD como un método confiable para la determinación de la configuración absoluta de las moléculas quirales se ha establecido bien actualmente (véase por ejemplo Shah RD, et al., Curr Opin Drug Disc Dev 2001; 4: 764-774; Freedman TB, et al., Helv Chim Acta 2002; 85: 1160-1165; Dyatkin AB, et al. Chirality 2002; 14: 215-219; Solladie-Cavallo A, Balaz M et al., Tetrahedron Assym 2001; 12: 2605-2611; Nafie LA, et al. Circular

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

El método abarca la comparación de los espectros observados de IR y de VCD con cálculos de los espectros para una configuración específica y provee information tanto sobre la configuración absoluta como sobre la conformación de la solución.

Dado un espectro experimental de una molécula quiral cuya configuración absoluta y/o conformación se desconocen y se deben determinar, el procedimiento general es como sigue: 1) se definen todas las estrucruras posibles; 2) se pronostican los espectros de estas estructuras; y 3) los espectros pronosticados se compararon con respecto al espectro experimental. La estructura correcta producirá un espectro de conformidad con el experimento; las estructuras incorrectas producirán espectros en desacuerdo con el experimento.

Los espectros VCD siempre se miden simultáneamente con espectros de absorción no polarizada vibracional ("espectros infrarrojo (IR)") y los dos espectros vibracionales juntos proveen más información que el espectro VCD solo. Además, los espectros de absorción no polarizada

vibracional se pronosticaron automáticamente de manera simultánea con los espectros VCD.

Para las asignaciones iniciales, se calcularon los espectros VCD y de IR no polarizado utilizando el paquete software Gaussian 98.

Cuando se sintetizan las moléculas orgánicas quirales (o, si se aíslan productos naturales) sus rotaciones ópticas se miden rutinariamente a una frecuencia o en un número pequeño de frecuencias discretas en la región espectral ultravioleta cercana a la región visible. Más comúnmente, se mide la rotación específica a una frecuencia, aquella de la línea de sodio D, $[\alpha]_D$. Las frecuencias utilizadas yacen por debajo del umbral para la absorción electrónica, por ejemplo, éstos se encuentran en la región espectral "transparente". La rotación óptica es una reflexión del exceso enantiomérico (ee) de la muestra y de la configuración absoluta (AC) del enantiómero predominante.

Cuando la rotación óptica a una frecuencia dada para 100% de ee está disponible, la rotación óptica medida a la misma frecuencia permite que se determine el ee de la muestra. La determinación del ee es la aplicación predominante de la frecuencia discreta, rotaciones ópticas en la región espectral transparente. En principio, también se puede determinar la AC del enantiómero predominante, si se desconoce. No obstante, la determinación de la AC a partir de la rotación óptica requiere un algoritmo el cual pronostica de manera confiable las rotaciones ópticas de moléculas de AC conocida y se han propuesto numerosas metodologías para pronosticar la frecuencia

discreta, rotaciones ópticas en la región espectral transparente (Eliel EL, Wilen SH. Stereochemistry of organic compounds. New York: John Wiley & Sons; 1994. Capítulo 13).

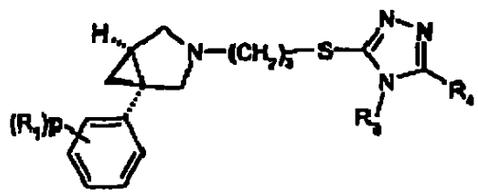
Muy recientemente, los desarrollos en el inicio de la teoría funcional de densidad (DFT) ha mejorado radicalmente la precisión del cálculo de la rotación óptica. Como un resultado, por primera vez ha sido posible obtener de manera rutinaria ACs a partir de las ópticas de rotación.

Para las asignaciones de inicio OR, se utilizó el programa Dalton Quantum Chemistry.

Las modalidades adicionales de la presente invención son compuestos de fórmula (IB)', (IC)', (ID)', y (IF)' los cuales, respectivamente, corresponden a los isómeros estereoespecíficos de los compuestos de fórmula (IB), (IC), (ID) y (IF) como se definió anteriormente enriquecidos en la configuración (1S,5R).

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

En una modalidad, se provee un isómero estereoespecífico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IB)' o una sal del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):



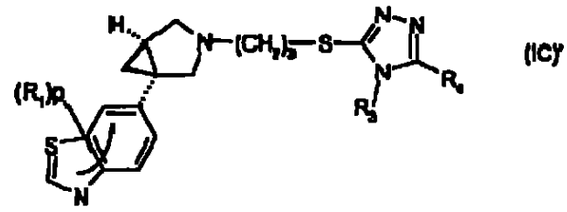
(IB)'

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

Los ejemplos de R_4 incluyen fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluorofenilo), un grupo bicíclico opcionalmente sustituido tales como quinolinilo (por ejemplo 2-metilquinolina, 8-fluoro-2-metilquinolina), un piranilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-tetrahidro-2H-piranilo), un piridinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-metil-2-piridinilo, 2-metil-3-piridinilo, 3-piridinilo, 2-metil-6-trifluorometil-3-piridinilo), un pirazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazoli-4-ilo), un pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 5-pirimidinilo), un piridazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-piridazinilo), un pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 5-metil-2-pirazinilo), un furanilo

opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-metil-2-furanilo, 2,5-dimetil-3-furanilo), un tienilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 5-cloro-2- tienilo), un oxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-1,3-oxazol-4-ilo), un isoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-metil-5-isoxazolilo), un tiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo), un triazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo).

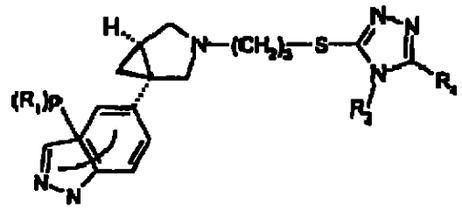
En otra modalidad, se provee un isómero estereoespecífico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IC)' o una sal del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):



(IC)'

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

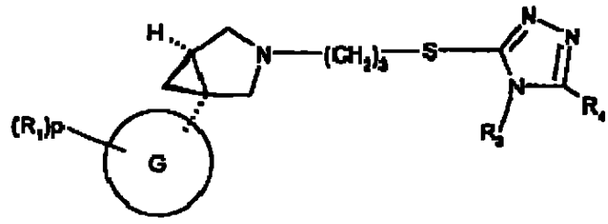
En otra modalidad, se provee un isómero estereoespecífico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (ID)' o una sal del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):



(ID)'

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

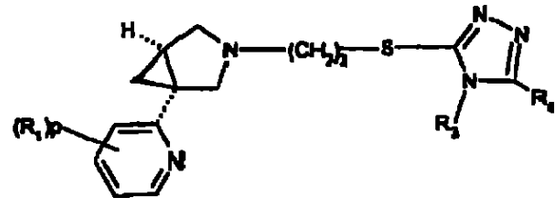
En otra modalidad, se provee un isómero estereoespecífico enriquecido en la configuración (1S,5R) o en la configuración (1R,5R) de fórmula (IE)' o una sal del mismo, en donde G es 2-piridilo o 3-piridilo y R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):



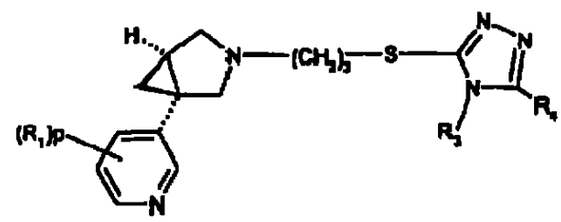
(IE)'

183

En la fórmula (IE)', en una modalidad, G corresponde a 2-piridilo (compuestos (IE_1)') y en otra modalidad a 3-piridilo (compuestos (IE_2)'), como se ilustra a continuación:



(IE_1)' (1*R*,5*R*)

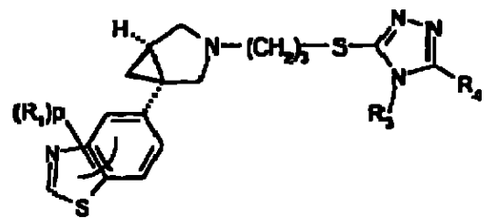


(IE_2)' (1*S*,5*R*)

La configuración cambiará entonces dependiendo del tipo de anillo de piridina, como se mencionó anteriormente.

En las fórmulas (IE)', (IE_1)' y (IE_2)', en una modalidad, R_3 es metilo. R_4 puede ser fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxi, oxo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-4}, fluoroalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, fluoroalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula. Los ejemplos de R_4 incluyen aquellos previamente definidos para los compuestos (IB)'.

En otra modalidad, se provee un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IF)' o una sal del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I):



(IF)'

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

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

Las sales farmacéuticas aceptables también se pueden preparar a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I) utilizando métodos convencionales.

185

Aquellos expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los cuales éstos se hacen reaccionar o a partir de los cuales éstos se precipitan o cristalizan. Estos complejos también se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención. Los compuestos de fórmula (I) se pueden aislar fácilmente en asociación con moléculas solventes mediante cristalización o evaporación de un solvente apropiado para producir los solvatos correspondientes.

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

Los profármacos son cualquiera vehículos covalentemente unidos que liberan un compuesto de estructura (I) in vivo cuando dicho

186

profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan mediante la modificación de los grupos funcionales de manera que la modificación se escinde, ya sea mediante manipulación directa o in vivo, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en donde los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo. Así, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) grupos funcionales acetato, formato y benzoato derivados de alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de la estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear ésteres, tales como metil ésteres, etil ésteres, y los similares. Los ésteres pueden ser activos tal como se encuentran y/o pueden ser hidrolizables bajo condiciones in vivo en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables in vivo adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el ácido parental o su sal.

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

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que en la preparación del compuesto de la invención o un solvato del mismo puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para prevenir reacciones laterales no deseables. Los grupos protectores adecuados para

uso de conformidad con la presente invención se conocen bien por aquellos expertos en la técnica y se pueden utilizar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective grupos in organic synthesis" por T. W. Greene y P. G. M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" por P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de grupos protectores amino adecuados incluyen grupos protectores tipo acilo (por ejemplo formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores tipo uretano aromático (por ejemplo benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores uretano alifático (por ejemplo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores tipo alquilo (por ejemplo bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores amino adecuados pueden incluir por ejemplo grupos alquil sililo, tales como trimetilsililo o ter-butildimetilsililo; alquilo éteres tales como tetrahidropiranilo o ter-butilo; o ésteres tales como acetato.

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

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, los cuales son idénticos a aquellos mencionados en la fórmula (I) y siguientes, pero debido al hecho de que uno o más átomos

se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar dentro de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I.

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radiactivos tales como ^{3}H, ^{14}C son incorporados, son útiles en los ensayos de distribución en tejido del fármaco y/o del sustrato. Los isótopos tritiados, por ejemplo, ^{3}H, y carbon-14, por ejemplo, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrón), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón particular), todos se utilizan en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, por ejemplo, ^{2}H, puede producir ciertas desventajas terapéuticas debido a una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo vida media in vivo incrementada o requerimientos de dosis reducidas

y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circumstances. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I y las siguientes de esta invención generalmente se preparan al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

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

En una modalidad de la presente invención se proveen compuestos con un peso molecular de 800 o menos. En otra modalidad se proveen compuestos que tienen un peso molecular de 600 o menos. Generalmente, y sin limitarse a los mismos, dichos compuestos pueden tener una mayor biodisponibilidad oral, y algunas veces una mayor solubilidad y/o penetración al cerebro. El peso molecular en la presente invención se refiere a aquel de un compuesto en base libre no solvatado, excluyendo cualquier peso molecular contribuido por las sales adicionales, moléculas solventes (por ejemplo agua), partes moleculares del profármaco escindido in vivo, etc.

140

En general, los compuestos o sales de la invención de interpretarse como excluyentes de aquellos compuestos (si es que se presentan) los cuales son químicamente inestables, ya sea *per se* o en agua, que son claramente inadecuados para uso farmacéutico a través de todas las rutas de administración, ya sea oral, parenteral o de otra manera. Dichos compuestos se conocen por un experto en la química. No obstante, se incluyen los profármacos o compuestos los cuales son estables ex vivo y los cuales se convierten en el cuerpo de mamífero (por ejemplo humano) hacia los compuestos de invención.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen:

- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)- 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;
- 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina;
- 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina, enantiómero 2;

- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;
- 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-3,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

192

- (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(3, 4-Diclorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

_(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- 1-[5-[(1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona, enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;

- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4- triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}- propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 5-[5-({3-[(1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)- 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;
- 5-[5-({3-[(1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1

195

- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, diaestereoisómero 1;
- (1S,5R)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, diaestereoisómero 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

196

- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propi)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

197

- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 2-Metil-6-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
- 8-Fluoro-2-metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
- 2-Metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-

azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(5-methy1-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluoro-metil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 1-{4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona;
- 5-{5-[(3-{(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 1-(2-(Metiloxi)-5-{(1R,5S/1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il} fenil)etanona;
- 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;

- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil} etanona;
- 1-(2-hidroxi-5-{(1R,5S/1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il} fenil)etanona;
- 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona;
- 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil} etanona;
- 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
- 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona enantiómero 1;
- 2-Metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;

200

- 2-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 1;
- 2-Metil-6-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- 1-Metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol;
- 1-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol, enantiómero 1;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

201

- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{-[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.
- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)- 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol;
- 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1R,5R)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

<u>enantiómero 2</u>;

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

203

- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-3-[3-({4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-(3-(3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;

- (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazil-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil(fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3- oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(2-Cloro-4-metilfenil)-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3- oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

206

- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano y las sales farmacéuticas aceptables de los mismos.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes, los cuales se obtienen mediante los procedimientos de la presente invención:

- 4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)- 3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;
- 4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)- 3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-l, 3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

207

- (1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 1-[4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- 1-{4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona;
- 5-{5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina;
- 1-(2-(Metiloxi)-5-{(1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
- 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;

- 1-(2-hidroxi-5-{(1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
- 1-{5-[(1S,5R)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona;
- 1-{2-hidroxi-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-{2-hidroxi-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 2-Metil-6-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol- 3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-{[4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol- 3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-{[4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

210

- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{-[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.
- 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol;
- 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1R,5R)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

211

- (1S,5R)-3-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)–3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-[3-({4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R)-2-Metil-5-{3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R)-2-Metil-5-(3-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R)-5-[3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4- triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R)-1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[3-(2-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{3-[(trifluorometil) oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

212

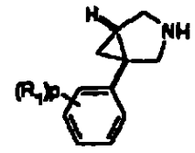
- (1S,5R)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[4-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

y las sales farmacéuticas aceptables de los mismos.

La presente invención también provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como se definió anteriormente.

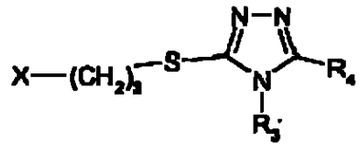
El procedimiento de la presente invención para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en los cuales G es derivado de fenilo, comprende los pasos de:

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



(II)

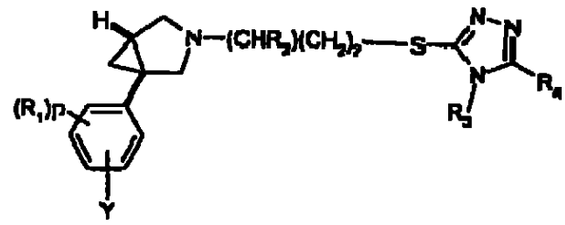
en donde R_1 y p son como se definieron para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en donde R_2, R_3 y R_4 son como se definieron para la fórmula (I) y X es un grupo residual, o

(b) para un compuesto de fórmula (I) en donde p es 1 ó 2, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en donde R_1, R_2, R_3, y R_4 son como se definieron para la fórmula (I), p es 0 ó 1 y Y es halógeno, un grupo perfluoroalquilsulfoniloxi (por ejemplo trifluorometilsulfoniloxi), o Y es a grupo M seleccionado a partir de un derivado de boro (por ejemplo una función del ácido borónico $B(OH)_2$) o una función metálica tales como trialquilestanilo (por ejemplo $SnBu_3$), haluro de zinc o haluro de magnesio; con un compuesto R1-Y1, en donde Y1 es halógeno cuando Y es un grupo M; o cuando Y es halógeno o un grupo perfluoroalquilsulfoniloxi Y1 es a grupo M como se definió anteriormente o

hidrógeno que se puede activar mediante una base adecuada (por ejemplo Cs_2CO_3) en la presencia de un metal de transición adecuado (por ejemplo Pd); "grupo residual" es como se entiende por un químico experto, por ejemplo un grupo el cual puede ser desplazado por nucleófilo en por ejemplo una reacción tipo S_N2, S_N1 o S_NAr;

y posteriormente de manera opcional para el procedimiento (a) o el procedimiento (b):

(i) remover cualquier grupo(s) protector(es); y/o

(ii) formar una sal; y/o

(iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo hacia otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

El procedimiento (a) se puede llevar a cabo utilizando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria. El grupo residual X puede ser halógeno tal como cloro. Alternativamente X puede ser un grupo sulfoniloxi tales como alquilo de C_{1-4}sulfoniloxi (por ejemplo metanosulfoniloxi), alquilo de C_{1-4}sulfoniloxi o haloalquilo de C_{1-4}sulfoniloxi (por ejemplo trifluorometanosulfoniloxi); o arilsulfoniloxi en donde el arilo está opcionalmente sustituido con fenilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, en donde en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo de C_{1-2}; por ejemplo para-toluensulfoniloxi. Cuando X es un halógeno la reacción se puede llevar a cabo utilizando una base tal como carbonato de potasio en la presencia de

215

una fuente de yoduro tal como yoduro de sodio en un solvente tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura adecuada, por ejemplo 60°C.

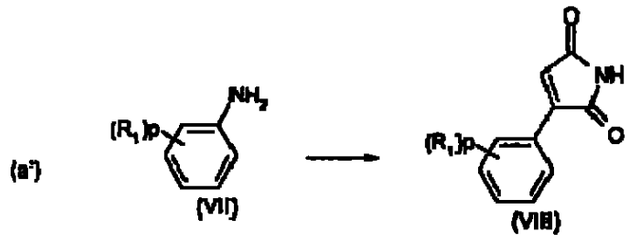
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo J. Med. Chem. 1981, 24, 481-490). Para las condiciones típicas véase las preparaciones 1-6 y 15-18 a continuación. La interconversión de grupos R_1 se puede afectar mediante metodología bien conocida en la técnica (por ejemplo demetilación de un grupo metoxi que resulta en un grupo hidroxi utilizando un reactivo ácido de Lewis adecuado tal como tribromuro de boro en un solvente inerte tal como diclorometano). Las preparaciones 7-11 a continuación dan ejemplos adicionales de dichas interconversiones en la presencia de un grupo protector adecuado para la amina secundaria, tal como N-trifluoroacetilo.

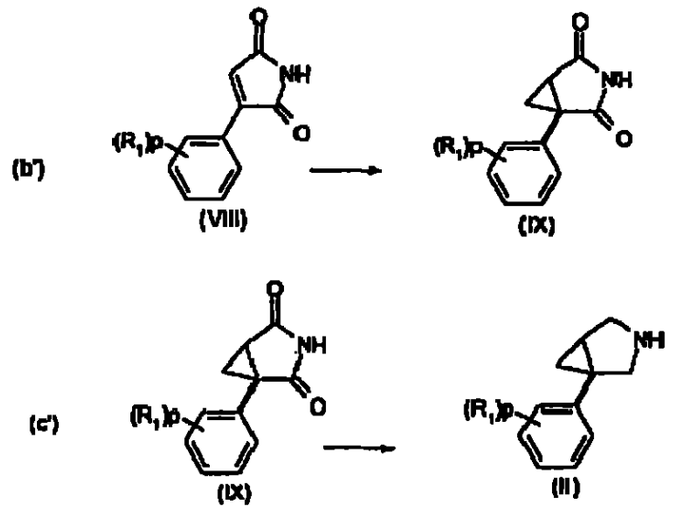
La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con R1-Y1 de conformidad con el procedimiento (b) se puede afectar en la presencia de un metal de transición por ejemplo, catalizador de paladio tales como dicloruro de bis-trifenilfosfinpaladio, tetrakis-trifenilfosfinpaladio (0) o el complejo formado in situ a partir de tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Cuando M es una función del ácido borónico tal como $B(OH)_2$ la reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones básicas, por ejemplo utilizando carbonato de sodio acuoso en un solvente adecuado tal como dioxano. Cuando M es trialquilestanilo la reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, tales como xileno o dioxano opcionalmente en la presencia de LiCl. Cuando M es un haluro de zinc o de

216

magnesio la reacción se puede llevar a cabo en un solvente aprótico tales como tetrahidrofurano. Cuando M es hidrógeno que se puede activar mediante una base adecuada (por ejemplo Cs_2CO_3) en la presencia de un metal de transición adecuado (por ejemplo Pd) la reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte tales como dioxano en la presencia de una base adecuada tales como Cs_2CO_3. El sustituyente Y puede ser halógeno tal como bromo, o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometilsulfoniloxi; y Y1 puede ser un grupo M, tal como hidrógeno que se puede activar mediante una base adecuada (por ejemplo Cs_2CO_3) en la presencia de un metal de transición adecuado (por ejemplo Pd).

En un aspecto de la presente invención se provee un procedimiento sintético para la preparación de los compuestos de fórmula (II). El procedimiento se puede llevar a cabo de manera conveniente también para la preparación de compuestos de fórmula (IIa), en los cuales la porción fenilo está reemplazada por piridina, útil para la preparación de los compuestos de fórmula (IE). Este procedimiento comprende los siguientes pasos:





en donde:

el paso (a') significan la diazotación de una anilina (VII) seguido por la reacción con la maleimida para producir 3-arilmaleimida (VIII);

el paso (b') significa la cicloropanación de (VIII) para proveer la imida bicíclica (IX);

el paso (c') significa la reducción de la imida (IX) para producir los compuestos de fórmula (II).

El paso (a') se puede llevar a cabo utilizando métodos convencionales para la reacción de Meerwein (por ejemplo J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2313 describe la formación de arilmaleimidas utilizando este método). Alternativamente, en muchos casos se lleva a cabo este paso de manera adecuada aplicando un procedimiento en donde a una mezcla de maleimida, una sal de cobre (II) apropiada tal como $CuCl_2$ anhidro, y un organonitrito adecuado, tal como ter-butilo nitrito, en un solvente compatible, tal como acetonitrilo, se añade lentamente a una solución de un compuesto de

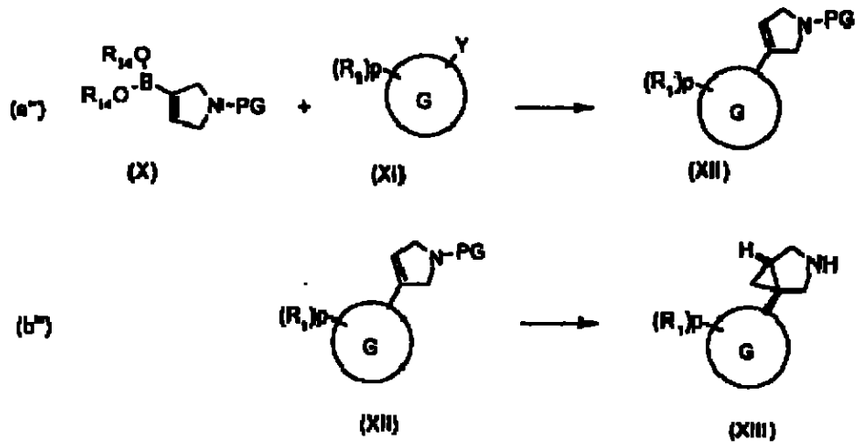
fórmula (VII). Esto es seguido por un tiempo que permite reaccionar como sea adecuado y un procesamiento adecuado. La preparación 37 ejemplifica este procedimiento.

El paso (b') consiste de la adición lenta de una solución del compuesto purificado de fórmula (VIII), o mezclas que contiene un compuesto de fórmula (VIII), disuelto en un solvente adecuado tal como dimetilsulfóxido, a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio en un solvente adecuado tal como dimetilsulfóxido y una base adecuada, tal como hidruro de sodio. Esto es seguido por un tiempo que permite reaccionar como sea adecuado y un procesamiento adecuado. La preparación 37 ejemplifica este procedimiento.

El paso (c') se puede llevar a cabo utilizando un agente reductor adecuado en un solvente compatible, tales como borano en tetrahidrofurano o Red-Al® en tolueno a una temperatura apropiada, tal como por ejemplo 65°C en el caso de borano como el agente reductor. Esto es seguido por un procesamiento adecuado. La preparación 38 ejemplifica este procedimiento.

En otro aspecto de la presente invención se provee un procedimiento sintético anternativo para la preparación de los compuestos de fórmula (II), o generalmente de fórmula (XIII). Este procedimiento comprende los siguientes pasos:

219



en donde:

R_1, p y G son como se definieron para la fórmula (I), $R_{14}O$ es un grupo alcoxi adecuado, PG es un grupo protector apropiado y Y puede ser halógeno tal como bromo, o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometilsulfoniloxi y comprende los siguientes pasos:

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

paso (b") significa ciclopropanación de (XII) seguido por, si es apropiado, desprotección para proveer la amina bicíclica (XIII).

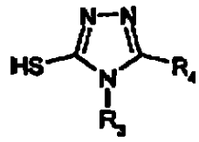
El paso (a") se puede llevar a cabo utilizando métodos convencionales para el acoplamiento de Suzuki, por ejemplo utilizando tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) como la fuente de paladio (0) catalítico en la presencia de fluoruro de cesio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada. $(R_{14}O)_2B$ puede ser de manera adecuada 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y PG bencilo, que

220

representa un compuesto de estructura (X) como se reporta en Synlett 2002, 5, 829-831. La preparación 50 ejemplifica este procedimiento.

El paso (b") consiste de una reacción de ciclopropanación que se lleva a cabo por ejemplo utilizando el reactivo generado a partir del yoduro de trimetilsulfoxonio y una base adecuada tal como hidruro de sodio, en un solvente compatible, por ejemplo dimetilsulfóxido. La preparación 52 ejemplifica este procedimiento. Esto es seguido por una reacción de desprotección como se ejemplifica en la preparación 54.

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



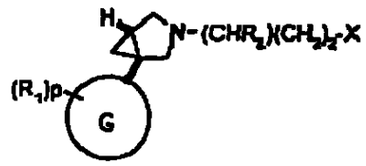
(V)

en donde R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente en la presente invención; con un compuesto de fórmula (VI):

$$L(CHR_2)(CH_2)_2X \quad (VI)$$

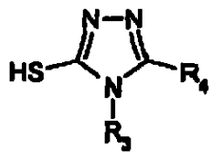
en donde X se define como para la fórmula (I) y L es un grupo residual, por ejemplo, un átomo de bromo. Para las condiciones de reacción típicas, véase la preparación 13 a continuación.

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



(XIV)

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



(V)

en donde R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente en la presente invención. Para las condiciones de reacción típicas cuando X es cloro véase el ejemplo 35 o alternativamente los ejemplos 41-52.

Un compuesto de fórmula (XIV) en donde R_1, G y p son como se definieron para la fórmula (I), X es un grupo residual y R_2 es H (hidrógeno) se pueden preparar mediante la alquilación de un compuesto de fórmula (XIII) en la presencia de una base adecuada tales como una amina terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina, con un derivado de propilo que porta dos grupos residuales preferiblemente de reactividad diferencial en las posiciones 1 y 3, por ejemplo 1-bromo-3-cloropropano. Las condiciones de reacción típicas para esta transformación se proporcionan en la preparación 40.

Un compuesto de fórmula (XIV) en donde R_1, G y p son como se definieron para la fórmula (I), X es un grupo residual y R_2 es alquilo de C_{1-4} se puede preparar mediante la reacción entre una beta-hidroxi cetona, por ejemplo 4-hidroxi-2-butanona si R_2 es metilo, con un compuesto de fórmula

(XIII) en la presencia de una fuente adecuada de borohiduro tales como $NaBH(OAc)_3$, seguido por conversion del grupo hidroxilo hacia un grupo residual mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica, por ejemplo mediante la acción del cloruro detionilo. Las condiciones de reacción típicas para estas transformaciones se proporcionan en las preparaciones 19 y 20.

Las reacciones de interconversión entre los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos se pueden llevar a cabo utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen:

(i) la conversión de uno o más de R_1 a partir de alcoxi (por ejemplo metoxi) hacia hidroxi,

(ii) la conversión de uno o más de R_1 a partir de hidroxi hacia sulfoniloxi, tales como alquilsulfoniloxi o haloalquilsulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi o alquilsulfoniloxi o trifluorometansulfoniloxi,

(iii) la conversión de uno o más de R_1 a partir de halógeno o perfluoroalquilsulfoniloxi hacia ciano; y opcionalmente posteriormente formando una sal de fórmula (I).

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) exhiben afinidad para los receptores de dopamina, en particular el receptor D_3, y se espera que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad los cuales requieren la modulación de dichos receptores, tales como condiciones psicóticas. Dicha afinidad típicamente se calcula a partir de la IC_{50} como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar el 50% del ligando

radiomarcado a partir del receptor, y se reporta como un valor "Ki" calculado mediante la siguiente ecuación:

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

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

En el contexto de la presente invención pKi (que corresponde al antilogaritmo de Ki) se utiliza en lugar de Ki y los compuestos de la presente invención típicamente muestran una pKi mayor de 7. En un aspecto la presente invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen una pKi que comprende entre 7 y 8. En otro aspecto la presente invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen una pKi que comprende entre 8 y 9. En un aspecto adicional la presente invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen una pKi mayor de 9.

También se ha encontrado que muchos de los compuestos de fórmula (I) tienen una mayor afinidad para los receptores de la dopamina D_3 que para los receptores de D_2. Generalmente se cree que el efecto terapéutico de agentes antipsicóticos actualmente disponibles (neurolépticos) se ejerce vía el bloqueo de los receptores D_2; no obstante también se piensa que este mecanismo es responsable para los efectos laterales extrapiramidales no deseables (eps) asociados con muchos agentes neurolépticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D_3 recientemente caracterizado puede dar lugar a una actividad antipsicótica

benéfica sin eps significativos. (véase por ejemplo Sokoloff et al, Nature, 1990; 347: 146-151; y Schwartz et al, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993). En una modalidad se proveen los compuestos de la presente invención los cuales tienen una mayor afinidad (por ejemplo: ≥10x o ≥100x mayor) para los receptores de la dopamina D_3 que para los receptores de la dopamina D_2 (dicha afinidad se puede medir utilizando metodología estándar por ejemplo utilizando receptores clonados de dopamina - véase en la presente invención). De manera adecuada dichos compuestos se pueden utilizar como moduladores selectivos de los receptores de D_3.

A partir de la localización de los receptores de D_3, también se podría considerar que los compuestos también podrían tener utilidad para el tratamiento de abuso de sustancias en donde se ha sugerido que los receptores de D_3 están implicados (por ejemplo véase Levant, 1997, Pharmacol. Rev. , 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen alcohol, cocaína, heroína y abuso de nicotina. Otras condiciones las cuales se puede tratar por los compuestos incluyen trastornos disquinético tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neuroléptico y disquinesas tardóas; depresión; ansiedad, alteración cognitiva incluyen trastornos de memoria tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica por ejemplo IBS.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar para el tratamiento de todos los aspectos de dependencia de drogas incluyendo síntomas de abstinencia a partir del abuso de drogas tales como alcohol, cocaína, opiatos, nicotina, benzodiacepinas e inhibición de la tolerancia inducida por los opioides. Además, se pueden utilizar los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticas aceptables y solvates de los mismos para reducir el ansia y por lo tanto serán útiles en el tratamiento del ansia por drogas. El ansia por drogas se puede definir como la motivación incentiva para auto-administrar una sustancia psicoactiva que se consumió previamente. Tres factores principales están implicados en el desarrollo y mantenimiento del ansia por drogas: (1) estados disfóricos durante la abstinencia de fármacos pueden funcionar como reforzadores activos que llevan a craving; (2) los estímulos ambientales asociados con los efectos de los fármacos se pueden volver progresivamente más poderosos (sensibilización) en el control de búsqueda de drogas o ansia por drogas, y (3) una cognición (memoria) de la capacidad de los fármacos para promover los efectos placenteros y aliviar un estado disfórico durante la abstinencia. El ansia por drogas puede tener relación con para la dificultad que los individuos tienen para retirarse del abuso de fármacos y por lo tanto contribuye significativamente al desarrollo y mantenimiento de una dependencia de drogas.

Los compuestos de fórmula (I) son de uso potencial como agentes antisicóticos por ejemplo en el tratamiento de esquizofrenia,

trastornos esquizo-afectivos, depresión psicótica, manía, trastornos paranoicos y alucinaciones. Además, éstos pueden tener utilidad como terapia adjunta en la enfermedad de Parkinson, particularmente con compuestos tales como L-DOPA y posiblemente agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos laterales experimentados con estos tratamientos en uso de largo plazo (por ejemplo véase Schwartz et al., Brain Res. Reviews, 1998, 26, 236-242).

Dentro del contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en la presente invención se clasifican en the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a Edición, publicado por the American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o the International Classification of Diseases, 10a Edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en la presente invención se contemplan como parte de la presente invención. Los números en corchetes después de las enfermedades listadas a continuación se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "trastorno psicótico" incluye:

Esquizofrenia incluyendo los subtipos de tipo paranoico (295.30), tipo desorganizado (295.10), tipo catatónico (295.20), tipo no diferenciado (295.90) y tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) incluyendo los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno de alucinaciones (297.1) incluyendo los subtipos de tipo erotománico, tipo grandioso, tipo celoso, tipo persecutorio, tipo somático,

tipo mezclado y tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una condición médica general incluyendo los subtipos alucinatorios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias incluyendo los subtipos alucinatorios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

Dentro del contexto de la presente invención, el término "trastorno relacionado con sustancias" incluye:

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo trastornos de uso de sustancias tales como dependencia de sustancias, ansia por sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como intoxicación con sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducido por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del carácter inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno de percepción persistente por halucinógeno (retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como dependencia al alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación con alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación con alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducido por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del

carácter inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con alcohol no especificado de otra manera (291.9); trastornos relacionados con anfetaminas (o semejantes a anfetaminas) tales como dependencia de anfetaminas (304.40), abuso de anfetaminas (305.70), intoxicación con anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación con anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del carácter inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno relacionado con anfetaminas no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con cafeína tales como intoxicación con cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno relacionado con la cafeína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la Cannabis tales como dependencia a la Cannabis (304.30), abuso de Cannabis (305.20), intoxicación con Cannabis (292.89), delirio por intoxicación con Cannabis, trastorno psicótico inducido por Cannabis, trastorno de ansiedad inducido por Cannabis y trastorno relacionado con la Cannabis no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína tales como dependencia a la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación con cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del carácter

299

inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducido por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógeno tales como dependencia de alucinógeno (304.50), abuso de alucinógeno (305.30), intoxicación con alucinógeno (292.89), trastorno de percepción persistente por halucinógeno (retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógeno, trastorno psicótico inducido por alucinógeno, trastorno del carácter inducido por alucinógeno, trastorno de ansiedad inducido por alucinógeno y trastorno relacionado con alucinógeno no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhalantes tales como dependencia de inhalantes (304.60), abuso de inhalantes (305.90), intoxicación con inhalantes (292.89), delirio por intoxicación con inhalantes, demencia persistente inducida por inhalantes, trastorno psicótico inducido por inhalantes, trastorno del carácter inducido por inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como dependencia a la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opioides tales como dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio por intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del carácter inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides,

trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con cócteles no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con Fenciclidina (o semejante a Fenciclidina) tales como dependencia a Fenciclidina (304.60), abuso de Fenciclidina (305.90), intoxicación con Fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con Fenciclidina, trastorno psicótico inducido por Fenciclidina, trastorno del carácter inducido por Fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por Fenciclidina y trastorno relacionado con Fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos tales como dependencia de sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, trastorno del carácter inducido por sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con polisustancias tales como dependencia de polisustancias

231

(304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o con elementos desconocidos) tales como esteroides anabólicos, inhalantes de nitrato y oxido nitroso.

Por lo tanto en un aspecto adicional la presente invención provee un método para el tratamiento de una condición para la cual la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de receptores de dopamina (especialmente receptores de dopamina D_3) es benéfica, la cual comprende la administración a un mamífero (por ejemplo humano) que necesita del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente (por ejemplo fisiológicamente) aceptable del mismo. Dichas condiciones en particular incluyen condiciones de psicosis/psicóticas tales como esquizofrenia, y abuso de sustancias.

La invención también provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero para el cual la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de receptores de dopamina (especialmente receptores de dopamina D_3) es benéfica.

La invención también provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una condición en un mamífero para el cual la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de receptores de dopamina (especialmente receptores de dopamina D_3) es benéfica.

En una modalidad, los antagonistas de D_3 de conformidad con la presente invención se utilizan en el tratamiento de psicosis. Tales como esquizofrenia o en el tratamiento de abuso de sustancias.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención provee un método para el tratamiento de una condición psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o abuso de sustancias el cual comprende la administración a un mamífero (por ejemplo humano) que necesita del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o abuso de sustancias en un mamífero.

También se provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una condición psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o abuso de sustancias en un mamífero.

También se provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso como una sustancia terapéutica activa en un mamífero, por ejemplo para uso en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas en la presente invención.

"Tratamiento" incluye profilaxis, en donde éste es apropiado para la condición(es) relevante(s).

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención usualmente se administran como una composición farmacéutica estándar. Por lo tanto la presente invención provee en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente (por ejemplo fisiológicamente) aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente (por ejemplo fisiológicamente) aceptable. La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas en la presente invención.

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

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables los cuales son activos cuando se proporcionan oralmente se pueden formular como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, tabletas, cápsulas y tabletas.

Generalmente una formulación líquida consiste de una suspensión o solución del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo(s) líquido adecuada por ejemplo un solvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un solvente no acuoso, tales como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente para suspensión, conservador, agente saborizante o colorante.

Se puede preparar una composición en la forma de una tableta utilizando cualquier vehículo(s) farmacéuticamente adecuado rutinariamente utilizado para la preparación de formulaciones salidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Se puede preparar una composición en la forma de una cápsula utilizando procedimientos rutinarios para encapsulación. Por ejemplo, los concentrados que contienen el ingrediente activo se pueden preparar utilizando vehículos estándares y luego utilizándolos para rellenar una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión utilizando cualquier vehículo(s) farmacéutico adecuado, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y luego la dispersión o suspensión se utiliza para rellenar una cápsula de gelatina suave.

Las composiciones parenterales típicas consisten de una solución o suspensión del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de araquis o aceite ajonjolí. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y luego se reconstituye con un solvente adecuado justo antes de su administración.

Las composiciones para administración nasal se pueden formular de manera conveniente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un solvente acuoso o no acuoso

farmacéuticamente aceptable y usualmente están presentes en cantidades particulares o en dosis múltiples en forma estéril en un contenedor sellado, el cual puede tomar la forma de un cartucho o de relleno para uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente el contenedor sellado puede ser dispositivo dispersador unitario tales como un inhalador nasal de dosis particular o un dispensador en aerosol ajustado con una válvula de medición la cual se pretende para la la aplicación en una toma de los contenidos del contenedor. En donde la forma de dosis comprende un dispensador en aerosol, éste contendrá un propelente el cual puede ser un gas comprimido tales como aire comprimido o un propelente orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosis en aerosol también pueden tomar la forma de una bomba-atomizador.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen tabletas, tabletas y pastillas, en donde el ingrediente activo se formula con un vehículo tales como azúcar y acacia, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para administración rectal se encuentran convenientemente en la forma de supositorios que contienen una base convencional para supositorio tal como mantequilla de cocoa.

Las composiciones adecuadas para administración transdermal incluyen ungüentos, geles y parches.

En una modalidad, la composición se encuentra en forma de dosis unitaria tales como una tableta, cápsula o ampolleta.

Cada unidad de dosis para administración oral contiene por ejemplo de 1 a 250 mg (y para administración parenteral contienen por ejemplo de 0.1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculada como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención normalmente serán administrados en un régimen de dosis diario (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular de entre 0.1 mg y 100 mg, por ejemplo entre 0.1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculada como la base libre, el compuesto se administra 1 a 4 veces por día. De manera adecuada los compuestos serán administrados para un periodo de terapia continua, por ejemplo por una semana o más.

Métodos de prueba biológica

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

Línea celular

CHO_D2

CHO_D3

Las membranas de las células se prepararon como sigue. Los concentrados celulares se resuspendieron en 10 volúmenes de HEPES 50 mM, EDTA 1m M pH 7.4, utilizando KOH. Al siguiente día se añadieron las proteasas al regulador de pH justo antes de proporcionar el regulador de pH para homogenización.

Leupeptina 10^{-6} M (Sigma L2884)-5000 x solución de almacenamiento = 5 mg/ml en regulador de pH

25 ug/ml de Bacitracina (Sigma B0125)-1000 x solución de almacenamiento = 25 mg/ml en regulador de pH

PMSF 1 mM-1000 x solución de almacenamiento = 17 mg/ml en etanol al 100%

Pepstain A $2x10^{-6}$ M-1000 x solución de almacenamiento = 2 mM en DMSO al 100%.

Las células se homogeneizaron mediante 2 x 15 segundos aplicaciones en una mezcladora de 1 litro Glass Waring dentro de una campana para productos bilógicos clase dos. La suspensión resultante se centrifugó a 500 g por 20 minutos (centrífuga Beckman T21: 1550 rpm). El sobrenadante se retira con una pipeta de 25 ml, se alicuotó dentro de tubos para centrífuga pre-enfriados y se centrifugó a 48,000 g para concentrar los fragmentos membranales (Beckman T1270: 23,000 rpm por 30 minutos). El concentrado final a 48,000 g se resuspendió en un regulador de pH para homogenización, (4 x el volumen de concentrado celular original). El

concentrado a 48,000 g se resuspendió al someter a vórtex por 5 segundos y homogeneizar en un homogeneizador Dounce 10-15 veces. La preparación se distribuyó en alícuotas de tamaño apropiado, (200-1000 ul), en tubos de polipropileno y se almacena a -80°C. El contenido de proteína en las preparaciones membranales se evalúa con el ensayo de proteína Bradford.

La concentración final superior del fármaco prueba es de 3 uM en el ensayo y se llevan a cabo curvas de dilución serial de 11 puntos 1:4 en DMSO al 100% utilizando un Biomek FX. El fármaco prueba a 1% del volumen total de ensayo (TAV) se añadió a una placa sólida para ensayo, blanca, de 384 pozos. 50% de TAV de las membranas preacopladas (por 90 minutos a 4°C), 5 ug/pozo, y lechos para ensayo de centelleo por proximidad sobre poliestireno con aglutinina de gérmen de trigo (RPNQ0260, Amersham), 0.25 mg/pozo, en HEPES 20 mM pH 7.4, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 60 ug/ml de saponina y se añaden 30 pM de GDP. La tercera adición fue una adición del 20% de TAV de cualquier regulador de pH, (formato de agonista) o EC_{80} concentración del ensayo final del agonista, Quinelorano, preparada en un regulador de pH para ensayo (formato de antagonista). El ensayo se inició mediante la adición de 29% TAV de GTpi [^{35}S] 0.38 nM final (37 MBq/ml, 1160 Ci/milimoles, Amersham). Después de todas las adiciones las placas de ensayo se centrifugaron por 1 minuto a 1,000 rpm. Las placas de ensayo se cuentan en un Viewlux, filtro 613/55, por 5 minutos, entre 2-6 horas después de la adición final.

El efecto del fármaco de prueba sobre la basal genera un valor EC_{50} mediante un programa de ajuste de curva por mínimos cuadrados iterativos, expresado en el cuadro como pEC_{50} (por ejemplo $-logEC_{50}$). La relación entre el efecto máximo del fármaco de prueba y el efecto máximo del agonista total, Quinelorano, genera el valor de actividad intrínseca (IA) (por ejemplo IA = 1 agonista total, IA < 1 agonista parcial). Los valores fpKi del fármaco de prueba se calculan a partir de la IC_{50} generada por el experimento en "formato de antagonista", utilizando la ecuación de Cheng & Prusoff: $fKi = C_{50}/1+ ([A]/EC_{50})$ en donde: [A] es la concentración del agonista 5-HT en el ensayo y EC_{50} es el valor 5-HT EC_{50} obtenido en el mismo experimento. fpKi se define como -logfKi.

Los compuestos de la invención anteriormente listados tienen valores pKi dentro del intervalo de 7.0-10.5 en el receptor de dopamina D_3. Los resultados de pKi solamente se estima que son precisos a aproximadamente ±0.3-0.5.

Los compuestos de la invención anteriormente listados tienen una selectividad sobre D2 mayor de 30.

EJEMPLOS

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes. Las preparaciones 1 a 5 se llevaron a cabo en analogía con la ruta sintética descrita en J. Med. Chem. 1981, 24, 481-490.

Todas las temperaturas se refieren a C. Los espectros infrarrojos se midieron en aparato FT-IR. Los compuestos se analizaron mediante infusión directa de la muestra disuelta en acetonitrilo dentro de un espectro de masas operado en un modo de ionización positiva por electro aspersión (ES+). Los espectros de resonancia magnética del protón (^{1}H-RMN) se registraron a 400 MHz, los cambios químicos se reportan en ppm de campo bajo (d) a partir de Me_4Si, se utilizan como estándares internos, y se asignan como singuletes (s), singuletes amplios (bs), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), tripletes (t), cuartetos (q) o multipletes (m).

Los espectros experimentales de dicroismo circular vibracional (VCD) se midieron utilizando un espectrómetro ChiralIDRTM VCD que operaba en el intervalo de frecuencia de 2000-800 cm-1. Los espectros se midieron a temperatura ambiente (23°C) utilizando una celda de transmisión sellada con ventanas de fluoruro de bario y una longitud de la ruta de 100 micras. (Los tiempos de registro variaron de 60 a 120 minutos por isómero). Las soluciones de muestra típicamente se prepararon mediante la disolución de 10 miligramos de cada enantiómero en 100 microlitros de deutero-cloroformo (CDCl3). Para las asignaciones de inicio, los espectros de VCD y de IR no polarizados se calcularon utilizando el paquete.1 de software Gaussian 98.

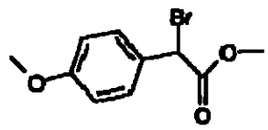
Las rotaciones ópticas se midieron utilizando un polarímetro (Perkin Elmer Modelo 241) que operaba a 589 nm (fuente de sodio). Las mediciones que realizaron utilizando una microcelda de 1 decímetro

termoestablecida a 23°C. Las concentraciones típicamente fueron de 10 mg/ml (c=0.01). Para las asignaciones de inicio, se utilizó el programa de química Dalton Quantum.

La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstaadt, Alemania). Se utilizaron las siguientes abreviaturas en el texto: NBS = N-bromosuccinimida, Vitride = "Red-Al®", HOBt = 1-hidroxibenzotriazol EtOAc = acetato de etilo, Et_2O = dietil éter, DMF = N,N'-dimetilformamida, MeOH = metanol, TFA = ácido trifluoroacético, tetrahidrofurano = tetrahidrofurano, IPA = isopropanol, TEA = trietilamina, DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida, SCX = intercambiador de catión fuerte, Tlc se refiere a cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y secada se refiere a una solución secada sobre sulfato de sodio anhidro, r. t. (RT) se refiere a temperatura ambiente, Rt = tiempo de retención, DMSO = dimetil sulfóxido.

PREPARACION 1

Metil bromo (4-metoxifenil)acetato



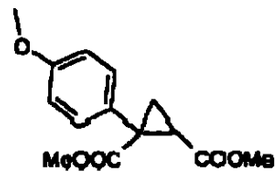
A una mezcla de metil-4-metoxifenilacetato de (20 g, 0.11 moles) y NBS (0.11 moles) en CCl4 (0.2 l) se le añadieron 3 gotas de HBr al 48% y esta mezcla se calentó a reflujo por 8 horas. La solución enfriada se filtro a través de una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se evaporó al vacío para

producir 29 g del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro, el cual se utilizó en el paso subsecuente sin purificación adicional.

RMN (^{1}H, CDCl3): δ 7.3 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 5.1 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (s, 3H).

PREPARACION 2

Dimetil1-(4-metoxifenil)-1,2-ciclopropandicarboxilato

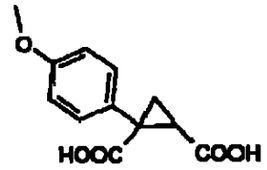


A una pasta aguada en agitación de NaH (4.4 g, 60% en aceite mineral) en Et_2O anhidro (0.3 l) se le añadió metanol (10.3 mL) seguido por una solución de bromo éster obtenida en la preparación 1, metil bromo(4-metoxifenil)acetato (29 g) en acrilato de metilo (19.8 mL) (para los ejemplos iniciando a partir de un derivado se utilizaron etil fenilacetato derivado de etanol y etil acrilato, respectivamente) y metanol (3 mL) a 0°C, durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 25°C por 24 horas y luego NaH no reaccionado se descompuso con 3 mL metanol. Se añadió agua (75 mL), la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Los elementos volátiles se evaporaron al vacío para producir 31.5 g del compuesto del título como un aceite, el cual se utilizó en el paso subsecuente sin purificación adicional.

RMN (^{1}H, CDCl3): δ 7.3 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.18 (dd, 1H), 2.05 (dd, 1H), 1.46 (dd, 1H). EM (m/z): 265.4 [MH]+.

PREPARACION 3

Acido 1-(4-Metoxifenil)-1,2-ciclopropandicarboxílico

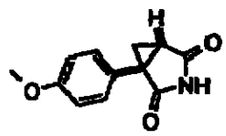


Una mezcla de diéster obtenido en la preparación 2 (31.5 g) y KOH (13.5 g) en 1:1 EtOH:H_2O (240 mL) se calentó a reflujo por 6 horas y luego se concentró a la mitad del volumen original. La solución acuosa se extrajo con Et_2O, se enfrió en hielo, y luego se hizo ácida con 25 mL de HCl 12N. El producto en cristales blancos se recolectó mediante filtración y se secó bajo vacío para producir 12.8 del compuesto del título (rendimiento general a partir del metil bromo (4-metoxifenil)acetato: 50%).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 12.5 (bs, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 2.0 (dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.38 (dd, 1H). EM (m/z): 235.0 $[M-H]^-$.

PREPARACION 4

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

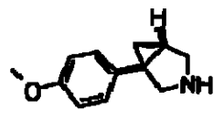


Una mezcla de 12.8 g del diácido obtenido en la preparación 3 y 6.5 g de urea en 300 mL de m-xileno se calentó a reflujo por 8 horas y luego se concentró hasta secarla al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt: ciclohexano=1 (?):10 a 4:6) para producir 5.5 g del compuesto del título (y= 46%).

EM (m/z): 218.1 $[MH]^+$.

PREPARACION 5

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

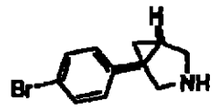


A una pasta aguada en agitación de 5.5 g de la imida obtenida en la preparación 4 en 170 mL de tolueno se añadieron lentamente 45 mL de Vitride (3.4 M en tolueno) bajo N_2. Esta solución se agitó a reflujo por 2 horas. A la solución enfriada se le añadió cuidadosamente NaOH acuoso (10 M, 40 mL) y la capa orgánica se lavó con dos porciones de agua y se secó sobre Na_2SO_4. Esta solución se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío para producir 4.8 g del compuesto del título (y= 100%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.10 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35-2. 98 (m, 4H), 2.58 (dd, 1H), 0.87 (dd, 1H), 0.78 (dd, 1H), NH no observado. EM (m/z): 190.1 $[MH]^+$.

PREPARACION 6

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



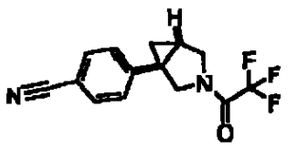
A 20 mL de BH_3 1 M-tetrahidrofurano, agitado a 0°C bajo N_2, se le añadió lentamente una solución de 1.32 g (5 milimoles) de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona, preparada en analogía a la preparación 4, en 20 mL de tetrahidrofurano seco. Esta solución se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos y luego se calentó en un baño de vapor por 1 hora. Luego la solución se enfrió en un baño con hielo, 2.5 mL de HCl 6 M se añadieron cuidadosamente, y el solvente se removió al vacío. El material residual se combinó con 12.5 mL de NaOH 5 M y la mezcla se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró para producir 1.19 g del compuesto del título (y= 100%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.25-2.96 (m, 4H), 1.63 (dd, 1H), 1.55 (dd, 1H), 1.30 (dd, 1H), NH no observado. EM (m/z): 238.1 $[MH]^+$, 1 Br.

216

PREPARACION 7

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

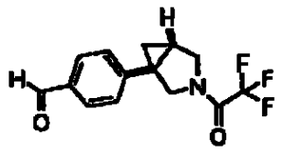


Se añadió anhídrido triflouroacético (0.21 mL) a una solución de 4-[3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo (280 mg, preparada en analogía al método descrito en la preparación 5), y trietilamina (0.25 mL) en diclorometano (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado, la capa orgánica se seca y se evapora para producir 269 mg del compuesto del título.

EM (m/z): 281.2 $[MH]^+$.

PREPARACION 8

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



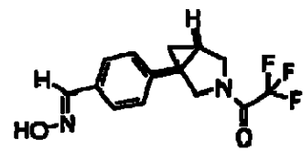
Una mezcla de 4-[3-(trifluoroacetil)-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo (283 mg), aleación de Ni-Al (450 mg), ácido fórmico (3.9 mL) y

agua (1.1 mL) se agitó a 80°C por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para producir 195 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo.

EM (m/z): 284.2 $[MH]^+$.

PREPARACION 9

(1R,5S/1S,5R)-4-[3-(Trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído oxima



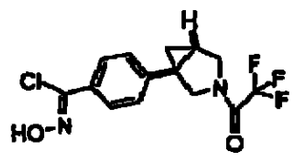
A una solución de 4-[3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzaldehído (195 mg) en 5 mL de piridina se añadió clorhidrato de hidroxilamina (57.5 mg) y la mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, el producto sin purificar se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 10% de Na_2CO_3 acuoso y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para producir 225 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo.

EM (m/z): 299.2 $[MH]^+$.

248

PREPARACI N 10

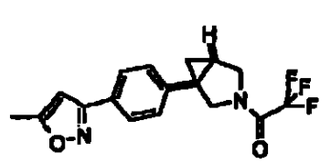
Cloruro de (1R,5S/1S,5R)-4-[3-(Trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-N-hidroxibencencarboximidoilo



A una solución de 4-[3-(trifluoroacetil)-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)benzaldehído oxima (0.69 milimoles) en 3.5 mL de dimetilformamida se le añadió porción a porción N-clorosuccinimida (97 mg) a 0°C. Después de agitar por 1.5 horas a 40°C el solvente se evaporó. El producto sin purificar se disolvió en dietil éter/diclorometano (4/1) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para producir 243 mg del compuesto del título como un aceite de color café.

PREPARACION 11

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



A una solución de cloruro de 4-[3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-N-hidroxibencencarboximidoilo (0.69 milimoles) en 6 mL de cloroformo trietilamina (0.24 mL) y se le añadió 2-cloro propeno (0.29

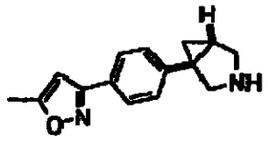
249

mL) y la reacción se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. La solución se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y los elementos volátiles se evaporaron al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt: ciclohexano= 1:10 a 4:6) para producir 180 mg del compuesto del título.

EM (m/z): 337.2 $[MH]^+$.

PREPARACION 12

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-Metil-3-isoxazolil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan



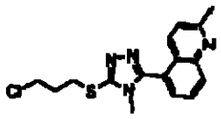
Una mezcla de 1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (0.54 milimoles) y K_2CO_3 (296 mg) en metanol (5 mL) y agua (5 mL) se agitó por 4 horas a 50°C. El solvente se evaporó al vacío y el producto se trató con diclorometano/isopropanol 1/1 y se filtró. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y los elementos volátiles se evaporaron al vacío para producir 105 mg del compuesto del título (y= 81 %).

EM (m/z): 241.2 $[MH]^+$.

250

PREPARACIÓN 13

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



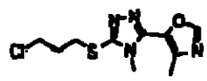
A 4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (3.6 g, preparada en analogía al método descrito en WO 200240471) en etanol (60 mL) que contenía 1-bromo-3-cloropropano (2.0 mL) se le añadió cuidadosamente hidruro de sodio en agitación (0.60 g, 60% en petroleo). La mezcla se calentó a reflujo por 45 minutos. Los elementos volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gradiente de EtOAc-acetona). El material así obtenido se precipitó a partir de EtOAc caliente (20 mL) mediante la adición de éter de petróleo (40-60, 50 mL), se enfrió y se recolectó mediante filtración para proveer el compuesto del título como cristales incoloros (2.1 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (m, 2H).

251

PREPARACION 14

3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol



Etil-2-cloroacetoacetato de (1 wt (peso); 1 equivalente, 1000 g) se envejeció con formamida (0.68 volúmenes; cerca de 2.8 equivalentes) y la solución resultante se calentó a 120°C. Después de 5 horas la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó envejecer bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se trató con NaOH (3 M, 6 volúmenes, reacción moderadamente exotérmica) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se añadió acetato de etilo (6 volúmenes) y las fases se dejaron separar. La capa orgánica se desechó mientras que la capa acuosa se acidificó con HCl acuoso concentrado (32%) hacia pH 2 (cerca de 2.0 volúmenes). Se empezó a formar un precipitado. La suspensión se trató con AcOEt (8 volúmenes) y se agitó vigorosamente hasta que la masa del precipitado se disolvió. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con AcOEt dos veces (6 volúmenes cada uno) y las capas orgánicas combinadas se destilaron para disminuir el volumen (de nuevo se observó una suspensión a bajo volumen). Se añadió AcOEt recientemente preparado (8 volúmenes) y la mezcla se evaporó hasta secarla. El sólido recolectado se colocó en el horno a 40°C durante toda la noche bajo presión reducida para producir ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico (498 g, 64.5%). Este material (498 g, 1 wt (peso)) se disolvió en tetrahidrofurano seco (5 volúmenes), bajo nitrógeno, se enfrió a 0°C. DCC

252

(1.62 wt (peso), 1 equivalente) se añadió porción a porción seguido por HOBt (1.07 wt (peso), 1 equivalente). La mezcla se calentó a 252°C y se agitó por 30 minutos. Luego se añadió 4-Metil-3-tiosemicarbazida (0.83 wt (peso), 1 equivalente) y the mezcla se agitó adicionalmente por 2 horas a 25±2°C. La mezcla se filtró y el concentrado se lavó con tetrahidrofurano recientemente preparado (1 volumen) y se secó en el filtro por unas pocas horas. El concentrado se supendió en NaOH 1 M acuoso (13 volúmenes) y se calentó a 70°C por 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 25±2°C y un sólido se removió mediante filtración. El concentrado se lavó con NaOH 1 M acuoso (10 volúmenes). Los líquidos madre combinados se enfriaron a 0°C y se acidificaron hasta cerca de pH 5 con HCl (acuoso, 16%; NOTA: mantenga la temperatura mientras se añade el HCl por debajo de +10°C). El producto suspendido se aisló mediante filtración lavando con agua (2x3 volúmenes). El concentrado se secó a 40°C por 18 horas en alto vacío para obtener 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (respectivamente una forma tautomérica de la misma; 290 g, 37%).

Se añadió NaOEt (solución al 21% en EtOH, 2.08 volúmenes, 1.1 equivalentes) a EtOH (20 volúmenes) bajo atmósfera de nitrógeno. 4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (respectivamente una forma tautomérica de la misma; 290 g, 1 wt (peso)) se añadió en una porción y la mezcla resultante se agitó a 25±2°C hasta que se obtuvo una solución clara. Luego se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.54 volúmenes, 1.1 equivalentes) y la solución se agitó a 40°C por 24 horas luego

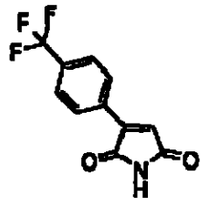
253

se enfrió a 25°C. Después de la filtración se añadió agua (20 volúmenes) y la fase etanólica se removió mediante destilación al vacío (temperatura interna ~40°C). La mezcla se extrajo con EtOAc (41 volúmenes). La capa acuosa se removió y la fase orgánica se evaporó hasta secarla. Se añadió diclorometano (4 volúmenes). La solución orgánica se purificó a través de una columna corta de gel de sílice (18 wt (peso) de silica), eluyendo con EtOAc (200 volúmenes) para producir el compuesto del título como una espuma sólida (267.64 g, 66%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.90 (s, 1H), 3.70 (s, 5H), 3.40 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (m, 2H).

PREPARACION 15

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



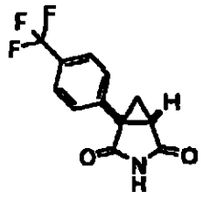
Una mezcla de ácido clorhídrico (37%, 285 mL) y agua (190 mL) se añadió a 4-(trifluorometil)anilina (150 g, 116 mL) a temperatura ambiente con agitación vigorosa y el precipitado formado se dejó agitar por 30 minutos adicionales. La temperatura se redujo a 0°C y se añadió nitrito de sodio (70.6 g) en 180 mL de agua gota a gota a la suspensión en agitación. Al término de la diazotización, se obtuvo una solución de color amarillo claro. Se añadió maleimida (180 g) en acetona (1.1 l) gota a gota a 0°C y luego el pH de la

solución se ajustó a 3-3.5 mediante la adición de acetato de sodio. Se añadió cloruro de cobre (II) (18.8 g) a la mezcla vigorosamente agitada. Después de unos pocos minutos se empezó a desarrollar un gas (formación de espuma conspicua). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C por 1 hora y durante toda la noche a temperatura ambiente. La acetona se removió al vacío, el residuo se filtró y se secó durante toda la noche al vacío para producir el compuesto del título (155 g) como un sólido de color café claro (y = 63%).

EM (m/z): 242.2 [MH]+.

PREPARACION 16

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



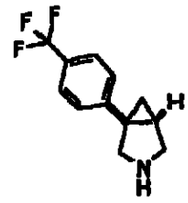
Se añadió hidróxido de sodio molido (40 g) en pequeñas porciones a una solución en agitación de yoduro de trimetilsulfoxonio (219 g) en DMSO (anhidro, 2 l). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 1.5 horas. 3-[4-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (preparación 15, 120 g) se disolvió en DMSO (anhidro, 0. 5 l) luego se añadió gota a gota y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 20 minutos. Luego se redujo la temperatura a 0°C y se añadió lentamente NH_4Cl (solución acuosa saturada, 2 l), seguido por Et_2O (1 l). Después de la

separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo repetidamente con Et_2O (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 l) y luego se secaron sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente produjo un sólido de color café claro el cual se suspendió en 1 l de diclorometano y 1 l de ciclohexano. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 45 minutos y luego se filtró para producir el compuesto del título (116 g) como un sólido de color blanco (y = 71%).

EM (m/z): 256.1 [MH]+.

PREPARACION 17

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



Borano (1M en tetrahidrofurano, 1.4 l) se cargó dentro de un reactor de 5 l bajo N_2 y se enfrió a 0°C. (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (preparación 16, 101 g) se disolvió en tetrahidrofurano (anhidro,1 l) luego se añadió gota a gota con agitación vigorosa mientras la temperatura se mantenía constantemente por debajo de 5°C y se monitoreó la evolución del gas. Al término de la adición la mezcla resultante se dejó agitar a 0°C por 1 hora y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron cuidadosamente metanol (200 mL) seguido por ácido clorhídrico (6

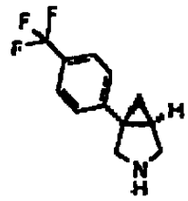
256

M solución, 0.8 l) monitoreando la evolución del gas. Luego el tetrahidrofurano se removió al vacío, el residuo se enfrió a 0°C y se añadió hidróxido de sodio(solución 5 M) hasta que se alcanzó un pH 9-10. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 1 l). La remoción del solvente al vacío produjo el compuesto del título (140 g) como un aceite incoloro.

EM (m/z): 228.1 [MH]+.

PREPARACION 18

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



Se añadió ácido (S)-(+)-mandélico (94 g) en porciones a una solución en agitación de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 17, 140 g) en 1.4 l de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas hasta que se formó un precipitado de color blanco. Luego la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo, se agitó por 45 minutos y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se recolectó mediante filtración y se secó al vacío. Este material se recristalizó 4 veces a partir de tetrahidrofurano (10 volúmenes) para producir 32.5 g de un sólido de color blanco. Luego este material se suspendió en hidróxido de sodio (solución 1M, 400 mL) y en Et_2O (400 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta la

completa disolución. Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con Et_2O (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio (solución 1 M, 3 x 200 mL) y luego se secaron sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente al vacío produjo el compuesto del título (19 g) como un sólido de color blanco (y = 37%). La configuración absoluta de los isómeros ópticos se asignó utilizando los análisis de VCD comparativa (dicroismo circular vibracional) y de OR (rotación óptica). La configuración del compuesto del título se asignó mediante la comparación de su espectro VCD experimental y se observó la rotación específica a los datos observados para (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase preparación 48) como la muestra de referencia. La asignación de la configuración absoluta del compuesto del título se confirmó por una estructura de rayos X en cristal particular obtenida a partir de un cristal de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, sal del ácido (S)-(+)-mandélico. Ambos, los análisis basados en la configuración conocida del ácido (S)(+)- mandélico y sobre la base de efectos de dispersión anómala confirmaron que la asignación del compuesto del título era (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.0-3.1 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 0.8-1.0 (m, 2H), NH no observado. EM (m/z): 228.1 [MH]+.

Cromatografía analítica

Columna: chiralcel OD 10 um, 250 x 4.6 mm

256

Fase móvil: A: n-hexano; B: Isopropanol + 0.1% del Isopropil amina

Gradiente: isocrático 2% B

Velocidad de flujo: 1 mL/minuto

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

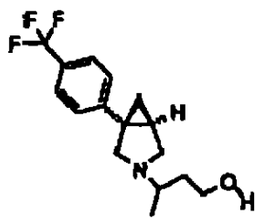
Tiempo de análisis 25 minutos

Tiempo de retención (minuto)	% a/a	
16.5	0.4	(1R,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano
21.7	99.6	Compuesto del título

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D$ = -10° ($CDCl_3$, T = 20°C, c = 0.004 g/0.8 mL).

PREPARACION 19

3-[(1S,5R)-1-[4-(Trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]-1-butanol



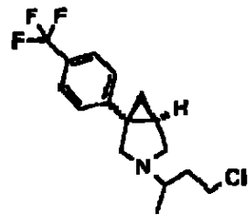
A una suspensión de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 18, 100 mg) en tetrahidrofurano (1.1 mL), se le añadieron 4-hidroxi-2-butanona (0.66 milimoles), ácido acético (0.66 milimoles) y $NaBH(OAc)_3$ (0.88 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente por 2 horas. Después de la adición de NaOH (1 M), el solvente se eliminó bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4. Esta solución se concentró al vacío para producir 130 mg del compuesto del título el cual se utilizó sin purificación adicional.

EM (m/z): 300 [MH]+.

PREPARACION 20

(1S,5R)-3-(3-cloro-1-metilpropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



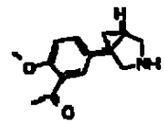
A una solución de 3-[(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]-1- butanol (preparación 19,130 mg) en cloroformo (4 mL), se le añadió cloruro de tionilo (0.87 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Después de la adición de NaOH (1 M), se añadió diclorometano y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo: ciclohexano= 5:95) para producir 106 mg del compuesto del título.

EM (m/z): 318 [MH]+.

260

PREPARACION 21

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

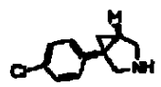


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 32 mg a partir de 1-[4-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (94 mg) como se describe por la preparación 34.

EM (m/z): 232 [MH]+. CLAR: condición 1, Rt = 3.393 minutos.

PREPARACION 22

(1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

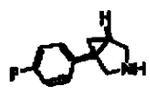


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 230 mg a partir de metil-4-clorofenilacetato (1 g, 5.5 milimoles) comercialmente disponible siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 6.

EM (m/z): 194 [MH]+.

PREPARACION 23

(1S,5R/1R, 5S)-1-(4-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.01hexano

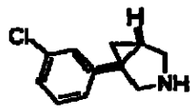


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 160 mg a partir de metil 4-fluorofenilacetato comercialmente disponible (1 g, 6 milimoles) siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 6.

EM (m/z): 178 [MH]+.

PREPARACION 24

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

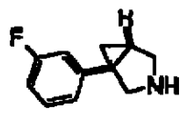


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1.25 g a partir de metil 3-clorofenilacetato comercialmente disponible (5 g, 27 milimoles) siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 5.

EM (m/z): 194 [MH]+. CLAR: condición 1, Rt= 3.469 minutos.

PREPARACION 25

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



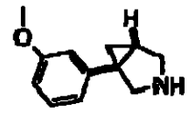
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1.97 g a partir de metil 3-fluorofenilacetato (5 g, 29.7 milimoles) comercialmente disponible siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 5.

EM (m/z): 178 [MH]+.

762

PREPARACION 26

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

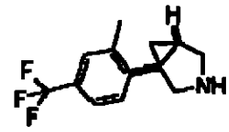


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1.2 g a partir de metil 3-metoxifenilacetato (5 g, 27.7 milimoles) comercialmente disponible siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 5.

EM (m/z): 190 [MH]+. CLAR: condición 1, Rt = 3.219 minutos.

PREPARACION 27

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

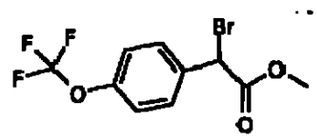


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 71 mg a partir de 2-metil-4-(trifluorometil)anilina (1 g, 5.7 milimoles) comercialmente disponible siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 15, 16, 17.

EM (m/z): 242 [MH]+.

PREPARACION 28

Metil bromo{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}acetato

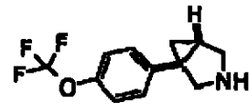


A una solución de ácido 4-trifluorometoxifenilacético (5 g, 23 milimoles) en tetracloruro de carbono se le añadieron cloruro de oxalilo (25 milimoles) y dos gotas de DMF a 0°C. Después de agitar la solución a temperatura ambiente por 1 hora, se le añadieron NBS (25 milimoles) y unas pocas gotas de HBr al 48% y la mezcla se calentó a reflujo por 4 horas. La solución se dejó enfriar, se añadió MeOH (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de la filtración a través de una almohadilla de gel de sílice, el filtrado se evaporó al vacío para producir 7.2 g del compuesto del título como una espuma de color amarillo, la cual se utilizó en el paso subsecuente sin purificación adicional.

EM (m/z): 314 [MH]+.

PREPARACION 29

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

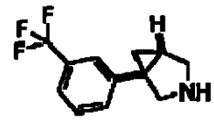


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1.2 g a partir de metil 3-triflourometoxifenilacetato (preparación M, 23 milimoles) siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 2, 3, 4, 5.

EM (m/z): 244 [MH]+. CLAR: condición 1, Rt= 3.942 minutos.

PREPARACION 30

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

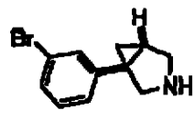


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1.5 g a partir de ácido 3-trifluorometilfenilacético (5 g, 24.5 milimoles) comercialmente disponible, siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 28, 2, 3, 4, 5.

EM (m/z):228 [MH]+. CLAR: condición 1, Rt= 3.665 minutos.

PREPARACION 31

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



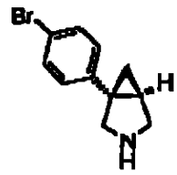
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1.6 g a partir de ácido 3-bromofenilacético (5 g, 23.2 milimoles) comercialmente disponible, siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 28, 2, 3, 4, 6.

EM (m/z): 239 [MH]+. CLAR: condición 1, Rt= 3.528 minutos.

269

PREPARACION 32

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



Se añadió ácido (S)(+)-Acetilo mandélico (3.22 g) en porciones a una solución en agitación de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-bromofenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 6, 3.96 g) en 80 mL de IPA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas hasta que se formó un precipitado de color blanco. Luego la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo, se agitó por 45 minutos y luego se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se recolectó mediante filtración y se secó al vacío. Este material se recristalizó 4 veces a partir de IPA (10 volúmenes) para producir 2.3 g de un sólido de color blanco. Luego este material se suspendió en hidróxido de sodio (solución acuosa 1 M, 400 mL) y Et_2O (400 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta la completa disolución. Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con Et_2O (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio (solución 1 M, 3 x 200 mL) y luego se secó sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente al vacío produjo el compuesto del título (1.24 g) como un sólido de color blanco. La configuración absoluta de los isómeros ópticos se asignó como se describe por la preparación 18. La asignación de la configuración absoluta del compuesto del

título se confirmó por una estructura de rayos X en cristal particular obtenida a partir de un cristal de la sal del ácido (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, (S)-(+)-O-acetil mandélico. Ambos, los análisis basados en la configuración conocida del ácido (S) (+)-acetil mandélico y sobre la base de efectos de dispersión anómala confirmaron que la asignación del compuesto del título era (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.43 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 3.25 (d,1H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (d,1H), 1.71 (m,1H), 0.95 (dd, 1H), 0. 89 (t, 1H), NH no observado.

EM (m/z): 239 [MH]+.

Cromatografía analítica

Columna: chiralcel OD 5 um, 250 x 4.6 mm

Fase móvil: A: n-hexano; B: Isopropanol +0.1% de Isopropil amina

Gradiente: isocrático 2% de B

Velocidad de flujo: 1 mL/minuto

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

Tiempo de análisis 25 minutos

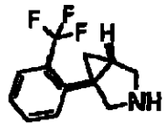
Tiempo de retención 22.3 minutos, pureza > 99 % a/a

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D$ = -86°($CDCl_3$, T = 20°C, c = 0.0053 g/0.8 mL).

267

PREPARACION 33

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

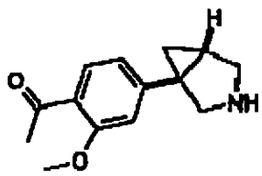


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53 mg a partir de metil [2-(trifluorometil)fenil]acetato (944 mg) comercialmente disponible siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 1, 2, 3, 4 y 5.

EM (m/z): 228 [MH]+.

PREPARACION 34

1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)feniletanona



A una mezcla de $AlCl_3$ (2 equivalentes) en 1,2-dicloroetano (anhidro, 9 mL) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (1.05 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 15 minutos y se añadió una solución de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1.1 g, obtenido en analogía al método descrito en la preparación 7 a partir de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano) en 1,2-dicloroetano (anhidro, 9 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT por 1.5 horas. Se añadió HCl (1 M, 4 mL) seguido por agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se secó sobre Na_2SO_4. La

760

solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (ciclohexanos: EtOAc 6:4) para producir 593 mg como un líquido incoloro de la amina protegida. Se disolvieron 143 mg de la amina protegida en MeOH:H_2O (3 mL:3 mL) y se añadió K_2CO_3 (4 equivalentes) agitando la mezcla a 50°C por 2.5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (88 mg).

EM (m/z): 232 [MH]+.

CLAR: condiciones 1

columna analítica: Supelcosil ABZ+Plus 33 x 4.6 mm, 3 um

Fase móvil: A: H_2O+0.1% de HCOOH, B: CH_3CN

Gradiente: 0% (B) por 1 minuto, de 0% (B) a 95% (B) en 5 minutos, 95% (B) por 2 minutos

Velocidad de flujo: 1 mL/minuto

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

Intervalo de masa: 100-1000 amu

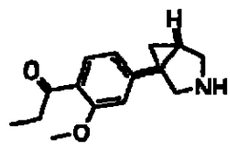
Ionización: ES+

Rt 2.971 minutos

969

PREPARACION 35

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



El compuesto del título se preparó utilizando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de acetilo, con un rendimiento de 106 mg a partir de 147 mg de amina protegida obtenida en 705 mg a partir de 1-[3-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1.07 g) como se describe por la preparación 34.

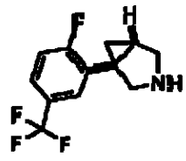
EM (m/z): 246 [MH]+.

CLAR: condiciones 1

Rt 3.249 minutos

PREPARACION 36

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



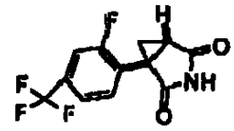
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 112 mg a partir de 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (1.09 g) siguiendo los procedimientos reportados por las preparaciones 37 y 6.

270

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.45 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 0.95 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), NH no observado. EM (m/z): 246 [MH]+.

PREPARACION 37

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



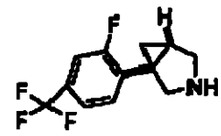
A una pasta aguada de maleimida (1.7 equivalentes), $CuCl_2$ anhidro (1.2 equivalentes) y ter-butil nitrito (1.5 equivalentes) en CH_3CN (35 mL) a 0°C se le añadió una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (16.3 g) en CH_3CN (6.5 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se añadió HCl (10%, acuoso, 196 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con NaCl saturado acuoso y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Mediante análisis de RMN la mezcla sin purificar resultó ser una mezcla 1:4 del aducto de cloruro ácido de maleimida arilado (componente A) y maleimida que no reaccionó (componente B). Una solución de DMSO (140 mL) de este producto sin purificar se añadió gota a gota a una solución preformada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 equivalentes con respecto al componente A más 2 equivalentes con respecto al componente B) en DMSO anhidro (412 mL) al cual se le había añadido NaH (3 equivalentes con

respecto al componente A más 2 equivalentes con respecto al componente B) porción a porción. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y se añadió AcOH (2 equivalentes) seguido por agua. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O y luego con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso y se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto sin purificar obtenido se trituró con agua y luego con ciclohexanos para producir el compuesto del título como un sólido de color café claro (5.98 g).

RMN (^1H, $CDCl_3$): 8 7.55-7.3 (m, 3H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), NH no observado. EM (m/z): 274 [MH]+.

PREPARACION 38

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



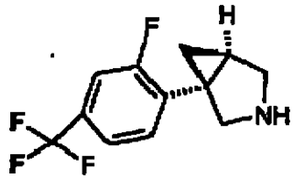
A una solución de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano-2,4-diona (2.6 g) en tetrahidrofurano anhidro (56 mL), se le añadió BH_3 en tetrahidrofurano (1 M, 4 equivalentes) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 65°C por 24 horas, se enfrió a RT y se añadió MeOH hasta que terminó la evolución del gas. El solvente se removió al vacío, se añadió MeOH (200 mL), se añadió ácido p-toluensulfónico (3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C por 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió

una solución saturada de K_2CO_3 (1.7 equivalentes). La mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con saturado acuoso NaCl y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (2.1 g).

RMN (^{1}H, $CDCl^3$): δ 7.2-7.4 (m, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 0.8 (m, 2H), NH no observado. EM (m/z): 246 [MH]+.

PREPARACION 39

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



Se añadió ácido (1R) 10-Camforsulfónico (4.19 g) en porciones a una solución en agitación de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (4.4 g) en CH_3CN (44 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos hasta que se formó un precipitado de color blanco. Luego la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo, se agitó por 45 minutos y luego se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se recolectó mediante filtración y se secó al vacío. Este material se recristalizó 2 veces a partir de CH_3CN (25 mL por g sólido) para producir 1.57 g de un sólido de color blanco. Luego este material se suspendió en hidróxido de sodio (solución 1 M, 1.1 equivalentes) y diclorometano (100 mL) y se dejó agitar a temperatura

273

ambiente hasta la completa disolución. Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio y luego se secaron sobre Na_2SO_4. La evaporación del solvente al vacío produjo el compuesto del título (874 mg) como un líquido incoloro.

Cromatografía analítica

Columna: chiralcel OD 10 um, 250 x 4.6 mm

Fase móvil: A: n-hexano; B: Isopropanol +0.1% de Isopropil amina

Gradiente: isocratic 2% de B

Velocidad de flujo: 0.8 mL/minuto

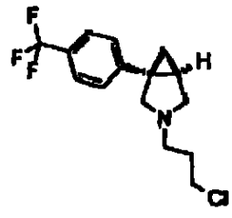
Intervalo de la longitud de onda UV: 200-400 nm

Análisis

Tiempo de retención (minuto)	% a/a	
17.18	>99.5	(1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

PREPARACION 40

(1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

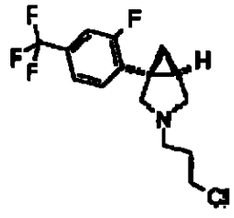


A una solución de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1.00 g) en tetrahidrofurano seco (5 mL), se le añadieron diisopropiletilamina (2.4 mL) y 1-bromo-3-cloropropano (3.7 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente esta se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó dos veces con una solución saturada de NH_4Cl en agua (20 mL) y una vez con una solución saturada de $NaHCO_3$ en agua (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc 7:3 para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (1.26 g).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, 2H) 7.19 (d, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1,67 (t, 1H), 0.81 (dd, 1H). EM (m/z): 304 [MH]+.

PREPARACION 41

(1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

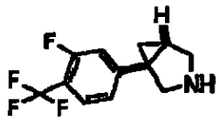


A una solución de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (300 mg) en tetrahidrofurano seco (3 mL), se le añadieron diisopropiletilamina (0.65 mL) y 1-bromo-3-cloropropano (1.01 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente éste se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó dos veces con una solución saturada de NH_4Cl en agua (10 mL) y una vez con una solución saturada de $NaHCO_3$ en agua (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía (gel de sílice) eluyendo con ciclohexano/EtOAc 6:4 para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo (345 mg).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.24 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.18 (dd, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.48 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.34 (t, 1H), 0.70 (dd, 1H). EM (m/z): 322 [MH]+.

PREPARACION 42

(1R,5S/1S,5R)-1-13-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

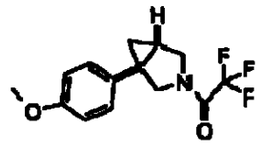


El compuesto del título se preparó con rendimiento de 338 mg a partir de 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (2 g) siguiendo los procedimientos reportados por las preparaciones 37 y 6.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.5 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 3.3-3.0 (m, 4H), 1.7 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), NH no observado. EM (m/z): 246 [MH]+.

PREPARACION 43

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



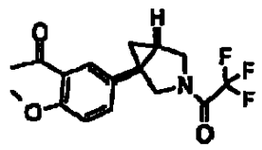
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1.80 g (95%) como un aceite incoloro partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metoxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1.25 g) en analogía al método descrito en la preparación 7.

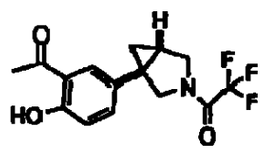
EM (m/z): 286 [MH]+.

277

PREPARACION 44

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





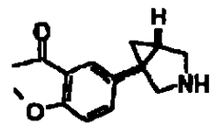
A una suspensión de $AlCl_3$ (12.6 milimoles) en 1,2-dicloroetano seco (16 mL) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (6.6 milimoles) y la mezcla se agitó a esta temperatura por 15 minutos. Luego se añadió una solución de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metiloxi)fenil]-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1.81 g, 6.3 milimoles) en 1,2-dicloroetano (16 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C por 15 minutos y durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió HCl 1 M acuoso y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con 5% de $NaHCO_3$ y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Los dos productos se separaron mediante cromatografía instantánea (ciclohexano/acetato de etilo de 95/5 a 80/20) para producir 965 mg de 1-{2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (48%) y 266 mg de 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (18%) como aceites de color amarillo.

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

hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona.

PREPARACION 45

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

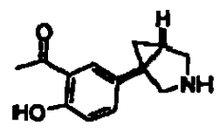


El compuesto del título se preparó con rendimiento de 624 mg (91%) como un aceite incoloro partir de 1-[2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (965 mg) en analogía al método descrito en la preparación 12.

EM (m/z): 232 [MH]+.

PREPARACION 46

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



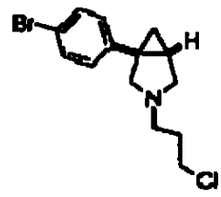
El compuesto del título se preparó con rendimiento de 151 mg (82%) como un aceite incoloro partir de 1-[2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(trifluoroacetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona (266 mg) en analogía al método descrito en la preparación 12.

EM (m/z): 216 [M-H]-.

299

PREPARACI N 47

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

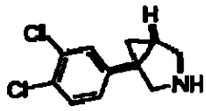


A una solución de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano racémico (0.12 g) en tetrahidrofurano seco (2 mL), se le añadieron diisopropiletilamina (0.22 mL) y 1-bromo-3-cloropropano (0.062 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se removió al vacío y el aceite sin purificar resultante se tomó en diclorometano (10 mL). Luego esta solución se lavó dos veces con una solución saturada de NH_4Cl en agua (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó pasando la muestra a través de un cartucho de 2 g de sílice (Varian) con un gradiente de elución de ciclohexano a ciclohexano/EtOAc 7:3, para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0.10 g).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 7.45 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (dd, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.30 (t, 1H), 0.70 (m, 1H). EM (m/z): 314, 316, 318 [MH]+.

PREPARACION 48

(1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



El compuesto sin purificar del título se preparó con rendimiento de 0.36 g a partir de metil 3,4-diclorofenilacetato (1 g, 4.57 milimoles) comercialmente disponible siguiendo los métodos descritos en las preparaciones 1, 2, 3, 4, 6.

El compuesto del título se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía preparativa utilizando una columna quiral chiralcel AD 10 um, 250 x 21 mm, eluyente A: n- hexano; B: isopropanol+ 0.1% de isopropil amina, gradiente isocrático 2% de B, velocidad de flujo 7 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una CLAR analítica utilizando una columna quiral chiralcel AD 5 um, 250 x 4.6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol +0.1% de Isopropil amina, gradiente isocrático 2% de B, velocidad de flujo 1.2 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm.

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

El enantiómero 2, (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, se recuperó con rendimiento de 28 mg como un sólido de color blanco a partir del racemato (60 mg). Rt. = 43.4 minutos.

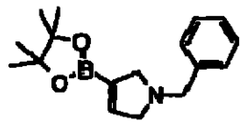
La configuración absoluta de (1S,5R)-1-(3, 4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano que asignó utilizando análisis inicial VCD y análisis inicial OR.

Rotación óptica especifica de (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano: $[\alpha]_D$ = -67.9° ($CDCl_3$, T = 20°C, c ≅ 0.01 g/mL).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.13 (bm, 2H), 3.06 (d, 1H), 1.71 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), NH no observado. EM (m/z): 228 [MH]+,

PREPARACION 49

1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol



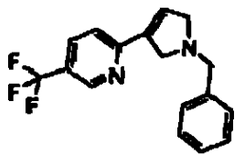
Se preparó diisopinocamfeilborano siguiendo el procedimiento reportado en J. Org. Chem. 1984, 49, 945-947. Se preparó 2-[(1Z)-3-cloro-1-(clorometil)-1-propen-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (previamente descrito en Tetrahedron Lett. 1993, 34, 4827-4828) siguiendo el procedimiento general reportado en Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2929, utilizando 1, 4-dicloro-2-butino. El material así obtenido se convirtió adicionalmente siguiendo el procedimiento reportado en Synlett 2002, 5, 829-831. Este último procedimiento se modificó de manera que se logró el aislamiento del producto

282

del título (en lugar de mediante destilación) mediante la extracción de una solución de los productos de reacción sin purificar en acetonitrilo con ciclohexano, para proveer el compuesto del título (que contenía ~10% en moles de bencilamina) después de la evaporación de los elementos volátiles a partir de la fase de ciclohexano.

PREPARACION 50

2-[1-(fenilmetil)-2, 5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-5-(trifluorometil) piridina

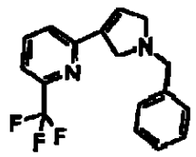


A una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (4.42 milimoles) en tetrahidrofurano seco (45 mL) se le añadieron 1-(fenilmetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol (3.4 milimoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.196 milimoles) y fluoruro de cesio (13.2 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80°C por 1.5 horas. Después del enfriamiento el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se particionó entre diclorometano (25 mL) e hidróxido de sodio (15 mL, 1 M). La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt: ciclohexano=1:10 a 4:6) para producir 0.33 g del compuesto del título (y= 24%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 9.8 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.5-7.2 (m, 6H), 6.7 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.75 (m, 2H). EM (m/z): 305 [MH]+.

PREPARACION 51

2-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-6-(trifluorometil) piridina

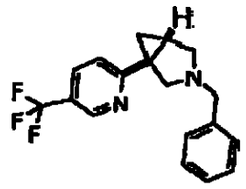


2-[1-(fenilmetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-6-(trifluorometil)piridina se preparó en analogía al método descrito en la preparación 50 en 0.56 g (y= 42%) como un aceite.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.7 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.4-7.1 (m, 6H), 6.5 (s, 1H), 3.90 (sb, 2H), 3.8 (s, 2H), 3.6 (m, 2H). EM (m/z): 305 [MH]+.

PREPARACION 52

3-(fenilmetil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



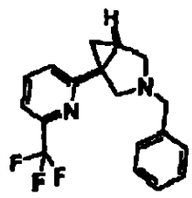
A una pasta aguada de hidruro de sodio (83 mg) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0.46 g) se le añadió DMSO (anhidro, 3 mL) gota a gota (evolución del gas). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 0.5 horas. Se añadió una solución de 2-[1-(fenilmetil)-2,5-

dihidro-1H-pirrol-3-il]-5-(trifluorometil)piridina (330 mg) en DMSO (anhidro, 6 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (4 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Los elementos volátiles a partir de la fase orgánica se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se cargó sobre una columna SCX y se eluyó con MeOH seguido por MeOH/NH_3 0.25 M. Las fracciones de metanol/amonio se concentraron bajo presión reducida para producir 0.31 g del compuesto del título (y= 89%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.78 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 3.66 (dd, 2H), 3.25 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.46 (sb, 1H), 2.05 (q, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.22 (m, 1H). EM (m/z): 317 [MH]+.

PREPARACION 53

3-(fenilmetil)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

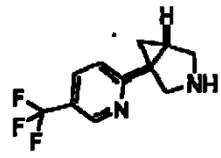


Se preparó 3-(fenilmetil)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano en analogía al método descrito en la preparación 52 (0.46 g, 79%) como un aceite.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.7 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.2 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.4 (d, 1H), 3.1 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.3 (m, 1H). EM (m/z): 317 [MH]+.

PREPARACION 54

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



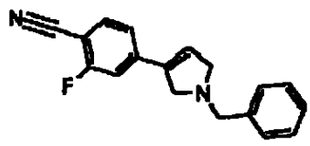
Se disolvió 3-(fenilmetil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano en etanol (15 mL), se le añadió ácido clorhídrico (3M, 0.76 mL) seguido, en atmósfera inerte, por Pd/C al 10% p/p (120 mg). Después de 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) la mezcla se filtró. El solvente se removió bajo presión reducida. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y la mezcla se extrajo con dietil éter (2 x 10 mL) para proveer el compuesto del título (0.14 g, 81%) después de la evaporación de los elementos volátiles.

RMN (^{1}H, DMSO-d_6): δ 8.7 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.4-3. 2 (dd, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.05 (t, 1H).

286

PREPARACION 55

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

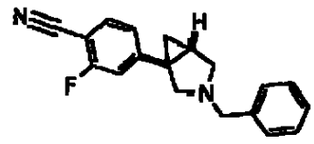


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en la preparación 50 en 0.44 g (y= 31 %) como un aceite.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.55 (t, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.4 (bs, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.75 (m, 2H). EM (m/z): 279 [MH].

PREPARACION 56

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

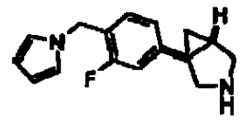


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en la preparación 52 en 0.39 g (y= 84%) como un aceite.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.41 (t, 1H), 7.25-7.15 (m, 5H), 6.85-6.8 (dd, 2H), 3.64-3.56 (dd, 2H), 3.19 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.53 (dd, 1H), 2.47 (dd, 1H), 1.73 (q, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.81 (m, 1H). EM (m/z): 293 [MH]+.

PREPARACION 57

1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

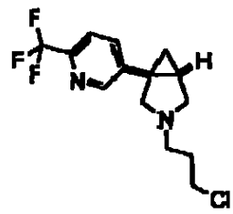


A una solución de diclorhidrato de {[4-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-2-fluorofenil]metil}amina en metanol/tetrahidrofurano (anhidro, 1/1, 5 mL), la cual se preparó en analogía al método descrito en la preparación 54 iniciando a partir de 1.1 milimoles de 2-fluoro-4-[3-(fenilmetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo y se utilizó sin purificación adicional, se le añadió una solución de 2,5-bis(metiloxi)tetrahidrofurano (2.53 milimoles), H_2SO_4 (4.4 milimoles) en metanol/tetrahidrofurano (anhidro, 1/1, 5 mL) gota a gota durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de reposar durante toda la noche a temperatura ambiente se le añadió lentamente una solución saturada de $NaHCO_3$, la extracción con 2x 15 mL de diclorometano seguido por purificación con CLAR preparativa proveyó 14 mg el compuesto del título como un aceite (y = 5%).

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 6.88-6.82 (m, 3H), 6.67 (t, 2H), 6.14 (t, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.21 (d, 1H), 3.1 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.88 (m, 2H). EM (m/z): 257 [MH]+.

PREPARACION 58

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

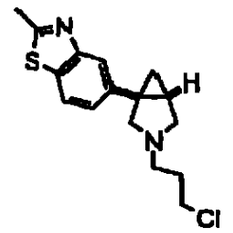


El compuesto del título se preparó con rendimiento de 522 mg (84%) como un aceite incoloro partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (584 mg) en analogía al método descrito en la preparación 40.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.47 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.6 (m, 3H), 2.52 (dd, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 0.81 (dd, 1H). EM (m/z): 305 [MH]+

PREPARACION 59

5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-cloropropil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol



El compuesto del título se preparó con rendimiento de 480 mg (84%) como un aceite incoloro partir de 5-[(1R,5S/1S,5R5)-3-

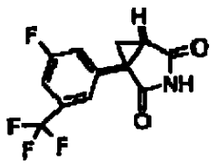
289

azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol (374 mg) en analogía al método descrito en la preparación 40.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.70 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.66 (m, 3H), 2.53 (dd, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1,44 (t, 1H), 0.83 (dd, 1H). EM (m/z): 307 [MH]+.

PREPARACION 60

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



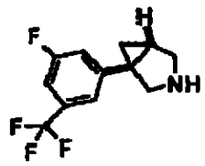
A una pasta aguada de maleimida (1.8 equivalentes), $CuCl_2$ anhidro (1.2 equivalentes) y ter-butil nitrito (1.5 equivalentes) en CH_3CN (5 mL) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (2.2 g) en CH_3CN (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y se añadió HCl (acuoso 6 M, 30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado se trituró con agua y se secó al vacío. Una solución de DMSO (10 mL) de este producto sin purificar se añadió gota a gota a una solución preformada de yoduro de trimetilsulfoxonio (2 equivalentes) en DMSO anhidro (20 mL) a la cual se le había añadido NaH (15 equivalentes) porción a porción. La mezcla de

reacción se agitó por 30 minutos y se añadió agua seguido por una solución saturada de NH4Cl (hasta pH 6.5). La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso y se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto sin purificar obtenido se trituró con ciclohexano para producir el compuesto del título como un sólido de color verde claro (1.02 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.4-7.20 (m, 3H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), NH no observado. EM (m/z): 274 [MH]+.

PREPARACION 61

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



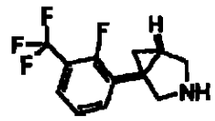
El compuesto del título se preparó con rendimiento de 650 mg a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona siguiendo el procedimiento reportado por la preparación 38.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.05-7.40 (m, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 1.7 (m, 1H), 0.9 (m, 2H), NH no observado. EM (m/z): 246 [MH]+.

291

PREPARACI N 62

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

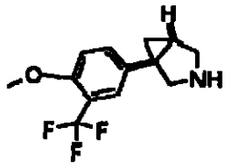


El compuesto del título se preparó con rendimiento de 947 mg a partir de 2-fluoro-3-(trifluorometil) anilina (3 g) siguiendo los procedimientos reportados por las preparaciones 60 y 38.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 3.0-2.7 (m, 4H), 1.6 (m, 1H), 0.7 (m, 2H); EM (m/z): 246 [MH]+.

PREPARACION 63

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



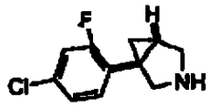
El compuesto del título se preparó con rendimiento de 430 mg a partir de 4-(metiloxi)-5-(trifluorometil) anilina (2.2 g) siguiendo los procedimientos reportados por las preparaciones 60 y 38.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.4-7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.2-3.0 (m, 4H), 1.9 (s, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.8 (m, 2H). EM (m/z): 258 [MH]+.

292

PREPARACION 64

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

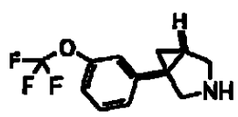


El compuesto del título se preparó con rendimiento de 360 mg a partir de 4-cloro-2-fluoro anilina (1.87 g) siguiendo los procedimientos reportados por las preparaciones 60 y 38.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.2-7.0 (m, 3H), 3.2-3.0 (m, 4H), 2.0 (s, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.8 (m, 2H). EM (m/z): 212 [MH]+.

PREPARACION 65

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



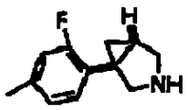
El compuesto del título se preparó con rendimiento de 600 mg a partir de 3-trifuorometiloxi anilina (2.65 g) siguiendo los procedimientos reportados por las preparaciones 60 y 38.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.3-7 (m, 4H), 3.3-3.0 (m, 4H), 1.8 (s, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.95 (m, 2H); EM (m/z): 212 [MH]+.

293

PREPARACION 66

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

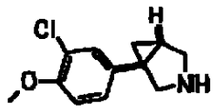


El compuesto del título se preparó con rendimiento de 148 mg a partir de 2-fluoro-4-metil anilina (2.18 g) siguiendo los procedimientos reportados por las preparaciones 60 y 38.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.2 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 3.2-2.9 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.9 (m, 2H); EM (m/z): 192 [MH]+.

PREPARACION 67

(1R,5S/1S,5R)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



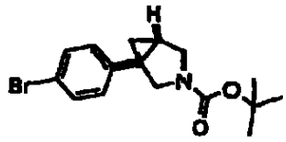
El compuesto del título se preparó con rendimiento de 60 mg a partir de 2-cloro-4-metil anilina (2.36 g) siguiendo los procedimientos reportados por las preparaciones 60 y 38.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.15-7 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.2-2.9 (m, 4H), 1.8-1.6 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); EM (m/z): 224 [MH]+.

294

PREPARACI N 68

(1R,5S/1S,5R)-1,1-Dimetiletil 1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

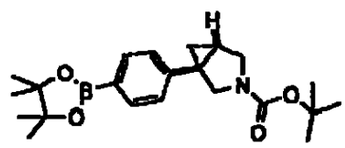


A una solución en agitación de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 6, 1.3 g) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente, se le añadieron trietilamina (0.99 mL) y bis (1,1-dimetiletil)dicarbonato. La agitación se continuó durante 6 horas, luego la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto sin purificar se trató con dietil éter y agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó bajo vacío para producir un producto sin purificar que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/ETOAC 9/1) produciendo el compuesto del título (1.68 g, 91%).

EM (m/z): 282.1 [MH -C_4H_8]+, 1 Br.

PREPARACION 69

(1R,5S/1S,5R)-1,1-Dimetiletil 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboilato



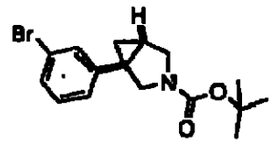
295

A una solución en agitación de (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil 1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (2 g) en DMF (30 mL) a RT, se le añadieron subsecuentemente bis(pinacolato)didiboro (2.25 g), acetato de potasio (1.75 g) y $PdCl_2$ (dppf) (0.15 g). La mezcla de reacción se calentó a 85°C por 1.5 horas, se vertió en agua y se extrajo dos veces con dietiléter, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó bajo vacío y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/ETOAC 9/1) produciendo el compuesto del título como un sólido de color blanco (2.1 g, 92%).

EM (m/z): 330.3 [MH -C_4H_8]+, 1 Br.

PREPARACION 70

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

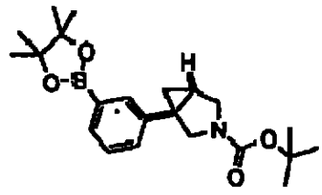


El compuesto del título se preparó con rendimiento de 94% como un sólido de color blanco en analogía con el método descrito por la preparación 68 iniciando a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (7.4 g).

EM (m/z): 282.1 [MH-C_4H_8]+, 1 Br.

PREPARACION 71

(1R,5S/1S,5R)-1,1-Dimetiletil 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)fenil]azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato

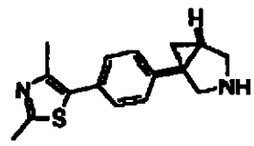


El compuesto del título se preparó con rendimiento de 84% como un sólido de color blanco en analogía con el método descrito para la preparación 69 iniciando a partir de (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil 1-(3-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (2.5 g).

EM (m/z): 303.3 $[MH-C_4H_8]+$, 1 Br.

PREPARACION 72

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



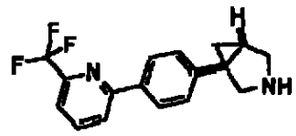
A una solución en agitación de (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (0.3 g) en tetrahidrofurano (12 mL), a RT y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron subsecuentemente 5-bromo-2,4-dimetil-1,3-tiazol

(0.22 g), fluoruro de cesio (0.47 g) y tetrakis-(trifenilfosfin)-paladio (0) (0.06 g). La mezcla de reacción se calentó a 80°C por 4 horas y el solvente se evaporó bajo vacío. El producto sin purificar se trató con dietil éter y con solución saturada acuosa de cloruro de amonio, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/ETOAC 8/1). El producto purificado se disolvió entonces en CH_2Cl_2 (10 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (4 mL). Después de 2 horas la mezcla de reacción se trató con carbonato de sodio sólido y el solvente se evaporó. El residuo se trató con agua y se extrajo con CH_2Cl_2, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir el compuesto título (0.1 g, 34%).

EM (m/z): 271.2 [MH]+.

PREPARACION 73

(1R,5S/1S,5R)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenilo}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

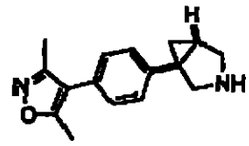


El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito para la preparación 72 (utilizando 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina) con un rendimiento de 60%

EM (m/z): 305.3 [MH]+.

PREPARACION 74

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



A una solución en agitación de (1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil 1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (0.37 g) en tolueno (5 mL) y alcohol etílico (2 mL), a RT y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron subsecuentemente ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico (0.25 g), tetrakis-(trifenilfosfin)-paladio (0) (0.03 g) y una solución saturada de carbonato de potasio (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 88°C por 2 horas, y los solventes se evaporaron bajo vacío. El producto sin purificar se trató con dietil éter y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío y se extrajo dos veces con éter. El solvente se evaporó y el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/ETOAC 8/1). El producto recuperado se disolvió entonces en CH_2Cl_2 (10 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (4 mL). Después de 3 horas la mezcla de reacción se trató con carbonato de sodio sólido y el solvente se evaporó. El residuo se trató con agua y se extrajo con

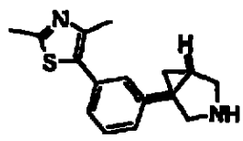
299

CH_2Cl_2, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir el compuesto título (0.12 g, 45%).

EM (m/z): 255.2 [MH]+.

PREPARACION 75

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

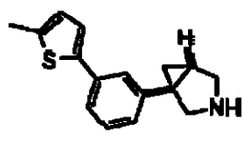


El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito para la preparación 72 utilizando (el intermediario 4 1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato) con un rendimiento de 50%.

EM (m/z): 271.3 [MH]+.

PREPARACION 76

(1R,5S/1S,5R)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



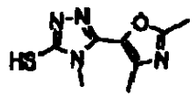
300

El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito para la preparación 72 utilizando (el intermediario 4 1R,5S/1S,5R)-1,1-dimetiletil 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato) con un rendimiento de 55%.

EM (m/z): 256.2 [MH]+.

PREPARACION 77

5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona



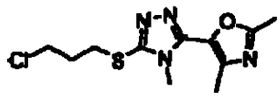
Se disolvieron ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico (0.8 g), N-metilhidrazincarboxamida (0.6 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (1.09 g), HOBt (0.038 g) y trietilamina (0.86 ml), bajo nitrógeno, en DMF seco (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche, luego se removió el DMF bajo vacío. Se añadió NaOH (0.75 M, 10 ml) y la mezcla se calentó a 80°C por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a cerca de pH 5 con HCl (acuoso, 37%). El producto suspendido se aisló mediante filtración, se lavó con agua (2x3 ml). El concentrador se secó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo vacío para producir el compuesto del título en una mezcla 3:2 con ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico como una espuma sólida (0.68 g, rendimiento del 57%).

301

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 3.89 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), NH/SH no observado.

PREPARACION 78

3-[(3-cloropropil)tio]-5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol



La mezcla del producto a partir de la preparación 77 se suspendió en EtOH (10 ml). Se añadió NaOEt (solución al 21% en EtOH, 1.14 ml) seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0.41 ml), la solución se agitó a 90°C por 45 minutos, luego se enfrió a 25°C. Se añadió ácido acético (0.1 equivalentes) de manera que el solvente se removió bajo vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con ciclohexano/EtOAc para producir el compuesto del título como una espuma sólida (0.44 g, rendimiento de 54%).

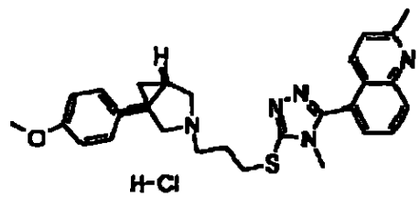
RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 3.70 ($t+_5$, 5H), 3.35 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.30 (m, 2H).

EM (m/z): 287 [MH]+.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3il]propil} tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina

302



H-Cl

Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metoxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 5, 42 mg), 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (0.26 milimoles), Na_2CO_3 (0.44 milimoles) y NaI (0.22 milimoles) en DMF (anhidro, 0.4 mL) se calentó a 60°C por 24 horas. Después de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Esta solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano a 10% de MeOH en diclorometano) para producir 65 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (0.2 mL) se le añadió 0.14 milimoles de HCl (1M en Et_2O), el solvente se evaporó bajo vacío y el material así obtenido se trituró con Et_2O para producir 69 mg del compuesto del título como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (rendimiento del 59%).

[El procedimiento se puede adaptar en analogía a otras combinaciones de 3-azabiciclo[3.1.0]hexanos 1-substituidos y 5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol 3-substituidos. Se puede utilizar una cantidad molar equivalente de K_2CO_3 para reemplazar Na_2CO_3.]

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.57 (bs, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.01 (dd,

1H), 3.7 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.6-3.2 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.24 (quint, 2H), 2.08 (quint, 1H), 1.62/1.05 (t/t, 2H).

EM (m/z): 486.3 [MH]+.

El ejemplo 1 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 20% (etanol+ 0.1% de isopropanol), velocidad de flujo 25 mL/minuto, P 190.1 atmósferas, T35°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 20% (etanol+ 0.1% de isopropanol), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 190.1 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 15 mg como un sólido de color blanco (y=27%) a partir del racemato (60 mg). Rt. = 39.2 minutos.

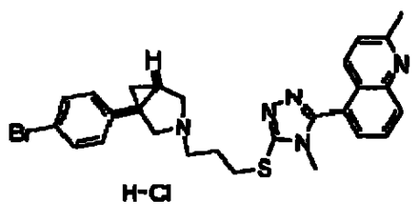
El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 17 mg como un sólido de color blanco (y=30%) a partir del racemato (60 mg). Rt. = 43.4 minutos.

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

304

EJEMPL 2

Clorhidrato de 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo [3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina



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

RMN (1H, DMSO): 8 10.28 (bs, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 4.06 (bm, 1H), 3.77 (bm, 1H), 3.6 (bm, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.5-3.2 (bm, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.23 (m, 3H), 1.58/1.14 (t/m, 2H). EM (m/z): 534.1 [MH]+, 1Br.

El ejemplo 2 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 12% (etanol+ 0.1% de isopropilamine), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 192.8 atmósferas, T 36°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 10%

(etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 192.8 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 7 mg como un sólido de color blanco, sal del clorhidrato a partir del racemato (39 mg). Rt. = 56.8 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 7 mg como un sólido de color blanco, sal del clorhidrato a partir del racemato (39 mg). Rt. = 62.5 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV.

La configuración absoluta de enantiómero 1 se asignó utilizando los análisis de VCD comparativa y comparativa o los análisis de la base libre correspondiente a 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4- bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil} tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina. (1S,5R)-1-(3, 4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase preparación 48) que se utilizó como la referencia.

La configuración absoluta del enantiómero 2 se asignó como se describe por el enantiómero 1 a ser 5-[5-({3-[(l S, 5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil} tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina.

Enantiómero 1: rotación óptica especifica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ = +47° ($CHCl_3$, T = 20°C, c = 0.066 g/mL).

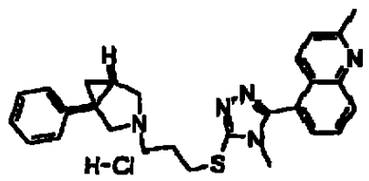
Enantiómero 2: rotación óptica especifica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ = -42° ($CHCl_3$, T = 20°C, c = 0.065 g/mL).

306

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

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilpropil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina



El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 74 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (y=59%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg).

RMN (1H, DMSO): 6 10.4 (bs, 1H), 8.3 (bs, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (bd, 1H), 7.4-7.3 (m, 5H), 4.0-3.5 (m/m, 2H), 3.7-3.45 (m/m, 2H), 3.5-3.3 (m, 7H), 2.73 (s, 3H), 2.3 (m, 3H), 1.60, 1.1 (t,t 2H). EM (m/z): 456.3 [MH]+.

El ejemplo 3 se separó para producir los enantiómeros separados mediante CLAR semipreparativa utilizando una columna quiral Chiralcel OD 10 m, 250 x 20 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático 35% B, velocidad de flujo 7 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm, CD 230 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una CLAR analítica utilizando una columna quiral

Chiralcel OD 5 m, 250 x 4.6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático 25% B, velocidad de flujo 1 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm.

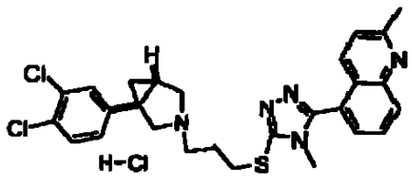
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 15 mg como un sólido de color blanco (y=27%) a partir del racemato (60 mg). Rt. = 39.2 minutos.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 17 mg como un sólido de color blanco (y=30%) a partir del racemato (60 mg). Rt. = 43.4 minutos.

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

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 5-[5-({3-[(1R, 5S/1S, 5R)-1-(3, 4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil} tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina



El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 65 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (y=52%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (50 mg).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.6 (s, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.7-3.2 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.2 (m, 1H). EM (m/z): 524.3 [MH]+, 2Cl.

El ejemplo 4 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) como se describe en el ejemplo 1.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 19 mg como un sólido de color blanco (y=36%) a partir del racemato (56 mg). Rt. = 26.9 minutos.

La configuración absoluta del enantiómero 1 se asignó utilizando los análisis de VCD comparativa y comparativa o análisis de la base libre correspondiente a ser 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina. Se utilizó (1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase preparación 48) como la referencia.

La configuración absoluta del enantiómero 2 se asignó como se describe por la enantiómero 1 a ser 5-[5-({3-[(IR, 5S)-1-(3, 4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil} tio)-4metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina.

Enantiómero 1: rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ =-38.4° ($CDCl_3$, T = 20°C, c = 0.010 g/mL).

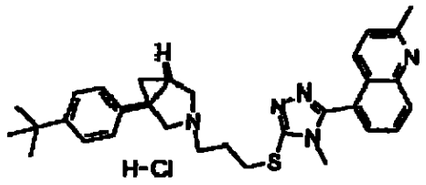
El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 14 mg como un sólido de color blanco (y=26%) a partir del racemato (56 mg). Rt. = 31.4 minutos.

Enantiómero 2: rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ =+34.4° ($CDCl_3$, T = 20°C, c = 0.010 g/mL).

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 0.6 unidad log mayor que el enantiómero 2.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina



El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 38 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (y=51%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (29 mg).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.16 (bs, 1H), 8.15 (dd, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.7 (bm, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.15 (t, 1H), 1.51 (t, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.14 (m, 1H).

EM (m/z): 512.4 [MH]+.

310

El ejemplo 5 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) como se describe en el ejemplo 1 pero aplicando una presión de 196 atmósferas en lugar de 190.1 atmósferas.

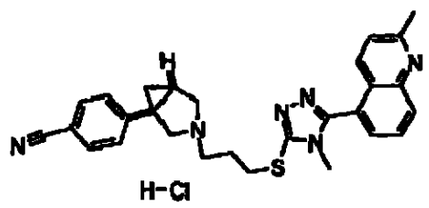
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 6.5 mg como un sólido de color blanco (y=30%) a partir del racemato (23 mg). Rt. = 7.0 minutos.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 5 mg como un sólido de color blanco (y=23%) a partir del racemato (23 mg). Rt. = 7.8 minutos.

El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 0. 9 unidad log mayor que el enantiómero 1.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo

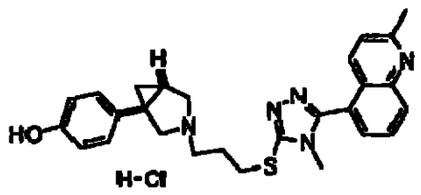


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 19 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (y=27%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-cianofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (25 mg).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.45 (bs, 1H), 8.26 (bd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.8 (d/d, 3H), 7.5 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.67 (t, 1H), 3.6-3.2 (bm, 5H), 3.43 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.25 (quint., 2H), 1.71/1.22 (dt, 2H).

EJEMPLO 7

Clorhidrato de 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol



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

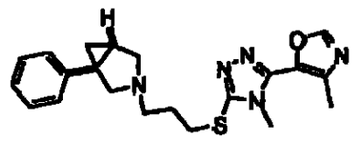
RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.17 (bs, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.15 (bd, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 3.98 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.5 (bm, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.5-3.2 (bm, 4H), 2.7 (s, 3H), 2.22 (bquint. 2H), 2.03 (m, 1H), 1.46/1.03 (dm, 2H).

EM (m/z): 486.2 [MH]+.

312

EJEMPL 8

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



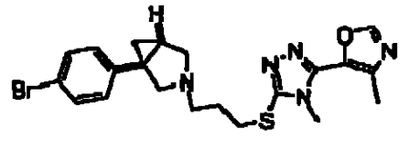
H-Cl

El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 75 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (y=70%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10. 46 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 4.04 (dd, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.7(s, 3H), 3.7-3.4 (m, 2H), 3.4-3.2 (m+t, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (m, 3H), 1.64, 1.1 (2t, 2H).

EJEMPLO 9

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-Cl

El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 24 mg como un sólido ligeramente

313

higroscópico de color blanco (y=28%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.29 (bs, 1H), 8. 58 (s, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.27 (dd, 2H), 4.03 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.5-3.2/3.28 (m+t, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (m, 3H), 1.59/1.12 (2t, 2H). EM (m/z): 474.1 [MH]+.

El ejemplo 9 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralcel AS-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 11% (etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 188.1 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm, Asa 2 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 10% (etanol+ 0.1% de isopropiilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 195 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 59 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (138 mg). Rt. = 22.2 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 50 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (138 mg). Rt. = 30.8 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

La configuración absoluta de enantiómero 1 se asignó utilizando los análisis de VCD comparativa y comparativa o los análisis de la base libre correspondiente a ser (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.(1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (compare preparación 32) se utilizó como la referencia.

La configuración absoluta de enantiómero 2 que asignó como se describe por el enantiómero 1 a ser (1R,5S)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

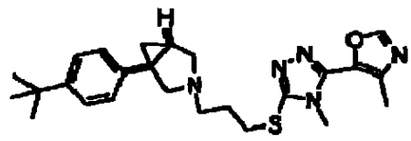
Enantiómero 1: rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$= -51° ($CHCl_3$, T = 20°C, c = 0.00913 g/mL).

Enantiómero 2: rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ = +27° ($CHCl_3$, T =20°C, c = 0.0113 g/mL).

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

EJEMPLO 10

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



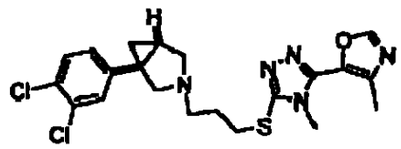
H-Cl

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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.4 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.3 (m, 1H). EM (m/z): 452.3 [MH]+.

EJEMPLO 11

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(3, 4-Diclorofenil)-3-(3-{14-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-Cl

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

316

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.11 (vbs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.6 (d+d, 2H), 6.29 (dd, 1H), 4.04/3.74 (2dd, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.2 (m, 4H), 3.28 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (quint, 1H), 2.15 (quint., 2H), 1.53/1.2 (2t, 2H). EM (m/z): 464.1 [MH]+, 2Cl.

El ejemplo 11 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 8% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 190.1 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 8% (etanol +0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 186.2 atmósferas, T35°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 12.5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (29 mg). Rt. = 38.0 minutos. Pureza 98.6% a/a mediante UV.

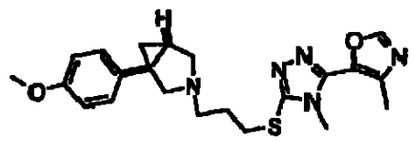
El enantiómero 2 se recuperó con rendimieto de 12.5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (29 mg). Rt. = 40.8 minutos. Pureza 98.6% a/a mediante UV.

El enantiómero 1 mostró una fpKi (D3) > 0.5 unidades log mayores que el enantiómero 2.

317

EJEMPLO 12

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-Cl

El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 38 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (y=39%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.18 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.6-3.2 (m, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (quint, 2H), 2.07 (quint., 1H), 1.49/1.05 (2t, 2H). EM (m/z): 426.2 [MH]+.

El ejemplo 12 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO2 que contiene 9% (etanol +0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 188.1 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 8%

(etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 186.2 atmósferas, T35°C, detección UV a 220 nm.

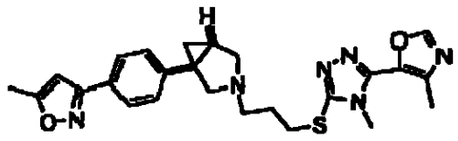
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (30 mg). Rt. = 28.7 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 12.5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (30 mg). Rt. = 36.4 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV.

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

EJEMPLO 13

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-Cl

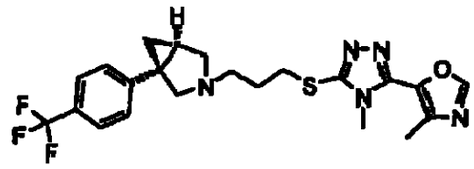
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 30 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (y=25%) a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (55 mg).

319

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.16/3.88 (2d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.48-3. 4 (2t, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (m, 3H), 1.51/1.37 (2t, 2H). EM (m/z): 477.2 [MH]+.

EJEMPLO 14

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



Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 18, 10.4 g), 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol (preparación 14, 15.0 g), K_2CO_3 (7.5 g) y NaI (8.23 g) en DMF (anhidro, 100 mL) se calentó a 60°C por 15 horas. Luego la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con Et_2O (250 mL) y agua (200 mL). Después de la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo de nuevo con Et_2O (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 150 mL) y luego se secaron sobre Na_2SO_4. Después de la evaporación del solvente al vacío, el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano a 10% de MeOH en diclorometano) para producir 16.5 g de un sólido de color amarillo. El material así obtenido se trituró con Et_2O para proveer el compuesto del título (13 g) como un sólido de color blanco (y = 61%).

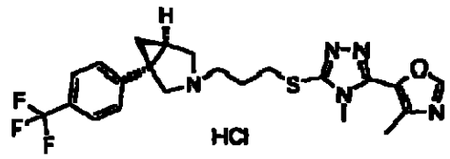
320

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

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.56 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.47 (t, 1H), 0.8 (dd, 1H). EM (m/z): 464 [MH]+.

EJEMPLO 15

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



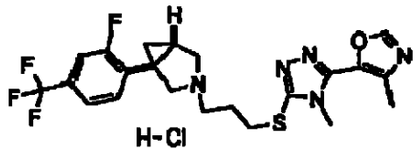
Se añadió ácido clorhídrico (solución 1M en Et_2O, 19.4 mL) gota a gota bajo N_2 a una solución de (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-

azabiciclo[3.1.0]hexano (ejemplo 14, 9 g) en Et_2O (anhidro, 135 mL). La suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 horas. Luego el sólido se filtró, se lavó con Et_2O y se secó al vacío toda la noche para proveer el compuesto del título (8.9 g) como un sólid blancuzco (y = 92%).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.16 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.1 (dd, 1H), 3.78.(dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.5 (bm, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (quint, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.62/1.23 (t/t, 2H). EM (m/z): 464 [MH]+.

EJEMPLO 16

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[31 0]-hexano



Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano (preparación 38, 700 mg, 2.8 milimoles), 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (preparación 14, 3.4milimoles), Na_2CO_3 (3.4 milimoles) y NaI (3.4 milimoles) en DMF (anhidro, 6 mL) se calentó a 60°C por 24 horas. Después de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa

orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se secó sobre Na_2SO_4. Esta solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano a 10% de MeOH en diclorometano) para producir 503 mg de la base libre del compuesto del título.

RMN (^1H, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.32-7.2 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.52 (dd, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (dd, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.74 (m,1H), 1.40 (t, 1H), 0.76 (dd, 1H). EM (m/z): 482.2 [MH]+.

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco siguiendo el método descrito por el ejemplo 15.

RMN (1H, DMSO): 5 10.28 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 4/3.57 (d/m, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.5-3.2 (vbm, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (quint., 2H), 1.62/1.16 (2t, 2H). EM (m/z): 481 [MH]+.

El ejemplo 16 se separó para producir los enantiómeros separados mediante CLAR semipreparativa utilizando una columna quiral Chiralpak AD 10m, 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + 0.1% de isopropil amina, gradiente isocrático 9% B, velocidad de flujo 7 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una CLAR analítica utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H 5 um, 250 x 4.6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol,

323

gradiente isocrático 15% de B, velocidad de flujo 0.8 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm.

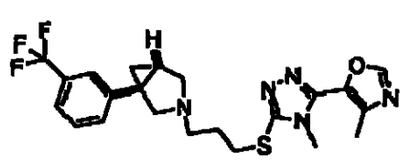
El enantiómero 1 se recuperó como un sólido de color blanco, Rt. = 15.4 minutos.

El enantiómero 2 se recuperó como un sólido de color blanco, Rt. = 16.3 minutos.

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

EJEMPLO 17

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



H-Cl

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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.5 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 3.8-3.2 (m, 8H), 3.29 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.68 (t, 1H), 1.21 (t, 1H). EM (m/z): 464 [MH]+.

El ejemplo 17 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 10% (etanol+ 0.1% de isopropanol), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T35°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 10% (etanol + 0.1% de isopropanol), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 186.2 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó como un sólido de color blanco, Rt. = 17.6 minutos.

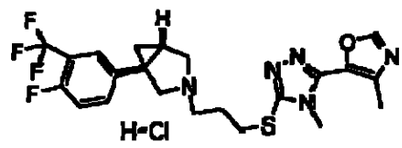
El enantiómero 2 se recuperó como un sólido de color blanco, Rt. = 18.4 minutos.

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

329

EJEMPLO 18

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

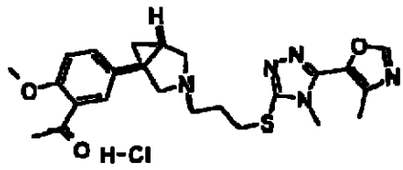


(1R,5S/1S,5R)-1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano se preparó en analogía al método descrito en las preparaciones 15, 16 y 17. A partir de este material se obtuvo el compuesto del título como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco siguiendo el método descrito por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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.2 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (dm, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.54 (t, 1H), 1.22 (dd, 1H). EM (m/z): 481 [MH]+.

EJEMPLO 19

Clorhidrato de 1-[5-[(1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona



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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.31 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.6-3.2 (bm, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.5 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (quint, 2H), 2.09 (quint, 1H), 1.54-1.08 (2t, 2H). EM (m/z): 468 [MH]+.

El ejemplo 19 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 15% (etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 192.8 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 15% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 186.2 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

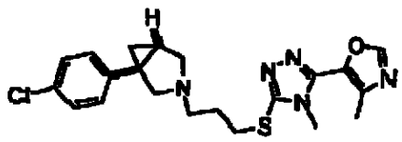
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 14 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 12.5 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 16 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 16.8 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

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

EJEMPLO 20

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



H-Cl

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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 9.93 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (bm, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.47-1.14 (2t, 2H). EM (m/z): 431 [MH]+.

El ejemplo 20 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 15% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 188.1 atmósferas, T 36°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 15% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 186.2 atmósferas, T35°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 17 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 7.8 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 17 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 9.7 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

La configuración absoluta de enantiómero 1 se asignó utilizando los análisis de VCD comparativa y comparativa o los análisis de la base libre correspondiente a ser (1S,5R)-1-(4- clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (compare el ejemplo 2) se utilizó como la referencia.

La configuración absoluta del enantiómero 2 que asignó como se describe por la enantiómero 1 a ser (1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

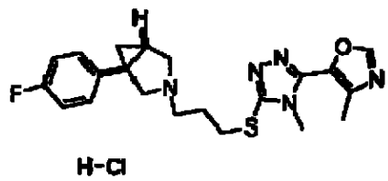
Enantiómero 1: rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ =-25° ($CHCl_3$, T = 20°C, c = 0.0066 g/mL).

Enantiómero 2: rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ = +29° ($CHCl_3$, T = 20°C, c = 0.0068 g/mL).

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

EJEMPLO 21

Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-1-(4-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-Cl

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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.06 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.19 (t, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.5-3.2 (bm, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.49-1.1 (2t, 2H). EM (m/z): 414 [MH]+.

El ejemplo 21 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 7% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 192.8 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 6% (etanol + 0.1% isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 186.2 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 14 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 26.2 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

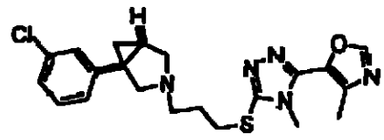
El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 16 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 32.4 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

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

EJEMPLO 22

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

331



H-Cl

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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 9.88 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.4-7. 2 (m, 3H), 4.06 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.62-3.54 (t/m, 2H), 3.5-3.3 (bm, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.46-1.19 (2m, 2H). EM (m/z): 431 [MH]+.

El ejemplo 22 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 15% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 188.1 atmósferas, T 36°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Berger) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 15% (etanol + 0.1% isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T35°C, detección UV a 220 nm.

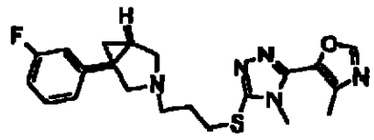
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 18 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 29.6 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 16 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 32.0 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV

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

EJEMPLO 23

Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-Cl

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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.21 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2-7.0 (m, 3H), 4.03 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.61 (t/m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.57-1.17 (t/m, 2H). EM (m/z): 414 [MH]+.

El ejemplo 23 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 7% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 188.1 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm, Asa 1 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 6% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 186.2 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

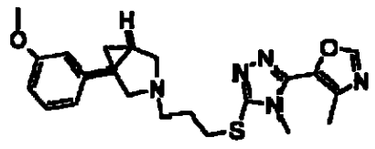
El enantiómero 1 se recuperó con redimiento de 12 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 24.6 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con redimiento de 14.5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 26.0 minutos. pureza > 99% a/a mediante UV

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

EJEMPLO 24

Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-{3-[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan



H-Cl

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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.16 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.85 (m, 3H), 4.03 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.3 (bm, 4H), 3.28 (t/m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 1.53-1.1 (t/m, 2H). EM (m/z): 426 [MH]+.

El ejemplo 24 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 13% (2-propanol +0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 196 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Berger) utilizando una columna quiral Chiralcel OJ-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 13% (2-propanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

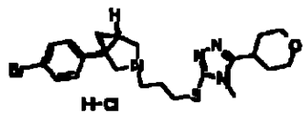
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 13.5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 24.2 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 13.5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 26.8 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV.

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

EJEMPLO 25

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



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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 7.54 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.08 (m, 3H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.3 (m, 3H), 2.25 (m, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.48-1.34 (2m, 2H). EM (m/z): 478 [MH]+.

EJEMPLO 26

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

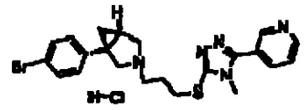


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 36 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 32, 30 mg).

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 7.96 (m, 4H), 7.54 (d, 2H), 7.29 (t, 2H), 4.14 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.30 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.34 (t, 1H). EM (m/z): 578 [MH]+.

EJEMPLO 27

Clorhidrato de (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.97 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.29 (t, 2H), 4.15 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.29 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.34 (t, 1H). EM (m/z): 471 [MH]+.

EJEMPLO 28

Clorhidrato de (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(3, 4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 7.72 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.28 (d, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.34 (t, 1H). EM (m/z): 506 [MH]+.

EJEMPLO 29

Clorhidrato de 6-[5-({3-[(1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil} tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina



H-Cl

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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.95 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.37 (m, 4H), 4.17 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.5 (2m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.31 (m, 1H). EM (m/z): 490 [MH]+.

El ejemplo 29 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 25% (etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 195 atmósferas, T 36°C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Berger) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 25% (etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

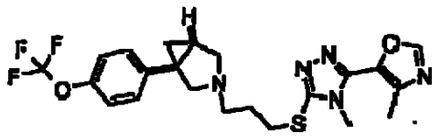
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 13.5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 24.3 minutos. Pureza 87.6% a/a mediante UV.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 5 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 26.5 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV.

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

EJEMPLO 30

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



H-Cl

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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.33 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.2 (bm, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.2 (m, 3H), 1.61-1.16 (2t, 2H).

340

EM (m/z): 480 [MH]+.

El ejemplo 30 se separó para producir los enantiómeros separados mediante CLAR semipreparativa utilizando una columna quiral Chirapak AS-H, 25 x 2 cm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático 15% de B v/v, velocidad de flujo 7 mL/minuto, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una columna quiral Chiracel OD, 25 x 0.46 cm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol, gradiente isocrático 10% de B v/v, velocidad de flujo 1 mL/minuto, detección UV a 220 nm.

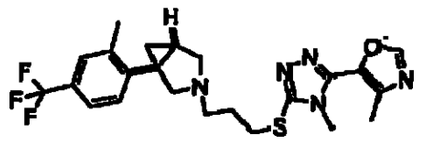
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 15 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 28.3 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 16 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (40 mg). Rt. = 50.6 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV.

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

EJEMPLO 31

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



H-Cl

El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 46 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (71.5 mg).

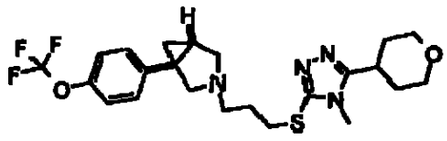
RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.25 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.6 (m, 3H), 3.97-3.7 (dd/m, 2H), 3.79/3.4 (dd/m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.13 (quint., 2H), 1.61-1.01 (2t, 2H). EM (m/z): 478 [MH]+.

EJEMPLO 32

no empleado

EJEMPLO 33

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



H-Cl

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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10. 45 (bs, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.04 (bm, 1H), 3.94 (dm, 2H), 3.73 (bm, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.6-3.3 (bm, 6H), 3.22 (t, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.63-1.16 (2t, 2H). EM (m/z): 483 [MH]+.

El ejemplo 33 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 8% (2-propanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 196 atmósferas, T36°C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Berger) utilizando una columna quiral Chiralpak AS-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 8% (2-propanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

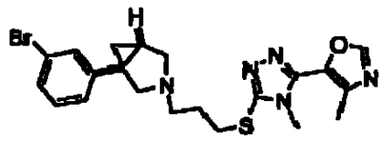
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 15 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (65 mg). Rt. = 23.2 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 12 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (65 mg). Rt. = 24.6 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV.

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

EJEMPLO 34

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-{3-[14-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-Cl

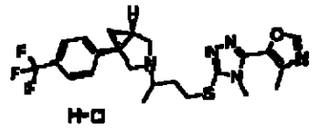
El compuesto del título se preparó con rendimiento de 23 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-(3-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (140 mg) en analogía al método descrito en el ejemplo 1 y purificando la base libre del compuesto del título mediante CLAR preparativa utilizando una columna X Terra MS C18 5 um, 100x19 mm, eluyente A: H_2O +0.1% de TFA; B: CH_3CN+0.1% de TFA, gradiente 10% (B) por 1 minuto, de 10% (B) a 35% (B) en 12 minutos, velocidad de flujo 17 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una columna X Terra MS C18 5 um, 50 x 4.6 mm, eluyente A: H_2O+0.1% de TFA; B: CH_3CN+0.1% de TFA, gradiente isocrático 25% de B v/v, velocidad de flujo

1 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm. Rt. = 6.26 minutos. Pureza 96.4% a/a mediante UV.

RMN (^{1}H, DMSO): δ 9.9 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7-3.2 (m, 6H), 3.7 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.47 (t, 1H), 1.2 (t, 1H). EM (m/z): 512 [MH]+.

EJEMPLO 35

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



Una mezcla de (1S,5R)-3-(3-cloro-1-metilpropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano hexano (preparación 20, 105 mg), 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (0.43 milimoles), TEA (0.46 milimoles) y NaI (0.43 milimoles) en DMF (anhidro, 1.6 mL) se calentó a 60°C por 12 horas. Después de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4. Esta solución se concentró al vacío, se trató con ciclohexano y se filtró para producir 125 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (0.2 mL) se le añadieron 0.34 milimoles de HCl (1M en Et_2O), el

345

solvente se evaporó bajo vacío y el material así obtenido se trituró con Et_2O para producir 105 mg del compuesto del título como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco.

EM (m/z): 478 [MH]+.

El ejemplo 35 se separó para producir los diaestereoisómeros separados mediante CLAR semipreparativa utilizando una columna quiral Chirapak AD, 25 x 2 cm, eluyente A: n-hexano; B: etanol+ 0.1% de isopropilamina, gradiente isocrático 15% de B v/v, velocidad de flujo 7 mL/minuto, longitud de onda UV intervalo 220-400 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente A: n-hexano; B: etanol+ 0.1% de isopropilamina, gradiente isocrático 17% de B v/v, velocidad de flujo 1 mL/minuto, longitud de onda UV intervalo 200-400 nm. El diaestereoisómero 1 se recuperó con rendimiento de 30 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir de la mezcla diaestereomérica (105 mg). Rt. = 17.9 minutos. Pureza 99.4% a/a mediante UV

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.33 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.07 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.56 (bs, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.2 (m, 1H). EM (m/z): 478 [MH]+.

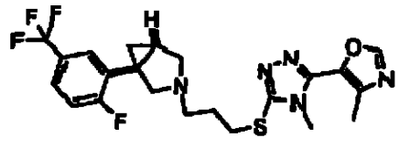
El diaestereoisómero 2 se recuperó con rendimiento de 46 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir de la mezcla

diaestereomérica (105 mg). Rt. = 21.2 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.26 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.14 (dd, 1H), 3.8-3.6 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.53 (bs, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.4-2.25 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.2 (m, 1H). EM (m/z): 478 [MH]+.

EJEMPLO 36

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



H-Cl

El compuesto del título se preparo en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 144 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1(1R,5S/1S,5R)-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (109 mg).

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (bd, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (q, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.35 (m, 1H). EM (m/z): 482 [MH]+.

El ejemplo 36 se separó para producir los enantiómeros separados mediante CLAR semipreparativa utilizando una columna quiral Chirapak AS-H, 25 x 2 cm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + 0.1% de isopropilamina, gradiente isocrático 10% de B v/v, velocidad de flujo 7 mL/minuto, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Berger) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 7% (etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

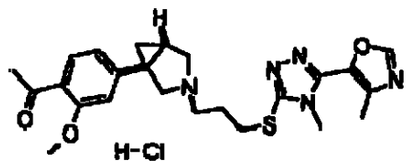
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 48 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (138 mg). Rt. = 21.2 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 46 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (138 mg). Rt. = 22.7 minutos. Pureza 99% a/a mediante UV

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

EJEMPLO 37

Clorhidrato de 1-[4-[(1R, 5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona

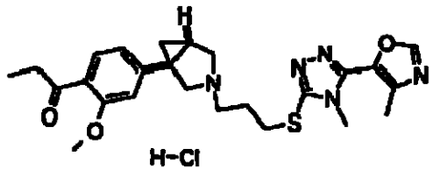


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 70 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1-[4-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (87 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$) de la base libre correspondiente: δ 8.0 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.7-6.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.1 (d, 1H), 2.6 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 0.8 (m, 1H). EM (m/z): 468 [MH]+.

EJEMPLO 38

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



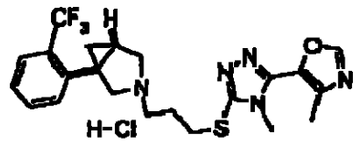
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 75 mg como un sólido ligeramente

higroscópico de color blanco a partir de 1-[(1S,5R/1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona (106 mg).

RMN de la base libre (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.9 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.7 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.1 (d, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.6 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.1 (m, 3H), 0.8 (m, 1H). EM (m/z): 482 [MH]+.

EJEMPLO 39

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

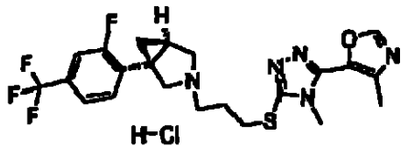


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 7 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (53 mg).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.48 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.9-7.6 (m, 4H), 3.9-3.1 (bm, 8H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.2 (m, 1H), 1.1 (m, 1H). EM (m/z): 464 [MH]+.

EJEMPLO 40

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



La base libre del compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 a partir de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. Una mezcla de (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 39, 727 mg, 2.97 milimoles), 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3- oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (preparación 14, 3.6 moles), K_2CO_3 (3.6 milimoles) y NaI (2.97 milimoles) en DMF anhidro se calentó a 60°C por 24 horas. Después de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4. Esta solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano a 10% de MeOH en diclorometano) para producir 940 mg de la base libre del compuesto del título. Esta base libre (886 mg) se convirtió hacia la sal de clorhidrato (847 mg) de conformidad con el método descrito en el ejemplo 1.

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco. La CLAR quiral analítica confirmó que el producto es idéntico al enantiómero 2 del ejemplo 16.

Los datos de RMN y EM corresponden a aquellos reportados por ejemplo 16. La configuración absoluta del compuesto del título se confirmó utilizando análisis comparativo de VCD y análisis comparativo OR de la base libre correspondiente que es (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol- 5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (véase el ejemplo 14) se utilizó como la referencia. Rotación óptica específica de la base libre correspondiente: $[\alpha]_D$ =-42° ($CDCl_3$, T = 25°C, c = 0.005 g/0.8 mL).

EJEMPLOS 41-52

A una solución del 3-tio-5-aril-1,2,4-triazol respectivo (preparado en analogía al método descrito en la preparación 13, 0.131 milimoles) en acetonitrilo seco (2 mL) se le añadió 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (90 mg, 2.2 milimoles/g) y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió (1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg) y la mezcla resultante se agitó a 70°C por tres horas. Después del

enfriamiento, la resina se removió mediante filtración, se lavó con metanol (2 mL), y luego el solvente se removió bajo presión reducida. Las purificaciones se llevaron a cabo utilizando CLAR directa de masa utilizando una columna Waters XTerra Prep MS C18 10 um, 30x150 mm utilizando las siguientes condiciones:

	Tiempo	Flujo	% de A	% de B
Pre-procesamiento	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1
Procesamiento	0	40 ml/min	99	1
	10	40 ml/min	75	25
	14.5	40 ml/min	10	90
	15	40 ml/min	0	100
Post-procesamiento	0	40 ml/min	0	100
	0.2	45 ml/min	0	100
	1.5	45 ml/min	0	100
	2	40 ml/min	0	100

A= H_2O + 0.1% de ácido fórmico

B = ACN + 0.1% de ácido fórmico

Luego el solvente se removió bajo presión reducida para producir los compuestos respectivos como las sales de formato. Los residuos se tomaron con metanol (1 mL) y se cargaron sobre cartuchos SCX SPE (1 g), se lavaron con metanol (3 mL) y se eluyeron con una solución de amonio 2 M en metanol (3 mL), luego el solvente se removió bajo presión reducida. Los residuos se tomaron con diclorometano (1 mL) y se añadió una solución de HCl 1.0 M en dietiléter (0.131 milimoles), luego el solvente se removió bajo

353

presión reducida para producir los compuestos resumidos en el cuadro 1 como sales de clorhidrato.

Condiciones de cromatografía analítica:

Columna: X Terra MS C18 5 mm, 50 x 4.6 mm

Fase móvil: A: NH_4HCO_3 sol. 10 mM, pH 10; B: CH_3CN

Gradiente: 10% de (B) por 1 minuto, de 10% (B) a 95% (B) en 12 minutos, 95% (B) por 3 minutos

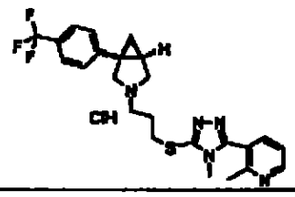
Velocidad de flujo: 1 mL/minuto

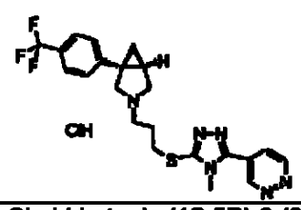
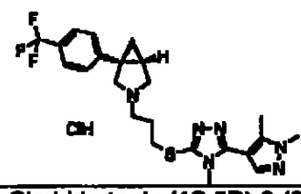
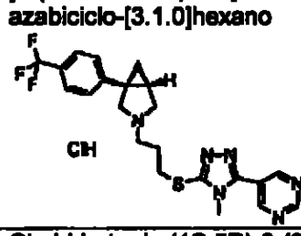
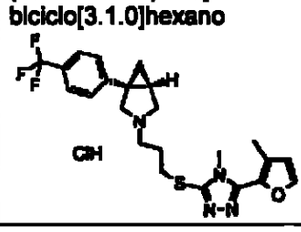
Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

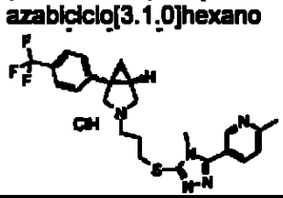
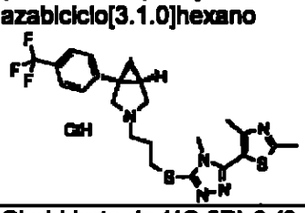
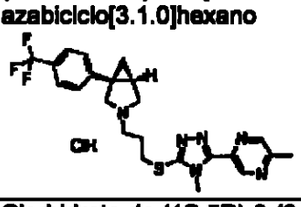
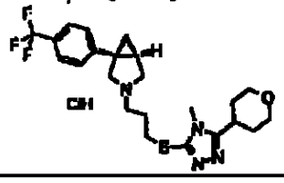
Intervalo de masa: 100-900 amu

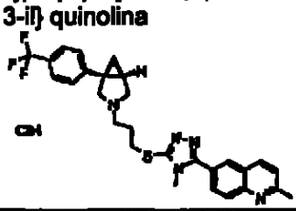
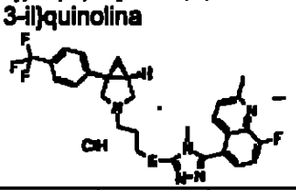
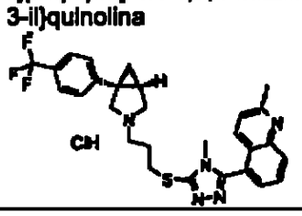
Ionización: ES+

CUADRO 1

Ejemplo	Nombre y estructura	R (min)	Datos analíticos
41	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	9.35	RMN (1H, DMSO): δ 10.84 (bs, HCl), 8.77 (dd, 1H), 8.19 (bd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 4.08 (dd, 1H), ca 3.8 (s, 3H), 3.8-3.3 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.20 (m, 1H). RMN (^{19}F, DMSO): δ -60.8. EM (m/z): 474 [MH]+.

42	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano 	8.84	RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.24 (bs, HCl), 9.56 (m, 1H), 9.39 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (bm, 1H), 3.7-3.3 (m, 6H), 2.26 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.58 (t, 1H), 1.14 (t, 1H). EM (m/z): 461 [MH]+.
43	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-{[5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	9.27	EM (m/z): 477 [MH]+
44	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3{[4-Metil-5-(5- pirimidinil)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano 	8.92	EM (m/z): 461 [MH]+
45	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	10.72	RMN (^{1}H, DMSO): δ 10. 56 (bs, HCl), 7. 85 (d, 1H), 7. 71 (d, 2H), 7. 51 (d, 2H), 6. 64 (d, 1H), 4. 08 (dd, 1H), 3. 75 (dd, 1H), 3. 71 (s, 3H), 3. 7-3. 3 (m, 4H), 3. 27 (t, 2H), 2. 31 (m, 1H), 2. 28 (s, 3H), 2. 18 (m, 2H), 1. 74 (t, 1H), 1. 21 (t, 1H). EM (m/z): 463 [MH]+.

46	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil)-5-(6-metil)-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	9.47	EM (m/z): 474 [MH]+
47	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-([5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il]tio}-propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	9.79	EM (m/z): 494 [MH]+
48	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	10.15	RMN (1H, DMSO): δ 10.41 (bs, HCl), 9. 11 (bs, 1H), 8. 63 (bs, 1H), 7. 66 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3. 83 (s, 3H), 3. 68 (d, 1H), 3. 6-3. 2 (m, 6H), 2. 54 (s, 3H), 2. 25 (m, 1H), 2. 14 (m, 2H), 1. 65 (m, 1H), 1. 14 (m, 1H). EM (m/z): 475 [MH]+.
49	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}- propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	9.15	EM (m/z): 467 [MH]+

50	Clorhidrato de 2-Metil-6-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il} quinolina 	10.17	RMN (1H, DMSO): 8 10. 41 (bs, HCl), 8. 67 (bs, 1H), 8. 47 (s, 1H), 8. 2 (s, 2H), 7. 72 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7. 49 (m, 2H), 4. 07, (m, 1H), 3. 74 (dd, 1H), 3. 72 (s, 3H), 3. 64 (dd, 1H), 3. 51 (m, 1H), 3. 3 (m, 4H), 2. 81 (s, 3H), 2. 28 (m, 1H), 2. 19 (m, 2H), 1. 72 (t, 1H), 1. 19 (t, 1H). EM (m/z): 524 [MH]+.
51	Clorhidrato de 8-Fluoro-2-metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina 	10.14	EM (m/z): 542 [MH]+
52	Clorhidrato de 2-Metil)-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina 	10.12	EM (m/z): 524 [MH]+

357

EJEMPLOS 53-58

A una solución del 3-tio-5-aril-1,2,4-triazol respectivo (0.124 milimoles) en acetonitrilo seco (2 mL) se le añadió 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (85 mg, 2.2 milimoles/g) y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió (1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg) y la mezcla resultante se agitó a 50°C toda la noche. Después del enfriamiento, la resina se removió mediante filtración, se lavó con metanol (2 mL) y luego el el solvente se removió bajo presión reducida. Las purificaciones se llevaron a cabo utilizando CLAR directa en masa:

Condiciones de cromatografía preparativa (CLAR preparativa de 6 de de 6 compuestos)

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

Fase móvil: A: NH_4HCO_3 sol. 10 mM, pH 10; B: CH_3CN

Gradiente: 30% de (B) por 1 minuto, de 30% (B) a 95% (B) en 9 minutos, 95% (B) por 3 minutos

Velocidad de flujo: 17 mL/minuto

Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

Intervalo de masa: 100-900 amu

Ionización: ES+

Posteriormente el solvente se removió bajo presión reducida para producir compuestos como bases libres. Los residuos se tomaron con diclorometano (2 mL) y se añadió una solución de HCl 1.0 M en dietilether (0.124 milimoles) luego el solvente se removió bajo presión reducida para producir los compuestos del producto resumidos en el cuadro 2 como sales de clorhidrato.

Condiciones de cromatografía analítica

Columna: X Terra MS C18 5 mm, 50 x 4.6 mm

Fase móvil: A: NH_4HCO_3 sol. 10 mM, pH 10; B: CH_3CN

Gradiente: 30% de (B) por 1 minuto, de 30% (B) a 95% (B) en 9 minutos, 95% de (B) por 3 minutos

Velocidad de flujo: 1 mL/minuto

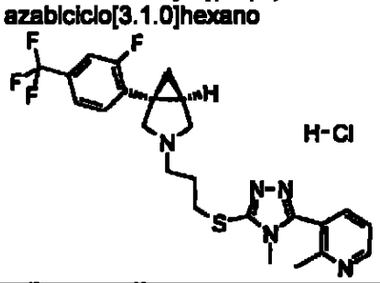
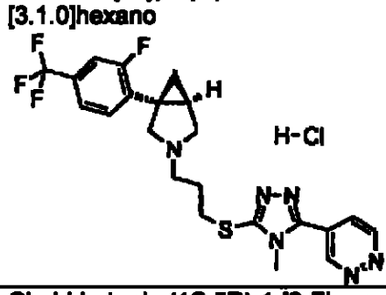
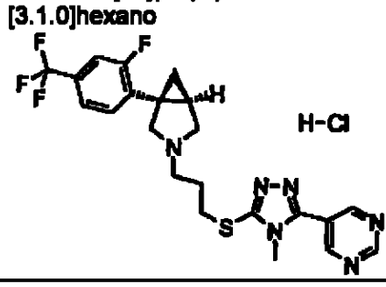
Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm

Intervalo de masa: 100-900 amu

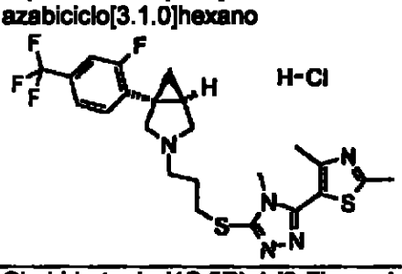
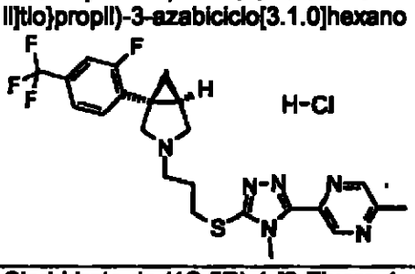
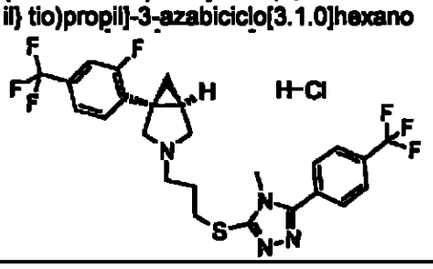
Ionización: ES+

359

CUADRO 2

Ejemplo	Nombre y estructura	R (min)	Datos analíticos
53	Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3- piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	6.58	RMN (1H, DMSO): 5 10. 64 (bs, HCl), 8.72 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7. 73 (d, 1H), 7. 67 (t, 1H), 7. 62 (d, 1H), 7. 56 (dd, 1H), 4. 01 (d, 1H), 3. 79 (d, 1H), 3. 7-3. 3 (m, 5H), 3. 5-3. 3 (2 x t, 4H), 2. 57 (s, 3H), 2. 46 (m, 1H), 2. 18 (m, 2H), 1. 73 (t, 1H), 1. 15 (t, 1H). EM (m/z): 492 [MH
54	Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano 	6.09	RMN (1H, DMSO): 8 10. 66 (bs, HCl), 9. 63 (m, 1H), 9.47 (dd, 1H), 8. 09 (dd, 1H), 7. 73 (d, 1H), 7. 67 (t, 1H), 7. 62 (d, 1H), 3. 99 (d, 1H), 3. 78 (d, 1H), 3. 75 (s, 3H), 3. 7-3. 4 (m, 2H), 3. 32 (m, 4H), 2. 38 (m, 1H), 2. 17 (m, 2H), 1. 74 (t, 1H), 1. 14 (t, 1H). EM (m/z): 479 [MH
55	Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano 	6.22	RMN (1H, DMSO): δ 10.05 (bs, HCl), 9. 38 (s, 1H), 9. 19 (s, 2H), 7. 74 (d, 1H), 7. 67 (t, 1H), 7. 62 (d, 1H), 4. 02 (bd, 1H), 3. 81 (bd, 1H), 3. 69 (t, 3H), 3. 58 (m, 1H), 3. 5-3. 2 (m, 5H), 2. 38 (m, 1H), 2. 16 (m, 2H), 1. 55 (t, 1H), 1. 17 (t, 1H). EM (m/z): 479 [MH]+.

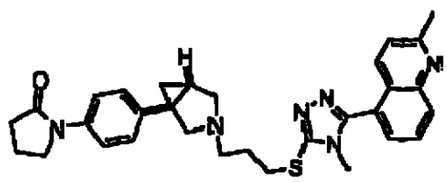
360

56	Clorhidrato de (1S,5R)-3-(3-[[5-(2,4-Dimetil)-1,3-tiazo)-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)- 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	7.17	RMN (1H, DMSO): δ 10. 45 (bs, HCl), 7. 73 (d, 1H), 7. 67 (t, 1H), 7. 62 (d, 1H), 4. 01 (d, 1H), 3. 79 (d, 1H), 3. 6-3. 3 (m, 5H), 3. 5-3. 3 (t, 2H), 3. 28 (t, 2H), 2. 70 (s, 3H), 2. 37 (m, 1H), 2. 34 (s, 3H), 2. 16 (m, 2H), 1. 67 (t, 1H), 1. 55 (t, 1H). EM (m/z): 512 [MH]+
57	Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	7.7	RMN (1H, DMSO): δ 10. 23 (bs, HCl), 9. 17 (s, 1H), 8. 70 (s, 1H), 7. 73 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7. 61 (d, 1H), 4. 01 (d, 1H), 3. 89 (s, 3H), 3. 8 (d, 1H), 3. 6-3. 3 (m, 2H), 3. 5-3. 2 (bm, 4H), 2. 61 (s, 3H), 2. 37 (m, 1H), 2. 16 (m, 2H), 1. 61 (t, 1H), 1. 16 (t, 1H). EM (m/z): 493 [MH
58	Clorhidrato de (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)-fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	8.92	RMN (H, DMSO): δ 10. 64 (bs, HCl), 7. 98 (d, 2H), 7. 95 (d, 2H), 7. 73 (d, 1H), 7. 70 (t, 1H), 7. 61 (d, 1H), 4. 00 (d, 1H), 3. 79 (d, 1H), 3. 67 (s, 3H), 3. 55 (d, 1H), 3. 45 (d, 1H), 3. 34 (bm, 2H), 3. 29 (t, 2H), 2. 35 (m, 1H), 2. 17 (m, 2H), 1. 73 (t, 1H), 1. 14 (t, 1H). EM (m/z): 545 [MH

EJEMPLO 59

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

361



H-Cl

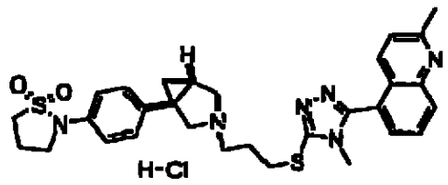
Un tubo de Schlenk se cargó con 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (cf. ejemplo 2; 0.15 g), 2-pirrolidinona (32 mg), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (6 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg), carbonato de cesio (130 mg) y 1,4-dioxano (2 mL). El tubo de Schlenk se selló con una cubierta con rosca de teflón y la mezcla de reacción se agitó a 100°C por 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó diclorometano (10 mL), se filtró y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano a 10% de MeOH en diclorometano) para producir 60 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (0.4 mL) se le añadió HCl (0.11 mL, 1M en Et_2O), el solvente se evaporó al vacío y el material así obtenido se trituró con Et_2O para producir 64 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco.

RMN (^1H, DMSO): δ 10. 48 (bs, 1H), 8.24 (bd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7. 81 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.76 (dd, 1H), 3.70/3.10 (bm, 8H), 3.45 (s, 3H), 2.74 (s, 3H),

2.25 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.63/1.10 (t/t, 2H). EM (m/z): 539 [MH]+.

EJEMPLO 60

Clorhidrato de 5-{5-[(3-{(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina



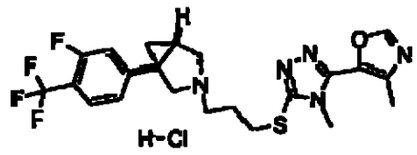
Un tubo de Schlenk se cargó con 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil} tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina (cf. ejemplo 2; 0.15 g), isotiazolidina 1,1-dióxido (46 mg), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (6 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg), carbonato de cesio (130 mg) y 1,4-dioxano (2 mL). El tubo de Schlenk se selló con una cubierta con rosca de teflón y la mezcla de reacción se agitó a 100°C por 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó en diclorometano (10 mL), se filtró y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano a 10% de MeOH en diclorometano) para producir 50 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (0.3 mL) se le añadió HCl (0.087 mL, 1 M en Et_2O), el solvente se evaporó al vacío y el material así obtenido se trituró con Et_2O para producir 52 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco.

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.57 (bs, 1H), 8.27 (bd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.03 (dd, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.60/3.20 (bm, 8H), 3.45 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.66/1.10 (t/m, 2H).

EM (m/z): 575 [MH]+.

EJEMPLO 61

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



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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.4 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.61 (t, 1H), 1.45 (t, 1H). EM (m/z): 496 [MH]+.

El ejemplo 61 se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico

(Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 12% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 190.1 atmósferas, T 36°C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Berger) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluente CO_2 que contiene 10% (etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

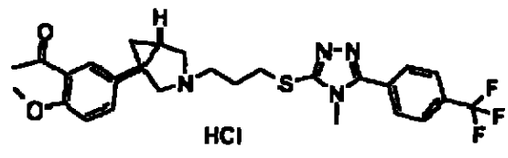
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 42 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (100 mg). Rt. = 27.1 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 34 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (100 mg). Rt. = 31.0 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV.

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

EJEMPLO 62

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

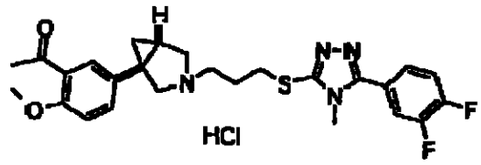


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 51 mg como un sólido de color blanco (y=60%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol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

RMN (^{1}H, $CDCl_3$, base libre): δ 7.80-7.70 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.24 (m, 3H), 3.15 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.10-1.90 (quint, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). EM (m/z): 531 [MH]+.

EJEMPLO 63

Clorhidrato de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-{3-[[5-(3, 4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona



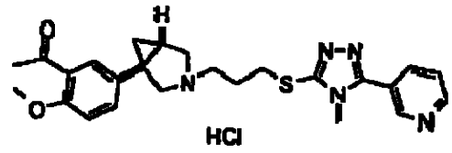
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 40 mg como un sólido de color blanco (y=50%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-

(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)- 4-metil-4H-1,2,4-triazol (54 mg, preparada en analogía al método descrito en la preparación 13).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$, base libre): δ 7.56-7.19 (m, 5H), 6.84 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.38-3.24 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.42 (m, 4H), 2.10-1.90 (quint, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). EM (m/z): 499 [MH]+.

EJEMPLO 64

Clorhidrato de 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-etanona



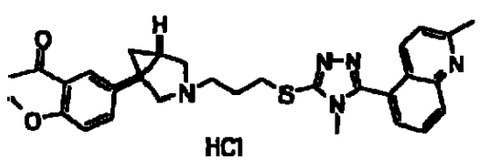
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 32 mg como un sólido de color amarillo (y=42%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (48 mg, preparada en analogía al método descrito en la preparación 13).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$, base libre): δ 8.87 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.67-2.42 (m, 4H), 2.10-

1.90 (quint, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). EM (m/z): 464 [MH]+.

EJEMPLO 65

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

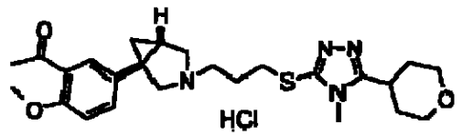


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 50 mg como un sólido de color amarillo (y=60%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.38 (bs, 1H), 8.2 (m, 2H), 7.91 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H), 3.6-3.2 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.23 (quint, 2H), 2.11 (quint, 1H), 1.57 (t, 1H), 1.1 (t, 1H). EM (m/z): 528 [MH]+

EJEMPLO 66

Clorhidrato de 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona

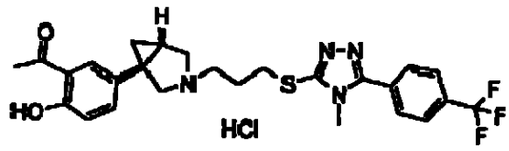


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 24 mg como un sólido de color blanco (y=32%) a partir de 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona (35 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol (50 mg, preparada en analogía al método descrito en la preparación 13).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$, base libre): δ 7.49 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.40 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 3H), 3.05 (d, 1H), 2.82-2.95 (m, 1H), 2.63-2.40 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.15-1.77 (m, 6H), 1.62 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.70 (m, 1H). EM (m/z): 471 [MH]+.

EJEMPLO 67

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

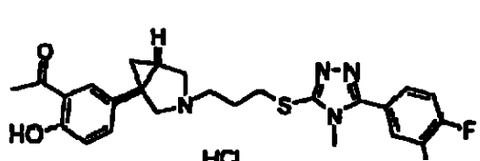


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 35 mg como un sólido de color blanco (y=33%) a partir de 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona (43 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol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

RMN (^{1}H, $CDCl_3$, base libre): δ 12.2 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.65-2.35 (m, 4H), 2.0 (quint, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.70 (m, 1H). EM (m/z): 517 [MH]+.

EJEMPLO 68

Clorhidrato de 1-(5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona



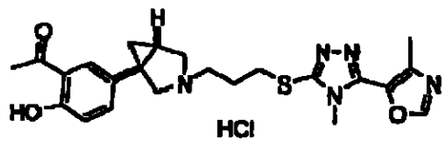
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 27 mg como un sólido de color

blanco (y=29%) a partir de 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona (40 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (67 mg, preparada en analogía al método descrito en la preparación 13).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 11.82 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.52 (t, 1H), 1.13 (t, 1H). EM (m/z): 485 [MH]+-

EJEMPLO 69

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



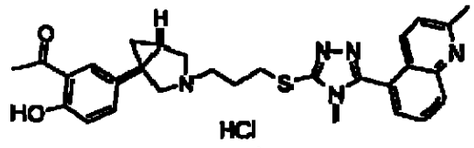
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 36 mg como un sólido de color blanco (y=43%) a partir de 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona (38 mg) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol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

RMN (^{1}H, $CDCl_3$, base libre): δ 12.2 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.32 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.58-

2.47 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.68 (m, 1H). EM (m/z): 454 [MH]+.

EJEMPLO 70

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



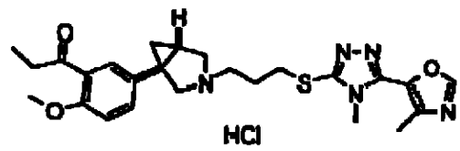
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 24 mg como un sólido de color amarillo (y=32%) a partir de 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona (30 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4- triazol-3-il}-2-metilquinolina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

RMN (^{1}H, $CDCl_3$, base libre): δ 12.1 (s, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.45-3.23 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65-2.41 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.64 (m, 1H).

EM (m/z): 514 [MH]+.

EJEMPLO 71

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



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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.24 (bs, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.86 (q, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.48 (t, 1H), 1.0 (t, 1H), 1.04 (t, 3H). EM (m/z): 482 [MH]+.

El compuesto del título se separó para producir los enantiómeros separados mediante CLAR semi-preparativa utilizando una columna quiral chiral pak AS-H 5 m, 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + 0.1% de isopropilamina, gradiente isocrático 40% de B, velocidad de flujo 7 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una CLAR analítica utilizando una columna quiral

chiralpak AS-H 5n. m, 250 x 4.6 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol+ 0.1% de isopropilamina, gradiente isocrático 40% de B, velocidad de flujo 0.8 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm.

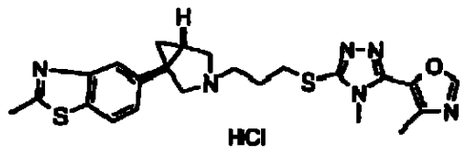
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 10 mg como un sólido de color blanco (y=30%) a partir del racemato (66 mg). Rt. = 17.2 minutos.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 10 mg como un sólido de color blanco (y=30%) a partir del racemato (66 mg). Rt. = 19.1 minutos.

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

EJEMPLO 72

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



Diclorhidrato de 5-[(1R,5S)-3-Azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol se preparó a partir de 2-metil-1,3-benzotiazol-5-amina en analogía al método descrito en las preparaciones 15, 16 y 17. A partir de este

material el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo siguiendo el método descrito por los ejemplos 14 y 15.

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.54 (bs, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.0 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.7 (t, 1H), 1.19 (t, 1H). EM (m/z): 467 [MH]+.

El compuesto del título se separó para producir los enantiómeros separados mediante CLAR semipreparativa utilizando una columna quiral chiralpak AS-H 5 m, 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol +0.1% de isopropilamina, gradiente isocrático 13% de B, velocidad de flujo 7 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una CLAR analítica utilizando una columna quiral chiralpak AS-H 5 um, 250 x 4.6 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol+ 0.1% de isopropilamina, gradiente isocrático 13% de B, velocidad de flujo 1 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 17 mg como un sólido de color blanco (y=62%) a partir del racemato (55 mg). Rt. = 17.1 minutos.

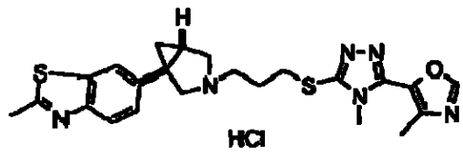
El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 18 mg como un sólido de color blanco (y=65%) a partir del racemato (55 mg). Rt. = 19.3 minutos.

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

375

EJEMPLO 73

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



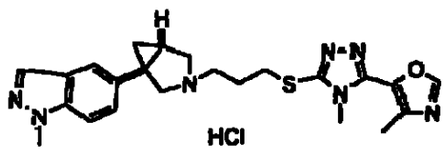
6-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol se preparó a partir de 2-metil-1,3-benzotiazol-6-amina en analogía al método descrito en las preparaciones 15, 16 y 5. A partir de este material el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo siguiendo el método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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.39 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (m, 3H), 1.54 (t, 1H), 1.41 (t, 1H). EM (m/z): 467 [MH]+.

EJEMPLO 74

Clorhidrato de 1-Metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol

376



5-[(1R,5S/1S,5R)-3-Azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1-metil-1H-indazol se preparó a partir de 1-metil-1H-indazol-5-amina in analogía al método descrito en las preparaciones 15, 16 y 5. A partir de este material el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo siguiendo el método descrito por los ejemplos 14 y 15.

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.4 (bs, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 1.61 (t, 1H), 1.14 (t, 1H). EM (m/z): 450 [MH]+.

El compuesto del título se separó para producir los enantiómeros separados mediante SFC semi-preparativa (Gilson) utilizando una columna quiral chiralpak AS-H, 250 x 21 mm, modificador: etanol + 0.1% de isopropilamina 12%, velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 196 atmósferas, T 36°C, detección UV a 220 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una SFC analítica (Berger) utilizando una columna quiral chiralpak AS-H 5 um, 250 x 46 mm, modificador: etanol+ 0.1% de isopropilamina 12%, velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T 35°C, detección UV a 220 nm.

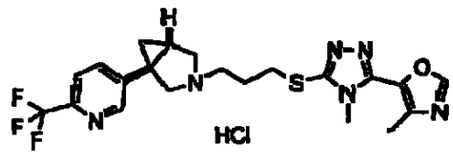
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 25 mg como un sólido de color blanco (y=62%) a partir del racemato (80 mg). Rt. = 19.5 minutos.

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 28 mg como un sólido de color blanco (y=70%) a partir del racemato (80 mg). Rt. = 22.8 minutos.

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

EJEMPLO 75

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



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

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10. 46 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.7 (m, 1H),

3.54 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.33 (m, 1H). RMN (^{19}F, DMSO): δ -66.2 (s). EM (m/z): 465 [MH]+.

EJEMPLOS 76-94

A una solución del 3-tio-5-aril-1,2,4-triazol respectivo (preparada en analogía al método descrito en la preparación 13, 0.063 milimoles) en acetonitrilo seco (2 mL) se añadió 2-ter butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (43 mg, 2.2 milimoles/g) y la mezcla resultante se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, luego se añadió (1R,5S/1S,5R)-1-(4-bromofenil)-3-(3-cloropropil)-3-azabiciclo-[3.1.0]hexano (20 mg) se añadió y la mezcla resultante se agitó a 70°C por 3.5 horas. Después del enfriamiento, la resina se removió mediante filtración, se lavó con diclorometano (2 mL) y metanol (2 mL) y la fase líquida recolectada se evaporó bajo presión reducida. Se formaron dos isómeros mediante S- y N-alquilación, el isómero principal siendo el S-alquilado deseado. Se separaron dos isómeros utilizando CLAR directa de masa utilizando una columna Waters XTerra Prep MS C18 10 um, 30x150 mm utilizando las siguientes condiciones:

	Tiempo	Flujo	% de A	% de B
Pre-procesamiento	0	40 ml/min	99	1
	1	40 ml/min	99	1
Procesamiento	0	40 ml/min	99	1
	10	40 ml/min	75	25
	14.5	40 ml/min	10	90
	15	40 ml/min	0	100
Post-procesamiento	0	40 ml/min	0	100
	0.2	45 ml/min	0	100
	1.5	45 ml/min	0	100
	2	40 ml/min	0	100

A= H_2O + 0.1% de ácido fórmico

B = acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico

Luego el solvente se removió bajo presión reducida para producir los compuestos del título como sales de formato.

En el caso de los ejemplos 93 y 94 los isómeros se separaron mediante cromatografía instantánea en gel de sílice. Los isómeros S-alquilatados se disolvieron en dietil éter seco y se enfrió a 0°C. Se añadieron lentamente 1.2 equivalentes de HCl (como una solución 1.0 M en dietil éter). El precipitado resultante se decantó, se lavó con pentano y se filtró, produciendo los productos como las sales de clorhidrato.

760

Condiciones analíticas:

EJEMPLOS 76-90:

Columna	X-Terra MS C18 5 um, 50 x 4.6 mm
Fase móvil	A : H2O + 0.1% de TFA; B: CH3CN + 0.1% de TFA
Gradiente	10% de (B) por 1 minuto; de 10% (B) a 90% (B) en 12 minutos; 90% (B) por 3 minutos
Velocidad de flujo	1 mL/minuto
Intervalo de longitud de onda UV	200-400 nm
Intervalo de masa	100-900 amu
Ionización	ES+

EJEMPLO 91

Columna	X-Terra MS C18 5 um, 50 x 4.6 mm
Fase móvil	Fase móvil A: H2O + 0.2% de HCOOH; B: CH3CN + 0.2% de HCOOH
Gradiente	10% de (B) por 1 minuto; de 10% (B) a 95% (B) en 12 minutos; 95% (B) por 3 minutos
Velocidad de flujo	1 mL/minuto
Intervalo de longitud de onda UV	210-400 nm
Intervalo de masa	100-900 amu
Ionización	ES+

381

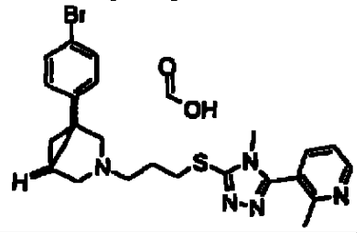
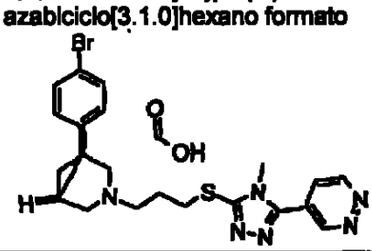
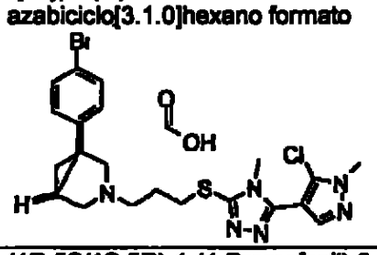
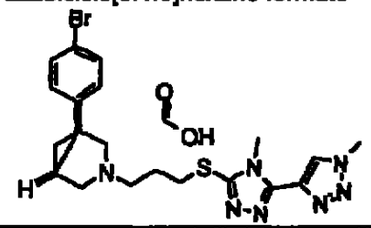
EJEMPL 93

Columna analítica	ZORBAX SB C18, 50 mm, 4.6 mmi. d.; 1.8 um
Fase móvil	Amm. Acet., 5 mM/Acetonitrilo+0.1% de ácido fórmico
Gradiente	97/3 > 36/64 v/v en 3.5 minutos > 0/100 v/v en 3.5 minutos
Velocidad de flujo	2 mL/minuto
Detección	DAD, 210-350 nm
EM	ES+
Tiempo de retención	2.42 minutos
[M+H]+	484/486 (patrón 1 Br)
Ensayo	98.17% a/a (por DAD)

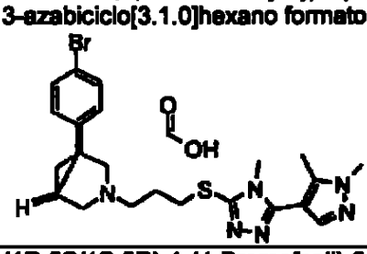
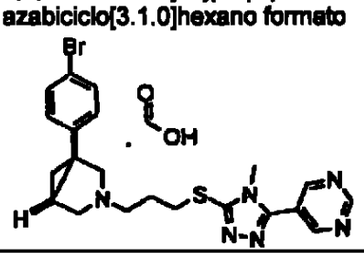
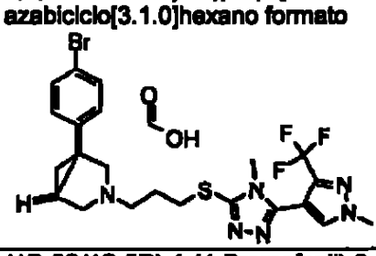
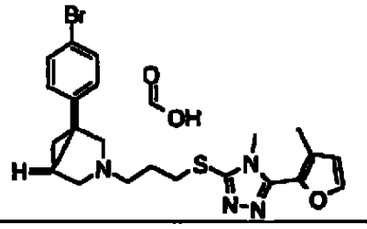
EJEMPLO 94

Columna analítica	ZORBAX SB C18, 50 mm, 4.6 mm i.d.; 1.8 um
Fase móvil	Amm. Acet., 5 mM/Acetonitrilo+0.1% de ácido fórmico
Gradiente	97/3 > 36/64 v/v en 3.5 minutos > 0/100 v/v en 3.5 minutos
Velocidad de flujo	2 mL/minuto
Detección	DAD, 210-350 nm
EM	ES+
Tiempo de retención	3.02 minutos
[M+H]+	552/554 (patrón 1 Br)
Ensayo	99.51% a/a (por DAD)

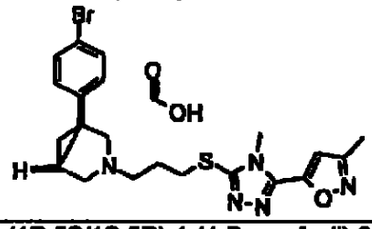
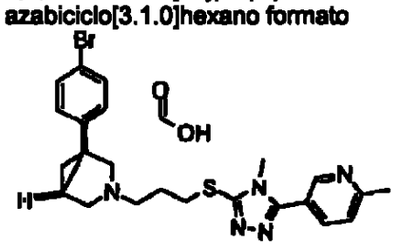
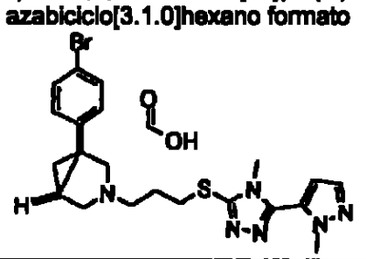
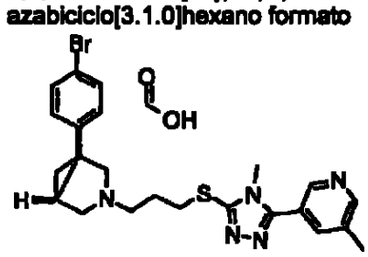
382

Ejemplo	Nombre y estructura	R (min)	Datos analíticos
76	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-([4-metil-5-(2-metil-3-piridinil) 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanoformato 	5.95	RMN (1H, DMSO): δ 8.6 (d, 1H), 8. 2 (s, HCOOH), 7. 9 (d, 1H), 7. 5 (d, 2H), 7. 4 (dd, 1H), 7. 1 (d, 2H), 3, 4 (s, 3H), 3. 4 (m, 1H + agua), 3. 25 (t, 2H), 3. 05 (d, 1H), 2. 6 (m, 1H), 2. 5 (m, 2H + DMSO), 2. 4 (m, 1H), 2. 4 (s, 3H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 4 (m, 1H), 0. 8 (m, 1H). EM (m/z): 484, 486 [MH]+.
77	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	6.42	RMN (1H, DMSO): 9. 6 (d, 1H), 8. 2 (s, HCOOH), 9, 4 (dd, 1H), 8. 1 td, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 3. 75 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H), 2. 25 (t, 2H), 3.05 (d, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (d, 1H + DMSO), 2. 4 (m, 1H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 4 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 471, 473 [MH]+.
78	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	6.94	RMN (H, DMSO): δ 8. 2 (s, HCOOH), 8. 0 (s, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 3. 9 (s, 3H), 3. 55 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H + agua), 3. 2 (t, 2H), 3. 0 (m, lH), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 2. 85 (m, 2H), 2. 8 (m, 1H), 1. 4 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 507, 509 [MH]+.
79	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	6.64	RMN (1H, DMSO): δ 8. 7 (s, 1H), 8. 2 (s, HCOOH), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 4. 2 (s, 3H), 3. 85 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H), 3. 2 (t, 2H), 3. 05 (m, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2. 45 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 2. 9 (m, 2H), 2. 8 (m, 1H), 1. 35 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 474, 476 [MH]+.

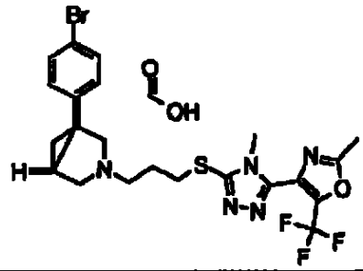
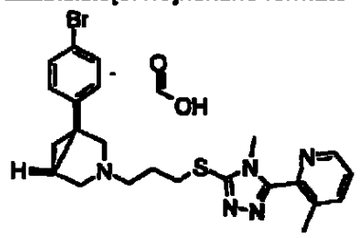
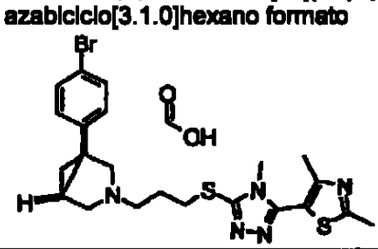
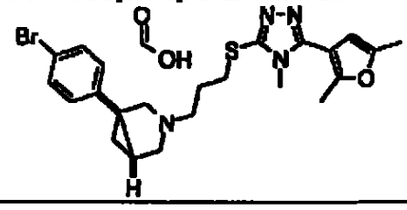
383

80	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	6.62	RMN (^{1}H, DMSO): δ 8. 2 (s, HCOOH), 7. 8 (s, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 3. 85 (s, 3H), 3. 6 (s,3 H), 33 (m, 1H + DMSO), 3.2 (t, 2H), 3. 0 (d, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (m, 1H), 2. 4 (s, 3H), 2. 4 (m, 1H), 1. 85 (m, 3H), 1. 4 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 487, 489 [MH]+.
81	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	6.39	RMN (1H, DMSO): δ 9.4 (d, 1H), 9.2 (d, 2H), 8.2 (s, HCOOH), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 3. 7 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H + DMSO), 3. 2 (t, 2H), 3. 1 (m, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 1. 9 (t, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). EM (m/z): 471, 473 [MH]+.
82	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il} tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	7.67	RMN (1H, DMSO): δ 8. 4 (s, 1H), 8. 2 (s, HCOOH), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 4. 05 (s, 3H), 3. 45 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H + agua), 3. 2 (t, 2H), 3. 0 (m, 1H), 2. 6 (m, 2H), 2. 45 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 2. 85 (m, 3H), 1. 4 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 541, 543 [MH]+.
83	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	7.82	RMN (H, DMSO): δ 8. 2 (s, HCOOH), 7. 85 (d, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 6. 6 (d, 1h), 3. 7 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H + agua), 3. 2 (t, 2H), 3. 1 (m, 1H), 2. 6 (m, 2H), 2. 5 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 2. 3 (s, 3H), 1. 9 (m, 3H), 1. 4 (m, 1H), 0. 8 (m 1H). EM (m/z): 473, 475 [MH]+.

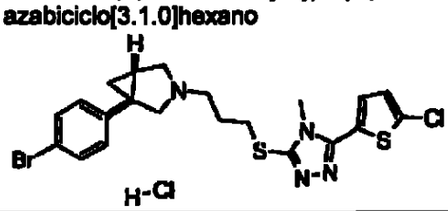
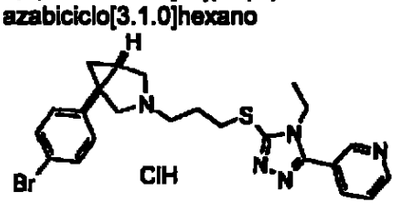
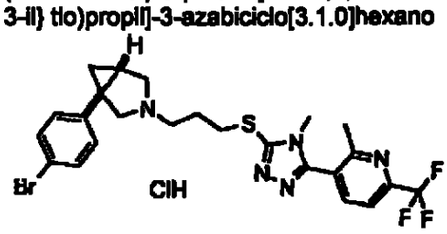
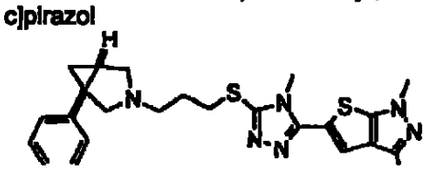
384

84	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolyi)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	7.22	RMN (1H, DMSO): δ 8. 2 (s, HCOOH), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 7. 0 (s, 1H), 3. 8 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H + agua), 3.2 (t, 2H), 3.0 (m, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 2. 4 (s, 3H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 35 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 474, 476 [MH]+.
85	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	5.94	RMN (1H, DMSO): δ 8. 8 (d, 1H), 8. 2 (s, HCOOH), 8. 0 (dd, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 45 (d, 1H), 7. 1 (d, 2H), 3. 6 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H + agua), 3. 2 (t, 2H), 3. 05 (m, 1H), 2. 6 (m, 2H), 2. 6 (s, 3H), 2. 5 (m, 1H + DMSO), 2. 4 (m, 1H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 4 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 484, 484 [MH].
86	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	6.87	RMN (1H, DMSO): δ 8. 2 (s, HCOOH), 7. 6 (d, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 6. 8 (d, 2H), 4. 0 (s, 3H), 3. 6 (s, 3H) 3. 3 (m, 1H + agua), 3, 2 (t, 2H), 3. 1 (m, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (m, 1H + DMSO), 2. 4 (m, 1H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 4 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 473, 475 [MH]+.
87	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	6.09	RMN (H, DMSO): δ 8.75 (dd, 1H), 8. 6 (dd, 1H), 8. 2 (s, HCOOH), 8. 0 (dd, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 3. 6 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H + agua), 3. 2 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 2. 4 (s, 3H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 4 (m, 1H), 0.75 (m, 1H). EM (m/z): 484, 486 [MH]+.

385

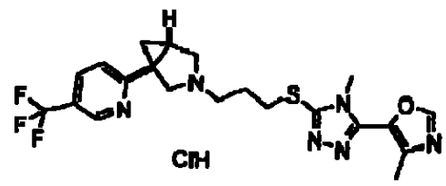
88	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-{3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4il]-4H-1,2,4-triazol-3-il} tio)propil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	8.12	RMN (1H, DMSO): δ 8. 2 (s, HCOOH), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (t, 2H), 3. 05 (m, 1H), 2. 65 (t, 3H), 2. 5 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 542, 544 [MH]+.
89	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	7.17	RMN (1H, DMSO): δ 9. 6 (dd, 1H), 8. 2 (s, HCOOH), 7. 9 (dd, 1H), 7. 45 (dd, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 3. 6 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H), 3. 2 (t, 2H), 3. 05 (m, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (m, 1H0, 2. 5 (s, 3H), 2. 4, m, 1H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 4 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 484, 486 [MN]+.
90	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2, 4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	6.96	RMN (1H, DMSO): δ.8.2 (s, HCOOH), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 3. 5 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H + agua), 3. 2 (t, 2H), 3. 0 (m, 1H), 2. 75 (s, 3H), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (m, 1H), 2. 4 (m, 1H), 2. 3 (s, 3H), 1. 9 (m, 2H), 1. 8 (m, 1H), 1. 35 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 504, 506 [MH]+.
91	(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2, 5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano formato 	8.33	RMN (H, DMSO): δ 8. 2 (s, HCOOH), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 6. 4 (s, 1H), 3. 5 (s, 3H), 3. 3 (m, 1H), 3. 2 (t, 2H), 3. 1 (m, 1H), 2. 6 (t, 2H), 2. 5 (m, 1H), 2. 4 (m, H), 2. 4 (s, 3H), 2. 3 (s, 3H), 1. 85 (m, 3H), 1. 3 (m, 1H), 0. 75 (m, 1H). EM (m/z): 487, 489 [MH]+.

386

92	Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{-[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	n.d.	RMN (1H, CD30D): δ 7.54 (m, 3H9, 7.29 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3. 88 (dd, 1H), 3. 82 (s, 3H), 3. 65 (m, 2H), 3. 50 (t, 2H), 3. 40 (t, 2H), 2. 3 (m, 3H), 1. 50-1. 3 (2t, 2H).
93	Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	2.42	RMN (1H, DMSO): δ 10. 45 (bs, HCl), 8. 85 (dd, 1H), 8. 75 (dd, 1H), 8. 1 (dt, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7. 45 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H), 4. 0 (m, 2H), 3. 6 (m, 2H + agua), 3. 35 (m, 4H), 2. 5 (m, 2H + DMSO), 2. 2 (m, 3H), 1. 6 (m, 1H), 1. 2 (t, 3H), 1. 1 (m, 1H). EM (m/z): 484, 486 [MH]+.
94	Clorhidrato de (1R,5S/1S,SR)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	3.02	RMN (1H, DMSO): δ 10. 45 (bs, HCl), 8. 2 (d, 1H), 7. 9 (d, 1H), 7. 55 (d, 2H), 7. 25 (d, 2H), 4. 05 (m, 1H), 3. 7 (m, 1H), 3. 5 (m, 1H 94 1 3. 02 + agua), 3. 4 (s, 3H), 3. 3 (m, 4H), 2. 5 (s, 3H + DMSO), 2. 2 (m, 3H), 1. 6 (m, 1H), 1. 2 (m, 1H), 1. 1 (m, 1H). EM (m/z): 552, 554 [MH]+.
95	Clorhidrato de 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-trifluorometil)-1H-tieno [2, 3-c]pirazol 		RMN (1H, DMSO): 10. 6 (amplio s, 1H, HCl), 7. 65 (s, 1H), 7. 5 (d, (2H), 7. 25 (d, 2H), 4. 1 (s, 3H), 4. 0 (m, 1H), 3. 8 (s, 3H + agua), 3. 7 (m, 1H), 3. 5 (m, 2H), 3. 25 (m, 4H), 2. 2 (m, 3H), 1. 65 (m, 1H), 1. 1 (m, 1H) EM (m/z): 597. 599.

EJEMPL 96

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



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

RMN (base libre correspondiente, ^1H, CD_3OD): δ 8.71 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 3.13 (d, 1H), 2.8 (d, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.48 (dd, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.26 (dd, 1H). EM (m/z): 465 [MH]+.

El ejemplo 96 se separó para producir los enantiómeros separados mediante CLAR semipreparativa utilizando una columna quiral Chirapak AD-H 5 um, 250 x 4.6 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol + 0.1% de isopropilamina, gradiente isocrático 30% de B v/v, velocidad de flujo 6 mL/minuto, detección UV a 270 nm. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una columna quiral Chirapak AD-H 5 um, 250 x 4.6 mm, eluyente A: n-hexano; B: etanol, gradiente isocrático 30% de B v/v, velocidad de flujo 0.8 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm.

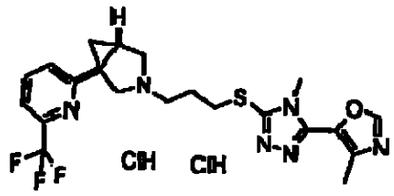
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 18 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (70 mg). Rt. = 19.09 minutos. Pureza 100% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 18 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (70 mg). Rt. = 21.6 minutos. Pureza 99% a/a mediante UV.

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

EJEMPLO 97

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



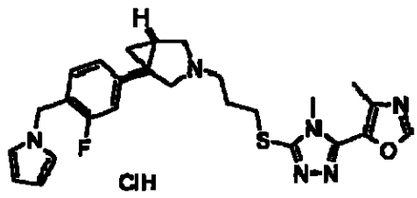
3-(fenilmetil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (0.19 milimoles) se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 mL) y se añadió 1-cloroetilcloridocarbonato (0.21 milimoles). Después de dos ciclos de microondas (5 minutos a 120°C y 10 minutos a 140°C) el solvente se removió a presión reducida. Se añadió metanol (2 mL) y la solución se sometió a un ciclo adicional de microondas (10 minutos, 120°C). El solvente se removió a presión reducida para producir 47 mg del intermediario el cual se

utilizó sin purificación adicional y se trató en analogía al método descrito en el ejemplo 1 para producir el compuesto del título (5 mg, 5%) como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco .

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (dd, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.65 (dd, 1H). EM (m/z): 465 [MH]+.

EJEMPLO 98

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



El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (5.4 mg, rendimiento = 19%), a partir de 1-[3-fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 57).

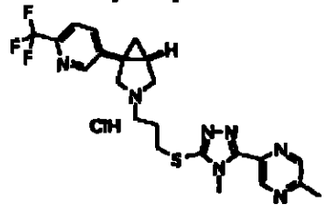
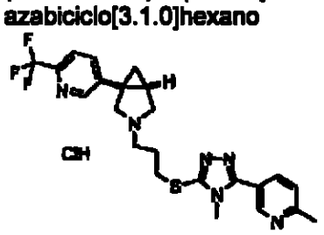
RMN (como una sal de formato) (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.9 (s, 1H), 6.8 (m, 4H), 6.65 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.4 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.2 (d, 1H), 2,75 (t, 2H), 2.6 (d, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.0 (m,

390

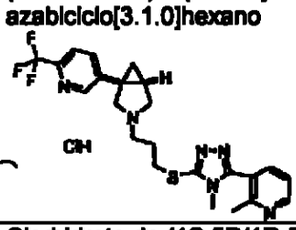
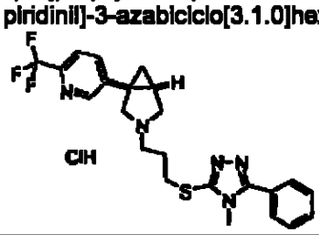
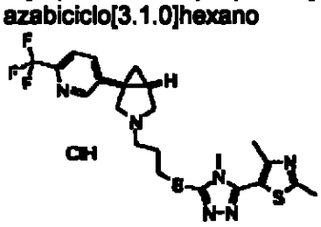
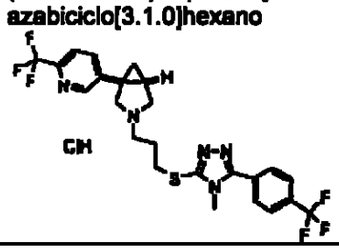
2H), 1.7 (m, 1H), 1.45 (t, 1H), 0.8 (m, 1H); protón ácido no observado. EM (sal de clorhidrato) (m/z): 475 [MH]+.

EJEMPLOS 99-104

Los ejemplos 99-104 se prepararon como sólidos ligeramente higroscópicos de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-cloropropil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (40 mg) en analogía con el método descrito para los ejemplos 53-58.

Ejemplo	Nombre y estructura	R (min)	Datos analíticos
99	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	5.82	EM (m/z): 477 [MH]+.
100	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	5.05	RMN (1H, DMSO): δ 9.11 (d, 1H), 8. 76 (dd, 1H), 8. 73 (bs, 1H), 8. 08 (d, 1H), 8. 01 (bdd, 1H), 7. 83 (d, 1H), 4. 25 (d, 1H), 3. 95 (d, 1H), 3. 81 (s, 3H), 3. 79 (d, 1H), 3. 71 (dd, 1H), 3. 54 (t, 2H), 3. 45 (t, 2H), 2. 89 (s, 3H), 2. 46 (m, 1H), 2. 33 (m, 2H), 1. 69 (dd, 1H), 1. 47 (t, 1H). Protón ácido no observado. EM (m/z): 476 [MH]+.

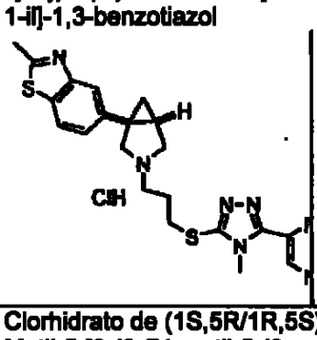
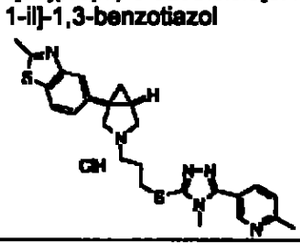
391

101	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	4.82	EM (m/z): 476 [MH]+
102	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-{3-[(4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-1-16-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	6.27	EM (m/z): 461 [MH]+
103	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	5.40	EM (m/z): 496 [MH]+.
104	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-3-[3-({4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} tio)propil]-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano 	7.36	EM (m/z): 528 [MH]+.

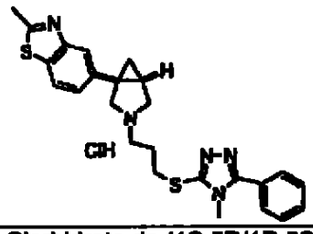
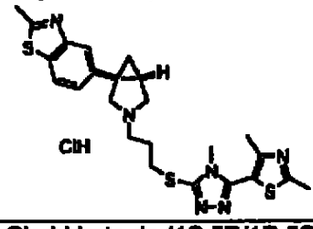
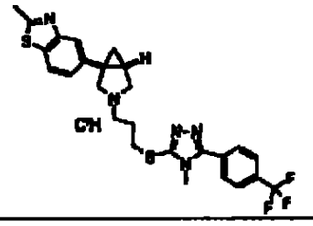
392

EJEMPLOS 105-109

Los ejemplos 105-109 se prepararon como sólidos ligeramente higroscópicos de color blanco a partir de 5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-cloropropil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzo-tiazol (40 mg) en analogía a los métodos descritos en los ejemplos 53-58.

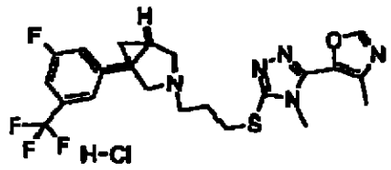
Ejemplo	Nombre y estructura	R (min)	Datos analíticos
105	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-[[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol 	5.83	EM (m/z): 478 [MH]+.
106	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-[[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol 	5.04	EM (m/z): 477 [MH]+.

393

107	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-(3-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol 	6.28	EM (m/z): 462 [MH]+
108	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol 	5.35	EM (m/z): 497 [MH]+
109	Clorhidrato de (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-benzotiazol 	7.43	RMN (1H, DMSO): 8 7. 98-8. 03 (m, 4H), 1,3- 7. 97 (d, 1H), 7. 89 (s, 1H), 7. 45 (d, 1H), 4. 2 109 7. 43 (d, 1H), 3. 91 (d, 1H), 3. 78 (s, 3H), 3. 73 (d, 2H), 3. 49 (m, 4H), 2. 88 (s, 3H), 2. 36 (m, + 3H), 1. 6 (t, 1H), 1. 37 (t, 1H). EM (m/z): 530 [MH]+.

EJEMPLO 110

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



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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.47 (bd, 1H), 7.41 (bd, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (m, 1H). EM (m/z): 482 [MH]+.

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralcel AD-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 9% (etanol+ 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 188.1 atmósferas, T 36°C, detección UV a 220 nm, Asa 2 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contenía 10%

395

(etanol+ 0.1% de isopropiilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T35°C, detección UV a 220 nm.

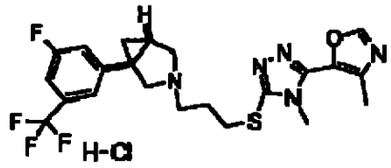
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 19.4 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (100 mg). Rt. = 12.6 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 18.3 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (100 mg). Rt. = 14.7 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

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

EJEMPLO 110

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



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

396

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.47 (bd, 1H), 7.41 (bd, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (m, 1H). EM (m/z): 481 [MH]+.

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralcel AD-H, 25 x 2.1 cm, eluyente CO_2 que contiene 9% (etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 22 mL/minuto, P 188.1 atmósferas, T 36°C, detección UV a 220 nm, Asa 2 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 0.46 cm, eluyente CO_2 que contiene 10% (etanol + 0.1% de isopropilamina), velocidad de flujo 2.5 mL/minuto, P 176.4 atmósferas, T35°C, detección UV a 220 nm.

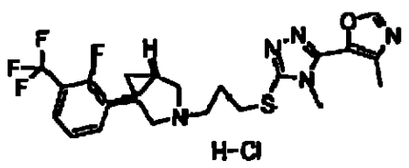
El enantiómero 1 se recuperó en rendimiento de 19.4 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (100 mg). Rt. = 12.6 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 18.3 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (100 mg). Rt. = 14.7 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

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

EJEMPLO 111

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



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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.46 (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.34 (m, 1H). EM (m/z): 481 [MH]+.

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson)

utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, eluyente n-hexano/etanol 88/12 (isocrático), velocidad de flujo 1 mL/minuto, P 196-392 atmósferas, T 36°C, detección UV a 200-400 nm, Asa 2 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, eluyente n-hexano/etanol 88/12 (isocrático), velocidad de flujo 1 mL/minuto, P 196-392 atmóferas, T 36°C, detección UV a 200-400 nm.

El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 37 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (98 mg). Rt. = 20.4 minutos. Pureza 98.5% a/a mediante UV

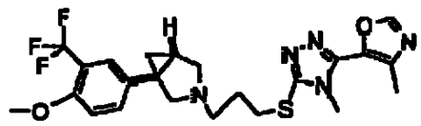
El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 35 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (98 mg). Rt. = 23.0 minutos. Pureza 99.5% a/a mediante UV

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

EJEMPLO 112

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano

999



H-Cl

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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.17 (d, 1H) 3.9 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.43 (t, 1H), 1.24 (m, 1H). EM (m/z): 494 [MH]+.

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano se separó para producir los enantiómeros separados mediante cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, eluyente n-hexano/etanol+ 0.1% de isopropilamina 70/30 (isocrático), velocidad de flujo 6 mL/minuto, detección UV a 270 nm, Asa 2 mL. Los tiempos de retención proporcionados se obtuvieron utilizando una cromatografía semipreparativa en fluido supercrítico (Gilson) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H, 250

x 4.6 mm, eluyente n-hexano/etanol 70/30 (isocrático), velocidad de flujo 0.8 mL/minuto, detección UV a 200-400 nm.

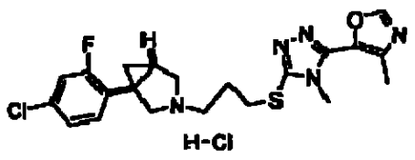
El enantiómero 1 se recuperó con rendimiento de 18.3 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (100 mg). Rt. = 15.5 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

El enantiómero 2 se recuperó con rendimiento de 22.2 mg como un sólido de color blanco, sal de clorhidrato a partir del racemato (100 mg). Rt. = 17.5 minutos. Pureza > 99% a/a mediante UV

El enantiómero 2 mostró una fpKi (D3) > 2 unidades log mayores que el enantiómero 1.

EJEMPLO 113

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



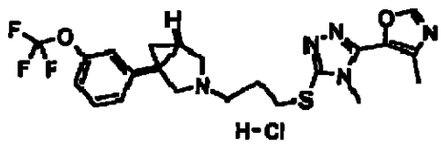
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 112 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-cloro-2-fluorofenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (130 mg).

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.1 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.4-3.2 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.4 (t, 1H), 1.18 (t, 1H).

EM (m/z): 448 [MH]+.

EJEMPLO 114

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



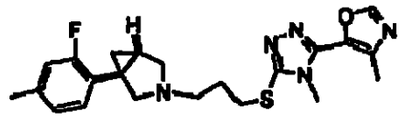
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 1 con rendimiento de 160 mg como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco a partir de 1-{3-[(trifluorometil) oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (150 mg).

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.69 (d, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.3 (m, 3H), 1.57 (dd, 1H), 1.36 (t, 1H). EM (m/z): 480 [MH]+.

EJEMPLO 115

402

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(2-flu ro-4-metilfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



H-Cl

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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.39 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.01 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.45 (t, 1H), 1.21 (t, 1H). EM (m/z): 428 [MH]+.

EJEMPLO 116

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



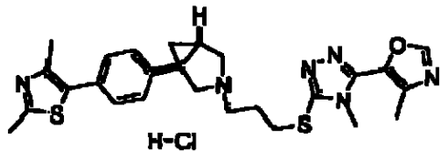
H-Cl

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

RMN (^{1}H, CD_3OD): δ 8.4 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 3.6-3.3 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.2 (m, 1H). EM (m/z): 460 [MH]+.

EJEMPLO 117

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



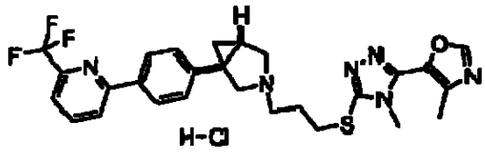
Una mezcla de (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(2, 4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (70 mg), 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (85 mg), carbonato de potasio (43 mg), Na_2CO_3 y yoduro de sodio (45 mg) en DMF anhidro (0.6 mL) se calentó a 60°C por 24 horas. Después de la eliminación del solvente al vacío el residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano a 10% MeOH en diclorometano) para producir 65 mg de la base libre del compuesto del título. A una solución de este material en diclorometano (1 mL) se le añadió HCl (1 M en Et_2O, 0.13 mL), el solvente se evaporó bajo vacío y el material así obtenido se trituró con Et_2O para producir 69 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco (rendimiento del 50%).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.39 (bs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3. 68 (s, 3H), 3.60 (t, 1H), 3.51 (bm, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.15 (m, 1H); EM (m/z): 507.2 [MH].

EJEMPLO 118

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiopropil)-1-4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

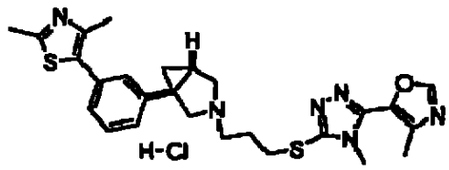


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 117 (utilizando (1R,5S/1S,5R)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano) con rendimiento de 55% como un sólido de color blanco .

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.44 (bs, 1H), 8. 56 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 4. 08 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (t, 1H), 3.53 (bm, 1H), 3.28 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.17 (m, 1H); EM (m/z): 541.2 [MH]+.

EJEMPLO 119

Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



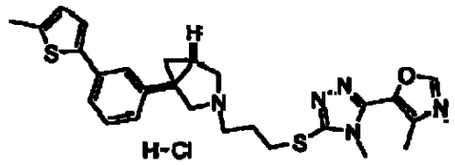
El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 117 (utilizando (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]- hexano) con rendimiento de 53% como un sólido de color blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.53 (b, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 4.07 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (t, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.68 (t, 1H), 1.16 (t, 1H); EM (m/z): 507.1 [MH]+.

EJEMPLO 120

1006

Cl rhidrato de (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

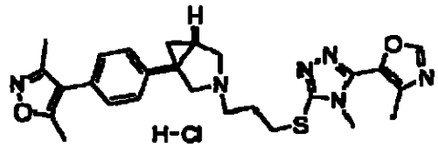


El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 117 (utilizando (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano) con rendimiento de 51% como un sólido de color blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 10.44 (b, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.18 (dt, 1H), 6.84 (t, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (t, 1H), 3.54 (tm, 1H), 3.28 (t, 4H), 2. 48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.19 (t, 2H), 1.65 (t, 1H), 1.16 (t, 1H); EM (m/z): 472.0 [MH]+.

EJEMPLO 121

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3, 5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil- 5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano



El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito en el ejemplo 117 (utilizando (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3, 5-dimetil-4-

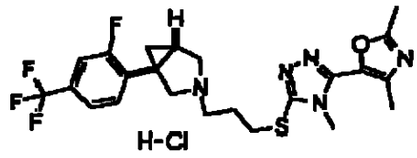
1107

isoxazolil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano), con rendimiento de 55% como un sólido de color blanco .

EM (m/z): 491.2 [MH]+.

EJEMPLO 122

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



Una mezcla de (1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (preparación 18, 60 mg), 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (preparación 78, 78 mg), 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-fosforina sobre poliestireno (2.2 milimoles/g, 140 mg) y una cantidad catalítica de NaI en acetonitrilo seco (3 ml) se calentó a 70°C por 4 horas, y luego toda la noche a 55°C. La resina se removió mediante filtración y se lavó con acetonitrilo (2 x 3 ml). El solvente se removió bajo vacío, el sólido remanente se disolvió en DMF seco (0.5 ml), se añadió 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (preparación 78, 60 mg) seguido por carbonato de potasio (118 mg). La suspensión resultante se calentó a 60°C toda la noche. A temperatura ambiente se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (4 ml) y la suspensión se extrajo con DCM (2 x 6 ml). La solución

resultante se cargó sobre una columna SCX y se eluyó con MeOH seguido por MeOH/NH_3 0.25 M. El material resultante se purificó mediante CLAR preparativa y luego se convirtió hacia la sal de clorhidrato siguiendo el método descrito por el ejemplo 15 para producir el compuesto del título como un sólido ligeramente higroscópico de color blanco (37 mg, rendimiento del 27%).

RMN (^{1}H, DMSO): δ 10.38 (b,1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 3.98 (bd, 1H), 3.76 (bd, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (b, 1H), 3.44 (bt, 1H), 3.31 (b, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.63 (t, 1H), 1.13 (t, 1H). EM (m/z): 496 [MH]+.

Todas las publicaciones, incluidas pero no limitadas a las patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta especificación se incorporan en la presente invención como referencia como si cada publicación individual se indicara específicamente e individualmente para ser incorporada como referencia en la presente invención como se aprecia que fue establecido completamente.

Se debe entender que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos particulares anteriormente descritos en la presente invención.

La aplicación de esta descripción y reivindicaciones forman parte y se puede utilizar como una base para prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsecuente se pueden dirigir a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente invención. Estas pueden tomar la forma de un

2009

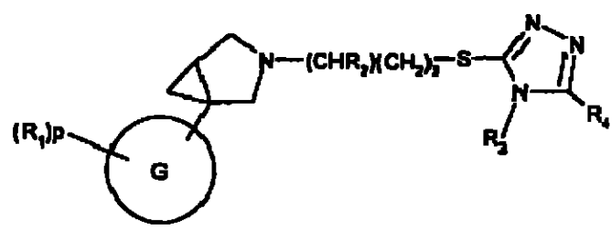
producto, composición, procedimiento, o uso de las reivindicaciones y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

1210

N VEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

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



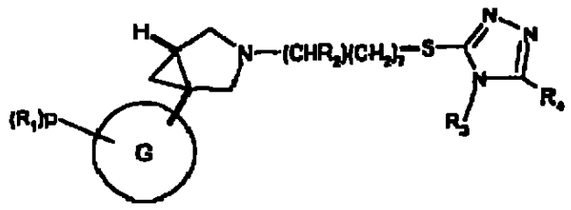
(I)

1.

en donde • G se selecciona a partir de un grupo que consiste de: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo; p es un entero que tiene un intervalo de 0 a 5; • R_1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; o corresponde a un grupo R_5; R_2 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4}; R_3 es alquilo de C_{1-4}; R_4 es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 u 11 miembros, cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; R_5 es una porción seleccionada a partir del grupo que consiste de: isoxazolilo, -CH_2-N-pirrolilo,1,1-dioxido-2-

isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula; y cuando R_1 corresponde a R_5, p es 1.

2.- Un compuesto de fórmula (I)', de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)'

en donde G, p, R_1, R_2, R_3, R_4, y R_5 se definieron como en la reivindicación 1.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es bromo, fluoro, trifluorometoxi, ciano, hidroxi, cloro, metoxi, ter-butilo, trifluorometilo; y R_5 es isoxazolilo, 2-pirrolidinonilo, $-CH_2$-N-pirrolilo, 1,1-dioxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 2-tiazolilo.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado además porque p es 1 ó 2.

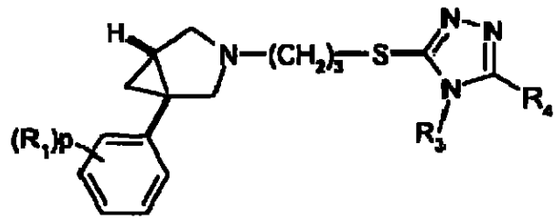
5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado además porque R_2 es hidrógeno.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado además porque R_4 es un fenilo

412

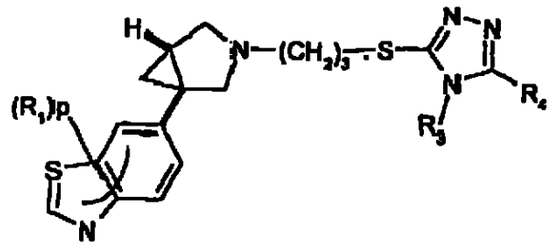
opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un piranilo opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido, un pirazolilo opcionalmente sustituido, un pirimidilo opcionalmente sustituido, un piridazinilo opcionalmente sustituido, un pirazinilo opcionalmente sustituido, un furanilo opcionalmente sustituido, un tienilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido.

7.- Un compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.



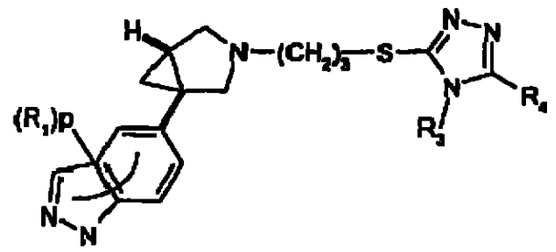
(IB)

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



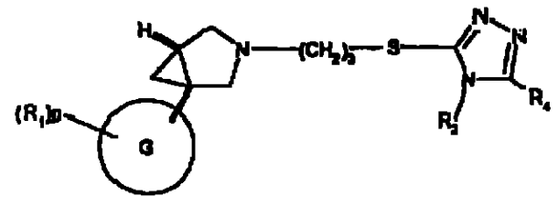
(IC)

9.- Un compuesto de fórmula (ID) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.



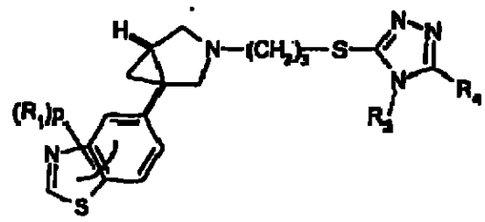
(ID)

10.- Un compuesto de fórmula (IE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es 2-piridilo o 3-piridilo y R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.



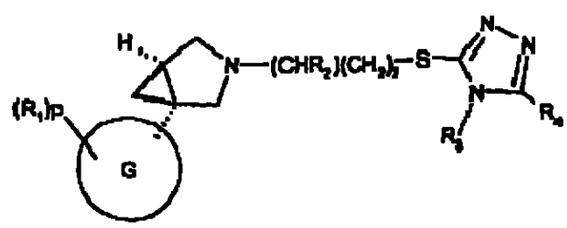
(IE)

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



(IF)

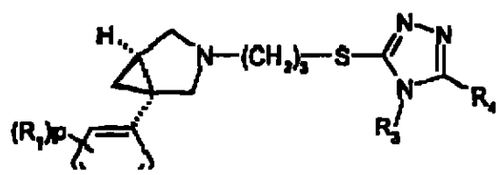
12.- Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(IA)

G se selecciona a partir de un grupo que consiste de: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo; p es un entero que tiene un intervalo de 0 a 5; R_1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; o corresponde a un grupo R_5; R_2 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4}; R_3 es alquilo de C_{1-4}; R_4 es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 u 11 miembros, cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; R_5 es una porción seleccionada a partir del grupo que consiste de: isoxazolilo, -CH_2-N-pirrolilo, 1,1-dioxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; y cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula; y cuando R_1, corresponde a R_5, p es 1.

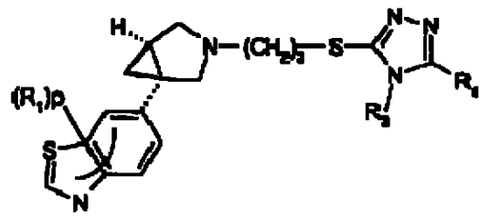
13.- Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (IB)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.



(IB)'

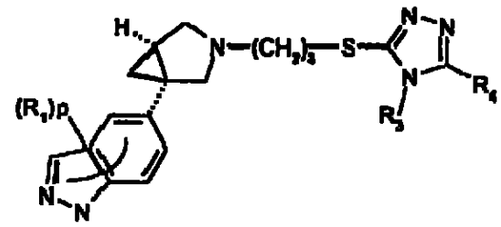
415

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



(IC)'

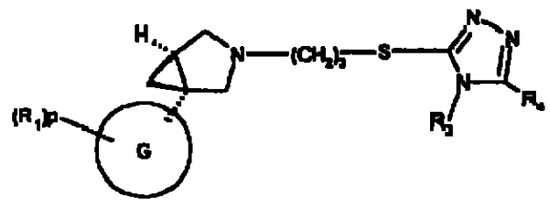
15.- Un isómero estereoespecífico enriquecido en la configuración (1S,5R) de fórmula (ID)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.



(ID)'

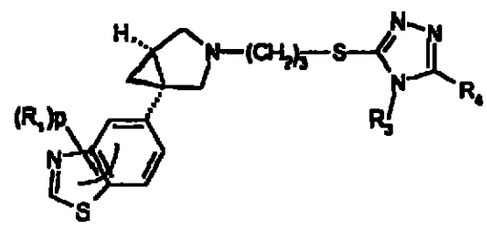
16.- Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) o en la configuración (1R, 5R) de fórmula (IE)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es 2-piridilo o 3-piridilo y

R_1, p, R_3 y R_4 son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.



(IE)'

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



(IF)'

18.- Un isómero estereoespecífico enriquecido en la configuración (1R,5S) seleccionado a partir del grupo que consiste de: 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2; 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-ter-Butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; (1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2; (1R,5S)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-

{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2; 1-[5-[(1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona, enantiómero 2; 2-Metil-5-[(1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19.- El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado además porque se selecciona a partir de un grupo que consiste de: 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina; 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2; 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina; 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina, enantiómero 2;. 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolinai 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-

418

metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina;. 5-[5-({3-[(1s,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2;.4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;.4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol; 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2; 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; 5-[5-({3-[(1R,5S)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; (1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2; (1R,5S)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2: 1-[5-[(1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona, enantiómero 2; 2-Metil-5-[(1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

419

19.- El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado además porque se selecciona a partir de a grupo que consiste de: 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}-tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina; 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Metoxifenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)- 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina; 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2; 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina; 2-Metil-5-[4-metil-5-({3-[(1S,5R)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]quinolina, enantiómero 2; 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina; 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina; 5-[5-({3-[(1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 2; 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo; 4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-

H20

triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol; (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-3,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{(4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(3,4-Diclorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(3, 4-Diclorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2; (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; _(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-

421

il]tio)propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 1-[5-[(1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona; 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona, enantiómero 1; (1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1; (1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-clorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1; (1S,5R/1R,5S)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(3-clorofenil)-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1; (1S,5R/1R,5S)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1; (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano;

(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4- triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}- propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 5-[5-({3-[(1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)- 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina; 5-[5-({3-[(1S,5R/1R,5S)-1-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina, enantiómero 1; (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1 (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2; (1R,5S/1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-

H23

1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, diaestereoisómero 1; (1S,5R)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, diaestereoisómero 2; (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2; 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona; 1-[4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona; (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propi)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-

H2H

il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 2-Metil-6-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina; 8-Fluoro-2-metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina; 2-Metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}quinolina; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-

azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-[[4-metil-5-(5-methy1-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluoro-metil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 1-{4-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona; 5-{5-[(3-{(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabiciclo-[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina; (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 1-(2-(Metiloxi)-5-{(1R,5S/1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il} fenil)etanona; 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-[[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona; 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona; 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona; 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil} etanona; 1-(2-hidroxi-5-{(1R,5S/1S,5R)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il} fenil)etanona; 1-{5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-

azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona; 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona; 1-{2-hidroxi-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil} etanona; 1-[5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona; 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona enantiómero 1; 2-Metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol; 2-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, enantiómero 1; 2-Metil-6-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol; 1-Metil-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol; 1-Metil-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1H-indazol, enantiómero 1; (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-

1429

azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-

1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{-[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)- 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol; 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1R,5R)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. <u>enantiómero 2</u>; 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1R,5R/1S,5S)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-

azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R/1R,5S)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R/1R,5S)-3-[3-({4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol; (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol; (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-(3-(3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol; (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazil-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol; (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol; (1R,5S/1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[3-Fluoro-5-(trifluorometil(fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 1; (1R,5S/1S,5R)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano, enantiómero 2;

(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(Metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3- oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-(2-Cloro-4-metilfenil)-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1R,5S/1S,5R)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

1231

20.- El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado además porque se selecciona a partir de un grupo que consiste de: 4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)- 3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenol; (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-fenil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-ter-butilfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3- oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 1-[4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2(metiloxi)fenil]etanona: 1-[4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanonal; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-

H32

3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexanol1-{4-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinone;5-{5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-3-azabiciclo [3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina; 1-(2-(Metiloxi)-5-{(1S,5R)-3-(3-[[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il} fenil) etanona; 1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanonal 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil} etanona;1-[5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona; 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil} etanona; 1-(2-hidroxi-5-{(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4- triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il} fenil) etanona;1-{5-[(IS,5R)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil} etanona;# 1-{2-hidroxi-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil} etanona; 1-{2-hidroxi-5-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]fenil} etanona; 2-Metil-6-[(1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-

H33

(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanil)-4H-1,2,4-triazol- 3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-

piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{-[5-(5-cloro-2-tienil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol- 3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-({4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; 5-[5-({3-[((1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol; 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1R,5R)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[3-Fluoro-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-Metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-

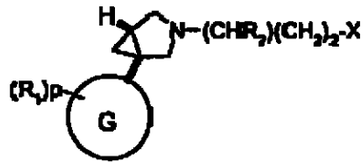
H35

(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-[3-({4-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol; (1S,5R)-2-Metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol; (1S,5R)-2-Metil-5-(3-{3-[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propil}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol; (1S,5R)-5-[3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]-2-metil-1,3-benzotiazol; (1S,5R/1R,5S)-2-Metil-5-{3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol; (1S,5R)-1-[4-(4-cloro-2-fluorofenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[3-(2-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{3-[(trifluorometil) oxi]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[3-cloro-4-(metiloxi)fenil]-3-(2-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[4-(2, 4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[3-(2, 4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-

1436

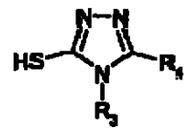
metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(5-metil-2-tienil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3- oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[3.1.0].

21.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, el procedimiento comprendiendo los pasos de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

en donde R_1, R_2, G y p son como se definieron en la reivindicación 1 y X es un grupo residual, con un compuesto de fórmula (V):



(V)

en donde R_3 y R_4 son como se definieron en la reivindicación 1.

22.- Un método para el tratamiento de una condición para la cual la modulación de los receptores de dopamina D_3 es benéfica, la cual comprende administrar a un mamífero (por ejemplo humano) que necesite de la misma una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

439

23.- El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque la condición es psicosis o una condición psicótica, o es abuso de sustancias.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque la condición es abuso de sustancias.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque la condición psicótica es esquizofrenia.

26.- El uso de un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero para el cual la modulación de los receptores de dopamina D_3 es benéfica.

27.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 26, en donde la condición es psicosis o una condición psicótica, o es abuso de sustancias.

28.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 27, en donde la condición es abuso de sustancias.

29.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 27, en donde la condición psicótica es esquizofrenia.

30.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en terapia.

31.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de una condición en un

1438

mamífero para el cual la modulación de los receptores de dopamina D_3 es benéfica.

32.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de psicosis o una condición psicótica, o para el tratamiento del abuso de sustancias.

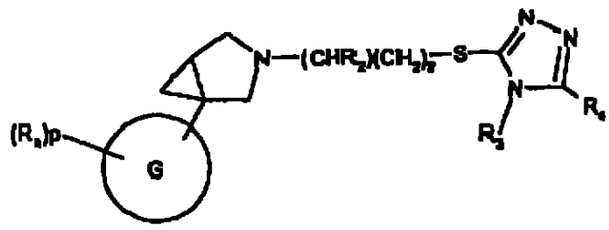
33.- Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

34.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

1439

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G se selecciona a partir de un grupo que consiste de: fenilo, piridilo, benzotiazolilo, indazolilo; p es un entero que tiene un intervalo de 0 a 5; R_1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; o corresponde a un grupo R_5; R_2 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4}; R_3 es alquilo de C_{1-4}; R_4 es hidrógeno, o un grupo fenilo, un grupo heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; R_5 es una porción seleccionada a partir del grupo que consiste de: isoxazolilo, -CH_2-N-pirrolilo, 1,1-dioxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, 2-pirrolidinonilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno, ciano, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, alcanoilo de C_{1-4}; y cuando R_1 es

2440

cloro y p es 1, dicho R_1 no está presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula; y cuando R_1 corresponde a R_5, p es 1; procedimientos para su preparación, intermediarios utilizados en estos procedimientos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, como moduladores de los receptores de dopamina D_3, por ejemplo para tratar la dependencia de fármacos o como agentes antipsicóticos.

MA

P06/1326F

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
MMV/PB60760		
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
PCT/EP2005/001940	21/02/2005	23/02/2004
Applicant		
GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box II).
3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).
4. With regard to the title,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   AZABICYCLO (3.1.0) HEXANE DERIVATIVES USEFUL AS MODULATORS OF DOPAMINE D3 RECEPTORS

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/12 A61K31/403 A61P25/00

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)
IPC 7 C07D A61K A61P

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/035622 A (PFIZER PRODUCTS INC; MCHARDY, STANTON, FURST; LIRAS, SPIROS; HECK, STE) 1 May 2003 (2003-05-01) claims 1-15; examples 1-9	1,26-34
A	WO 01/98267 A (PFIZER LIMITED; GIBSON, STEPHEN, PAUL; PFIZER INC; BANKS, BERNARD, JOS) 27 December 2001 (2001-12-27) abstract; claims 1-32	1,26-34
A	WO 00/42037 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; STARCK, DOROTHEA; TREIBER, HANS-JOERG; UNGER,) 20 July 2000 (2000-07-20) abstract; claims 1-11	1,26-34

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in 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 document but 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 May 2005	10/06/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001940

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 02/40471 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; HADLEY, MICHAEL, STEWART; LIGHTFOOT, ANDREW,) 23 May 2002 (2002-05-23) cited in the application abstract; claims 1-23	1.26-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/001940

Box 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. [X] Claims Nos.: 22-25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 22-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
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:

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 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

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/001940

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03035622 A	01-05-2003	BR	0213464 A	09-11-2004
		CA	2463264 A1	01-05-2003
		EP	1440059 A1	28-07-2004
		HR	20040288 A2	31-12-2004
		HU	0401884 A2	28-01-2005
		WO	03035622 A1	01-05-2003
		JP	2005511545 T	28-04-2005
		US	2003087898 A1	08-05-2003
WO 0198267 A	27-12-2001	AU	6259101 A	02-01-2002
		BG	107329 A	31-07-2003
		BR	0111867 A	01-07-2003
		CA	2412188 A1	27-12-2001
		CZ	20023967 A3	18-02-2004
		EA	5117 B1	28-10-2004
		EP	1292574 A1	19-03-2003
		HR	20020998 A2	29-02-2004
		HU	0301228 A2	28-08-2003
		WO	0198267 A1	27-12-2001
		JP	2004512263 T	22-04-2004
		MX	PA02012878 A	14-05-2003
		NO	20026168 A	18-02-2003
		PL	365956 A1	24-01-2005
		SK	17172002 A3	08-09-2004
		US	2003207876 A1	06-11-2003
		US	2002025948 A1	28-02-2002
		ZA	200210278 A	19-12-2003
WO 0042037 A	20-07-2000	AU	2289700 A	01-08-2000
		AU	773047 B2	13-05-2004
		AU	2436700 A	01-08-2000
		AU	772948 B2	13-05-2004
		AU	2541200 A	01-08-2000
		BG	105783 A	29-03-2002
		BG	105784 A	28-02-2002
		BR	0007500 A	23-10-2001
		BR	0007504 A	02-10-2001
		CA	2359942 A1	20-07-2000
		CA	2359948 A1	20-07-2000
		CA	2359952 A1	20-07-2000
		CN	1347414 A	01-05-2002
		CN	1345319 A ,C	17-04-2002
		CN	1345318 A	17-04-2002
		CZ	20012550 A3	13-02-2002
		CZ	20012551 A3	13-03-2002
		WO	0042038 A1	20-07-2000
		WO	0042037 A1	20-07-2000
		WO	0042036 A1	20-07-2000
		EP	1140907 A1	10-10-2001
		EP	1140908 A1	10-10-2001
		EP	1144405 A1	17-10-2001
		HR	20010590 A1	31-08-2003
		HU	0200522 A2	29-06-2002
		HU	0200709 A2	29-07-2002
		ID	29552 A	06-09-2001
		ID	29930 A	25-10-2001
		JP	2002534519 T	15-10-2002
		JP	2002534520 T	15-10-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/001940

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0042037 A		JP 2002534521 T	15-10-2002
		NO 20013443 A	12-07-2001
		NO 20013444 A	11-07-2001
		NZ 512830 A	29-08-2003
		NZ 512864 A	29-04-2003
		PL 349841 A1	23-09-2002
		PL 350246 A1	02-12-2002
		SK 9852001 A3	04-04-2002
		SK 9862001 A3	04-04-2002
		TR 200102025 T2	21-05-2002
		TR 200102026 T2	21-12-2001
		US 6579892 B1	17-06-2003
		US 6602867 B1	05-08-2003
		US 6583166 B1	24-06-2003
		ZA 200106584 A	12-08-2002
		ZA 200106585 A	12-08-2002
WO 0240471 A	23-05-2002	AU 2303402 A	27-05-2002
		BR 0115328 A	06-04-2004
		CA 2428844 A1	23-05-2002
		CN 1486309 A	31-03-2004
		CZ 20031311 A3	14-04-2004
		WO 0240471 A2	23-05-2002
		EP 1335915 A2	20-08-2003
		HU 0302264 A2	28-11-2003
		JP 2004513946 T	13-05-2004
		MX PA03004243 A	16-03-2004
		NO 20032161 A	11-07-2003
		NZ 525771 A	26-11-2004
		PL 362992 A1	15-11-2004
		US 2004171606 A1	02-09-2004
		ZA 200303627 A	10-05-2004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-013734 - -00000-0000
Fec: 2006-03-22 17:21:27 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTES II
Cla: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 446

447

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 22-03-06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia