

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-082834- -00007-0000

Fecha: 2010-06-03 16:21:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

Re: Expediente No. 06-082.834

Solicitud de Patente de Invención titulada:

**“DERIVADOS DE AZABICICLO(3.1.0)HEXANO UTILES COMO
MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D3.”**

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref. P2006/000154

RESPUESTA AL OFICIO No 568, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 14
DE FECHA 22 DE ENERO DE 2010
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado al momento de radicar esta solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 22 a 30;
- las Reivindicaciones 7 a 18 ahora dependen de la Reivindicación 1;
- se corrigen errores de traducción y de redacción en las Reivindicaciones 1 a 3 y 6.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador establece que algunas estructuras químicas en las páginas 229 y 235 del Capítulo Descriptivo están incompletas.

b- Con el ánimo de superar la anterior deficiencia, adjunto nuevas páginas 229 y 235, con las estructuras de los compuestos ejemplificados revisadas y completas.

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 30 a 33 no son patentables por reclamar usos.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 30 a 33 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, al igual que las Reivindicaciones 22 a 29.

4. a- El Examinador establece que la frase “dicho grupo se encuentra opcionalmente sustituido por”, en la Reivindicación 1, es confusa, puesto que no es claro el grupo al cual se refiere.

b- Respecto a la anterior objeción, se entiende que la misma se dirige particularmente a la definición del sustituyente R⁵, y por ello se ha reemplazado la expresión en mención por “cualquiera de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido por”, de tal forma que se entienda que cualquiera de los grupos mencionados en la definición de R⁵ pueden estar sustituido por halógeno, ciano, etc.

5. a- El Examinador señala que el término “además” en las Reivindicaciones 3 a 6 no es claro, porque no presenta antecedentes en el Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, dichas reivindicaciones no definen ninguna característica adicional de la materia reclamada en la Reivindicación 1.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que el término en mención ha sido reemplazado por la expresión “en donde”, que corresponde a la traducción correcta de “wherein”, que había sido traducido incorrectamente como “además”.

6. a- El Examinador indica que la Reivindicación 6 no es clara, porque emplea el término “opcionalmente sustituido”, pero no indica los grupos que pueden ser empleados como sustituyentes opcionales.

b- Con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se ha eliminado el termino “opcionalmente sustituido”, que se encontraba repetido varias veces en la Reivindicación 6, indicándose ahora únicamente los sustituyentes preferidos para R⁴.

7. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 7 a 18 deben depender de la Reivindicación 1.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 7 a 18 ahora dependen de la Reivindicación 1.

8. a- El Examinador argumenta que las reivindicaciones son demasiado amplias porque incluyen términos tales como heterociclo, heteroaromático de 5-6 miembros y biciclo de 8-11 miembros. Adicionalmente, el Examinador requiere que las reivindicaciones sean limitadas a la materia ilustrada en los ejemplos e indica los grupos químicos ilustrados en los compuestos ejemplificados (que demostraron actividad sobre los receptores de Dopamina) para los sustituyentes G, p, R¹; R⁵, R², R³, R⁴.

b- i) En primer lugar, y en cuanto a los términos objetados por el Examinador, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora define para cada uno el número de átomos que pueden contener los grupos sustituyentes, así como el número y tipo de heteroátomos que puedan estar presentes en ellos.

De otra parte, y agradeciendo el esfuerzo del Examinador en la identificación de algunos de los grupos químicos presentes en los compuestos ejemplificados, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto constituye una generalización razonable de la materia contenida en los ejemplos.

De cualquier forma, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que si bien la legislación en materia de patentes (Decisión 486) establece claramente en su artículo 28(e) que la solicitud debe incluir una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención (lo cual se realiza tradicionalmente mediante el uso de

491

ejemplos), esto no implica de ninguna manera que el alcance de la invención se limita a dicha ilustración de cómo se puede llevar a la práctica la invención (los ejemplos), pues una invención se limita por el concepto inventivo desarrollado y no por las posibles modalidades independientes en que éste se puede materializar. Exigir restringir el alcance de la invención exclusivamente a los ejemplos dejaría sin protección a compuestos de la invención estructural y funcionalmente relacionados, pero no incluidos en los ejemplos. Por ejemplo, el Examinador señala que R⁴ debiera limitarse a ciertos grupos heterocíclicos o heteroaromáticos de 5 y 6 miembros dentro de los que se lista el pirazol, pero se excluye el imidazol (que también es de 5 miembros y tiene igualmente dos átomos de nitrógeno), que simplemente no se consideró necesario ejemplificar ya que la generalización realizada es suficiente.

De hecho, el Examinador en conocimiento de la ley tiene claro que las objeciones realizadas por la administración en cualquiera de sus actos administrativos deben encontrarse completamente motivadas y que para exigir una restricción de la materia reivindicada, como lo pretende aquí, únicamente a los ejemplos, tendría que demostrar técnicamente que algunos de los compuestos comprendidos en la presente invención no estarían cubiertos por el mismo concepto inventivo.

9. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 074 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos tales requisitos, en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente.

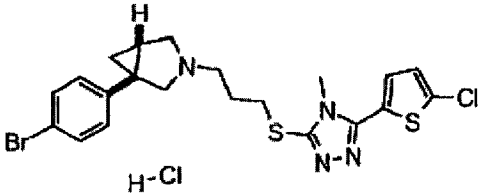
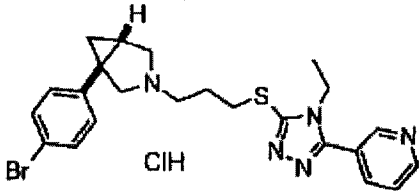
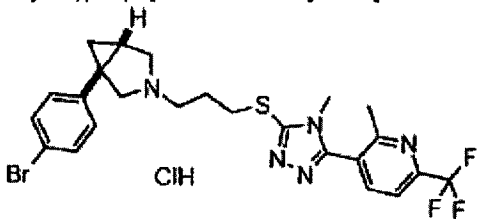
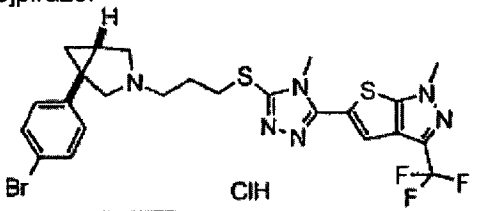
Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

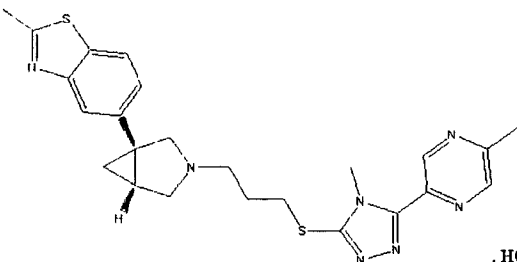
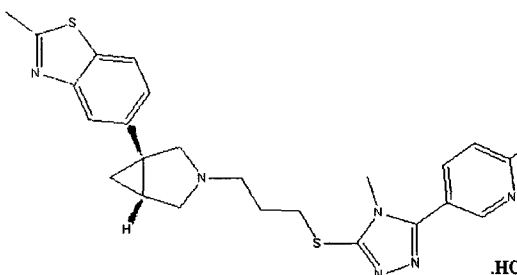
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Páginas 229 y 235 del Capítulo Descriptivo

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-azabicyclo[3.1.0]hexano  H-Cl	n.d.	RMN (1H, CD3OD): δ 7.54 (m, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.3 (m, 3H), 1.50-1.3 (2t, 2H).
93	Clorhidrato de (1R,5S/1S,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano  ClH	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-azabicyclo[3.1.0]hexano  ClH	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), 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-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-trifluorometil)-1H-tieno [2, 3-c]pirazol  ClH		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.

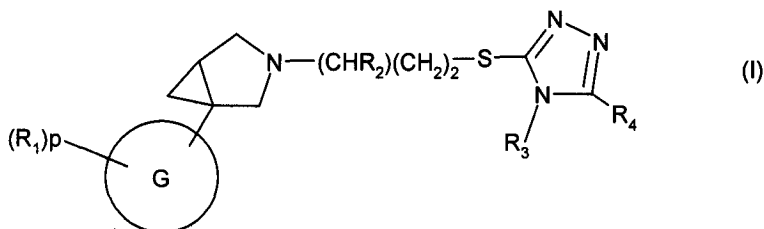
EJEMPLOS 105-109

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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol 	5.04	EM (m/z): 477 [MH] ⁺ .

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

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



en donde

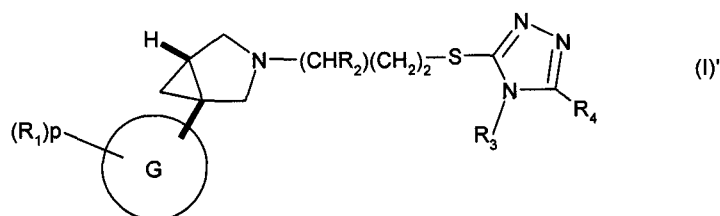
- G se selecciona de un grupo que consiste en fenil, piridilo, benzoisotiazolilo, indazolilo;
- p es un entero en el rango de 0 a 5;
- R₁ es seleccionado independientemente de un grupo que consiste de: halógeno, hidroxí, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanoiloo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;
- R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₃ es alquilo C₁₋₄;
- R₄ es hidrógeno, o un grupo
 - fenil,
 - un grupo heterocíclico que es monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros, en donde 1, 2, 3, 4 o 5 se reemplazan por un heteroátomo independientemente seleccionado de O, S y N, el cual está parcial o completamente saturado,
 - un grupo heteroaromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 4 o 4 heteroátomos seleccionado de O, S y N, o
 - un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de O, S y N,

donde cualquiera de los grupos anteriormente mencionados se encuentran opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoiloo C₁₋₄;

- R₅ es un grupo seleccionado del grupo que consiste de: isoxazoliñ, -CH₂-N-pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidiniñ, tieniñ, tiazoliñ, piridiñ, 2-pirrolidinoliñ, donde cualquiera de los grupos anteriormente mencionados se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄; y

cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no esta presente en la posición orto con respecto a el 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 acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde G , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 son como se definen en la Reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R_1 es bromo, fluoro, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, cloro, metoxi, tertbutilo, trifluorometilo; y R_5 es isoxazolil, 2-pirrolidinil, $-\text{CH}_2\text{-N-pirrolilo}$, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, 2-tienilo, 2-piridil, 2-tiazolilo.

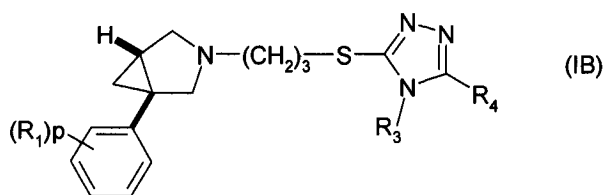
4. Un compuesto como se reclama en las Reivindicaciones 1 a 3, en donde p es 1 o 2.

5. Un compuesto como se reclama en las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R_2 es hidrógeno.

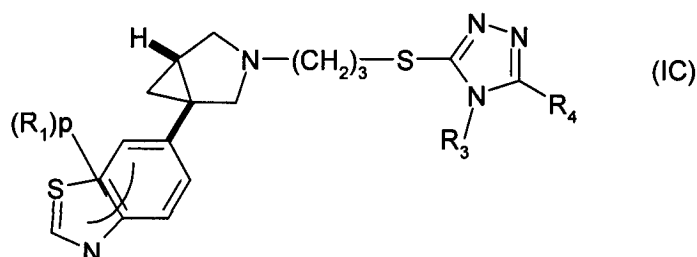
6. Un compuesto como se reclama en las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R_4 es fenil, quinolinil, piranil, piridinil, pirazoliol, pirimidil, piridazinil, pirazinil, furanil, tienilo, oxazolil, isoxazolil, tiazolilo, triazolil, donde cualquiera de dichos grupos se encuentra opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} .

7. Un compuesto de Fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R_1 , p , R_3 y R_4 son tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

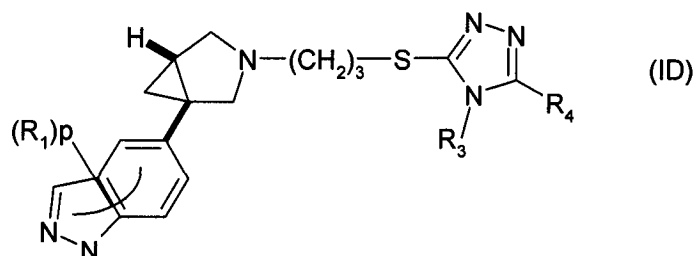
9



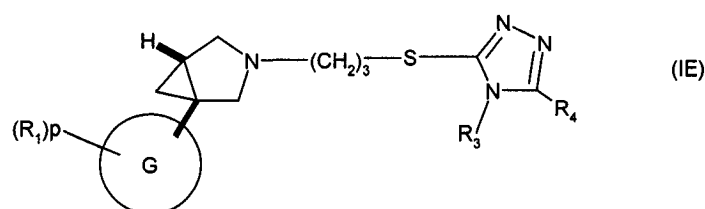
8. Un compuesto de Fórmula (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.



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 define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

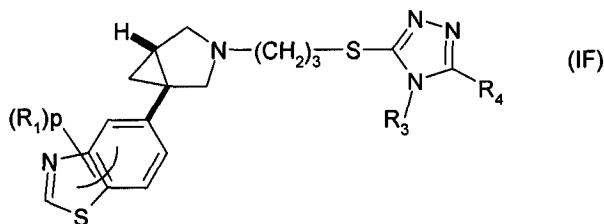


10. Un compuesto de Fórmula (IE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es 2-piridil o 3-piridil y R_1 , p , R_3 y R_4 son como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

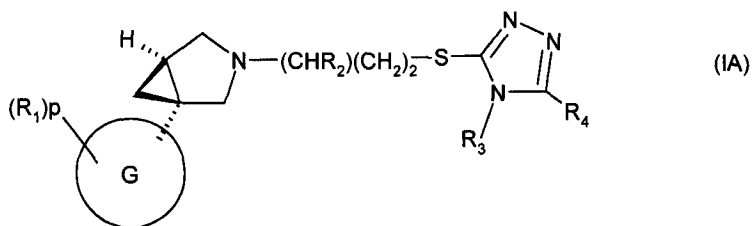


11. Un compuesto de Fórmula (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

10



12. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Reivindicación 1:



en donde

- G se selecciona de un grupo que consiste en fenil, piridilo, benzoisotiazolilo, indazolilo;
- p es un entero en el rango de 0 a 5;
- R₁ es seleccionado independientemente de un grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄; o corresponde a un grupo R₅;
- R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₃ es alquilo C₁₋₄;
- R₄ es hidrógeno, o un grupo
 - fenil,
 - un grupo heterocíclico que es monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros, en donde 1, 2, 3, 4 o 5 se reemplazan por un heteroátomo independientemente seleccionado de O, S y N, el cual está parcial o completamente saturado,
 - un grupo heteroaromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 4 o 4 heteroátomos seleccionado de O, S y N, o
 - un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de O, S y N,

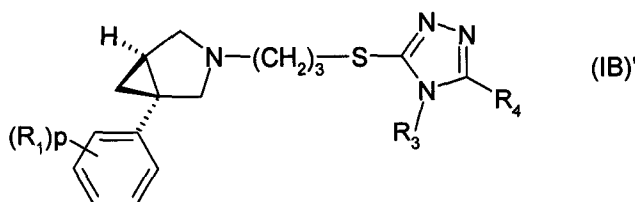
donde cualquiera de los grupos anteriormente mencionados se encuentran opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄;

- R_5 es un grupo seleccionado del grupo que consiste de: isoxazolil, $-\text{CH}_2\text{-N}$ -pirrolilo, 1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo, tienilo, tiazolilo, piridil, 2-pirrolidinolil, donde cualquiera de los grupos anteriormente mencionados se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcanoil C_{1-4} ; y

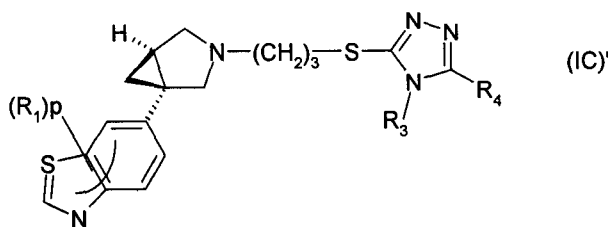
cuando R_1 es cloro y p es 1, dicho R_1 no esta presente en la posición orto con respecto al enlace de unión al resto de la molécula; y

cuando R_1 corresponde a R_5 , p es 1.

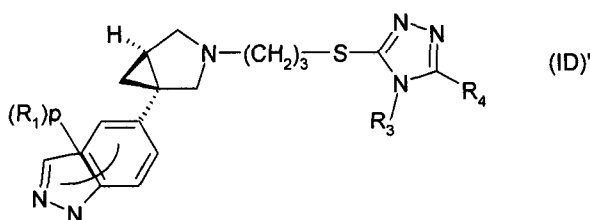
13. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de Fórmula (IB)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se define para cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.



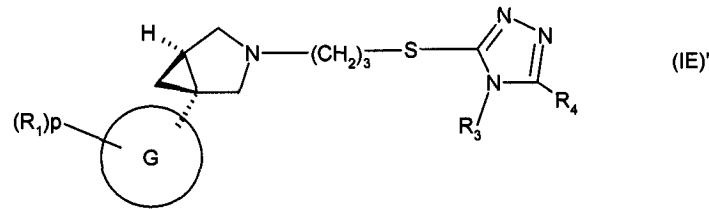
14. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de Fórmula (IC)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se define para cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.



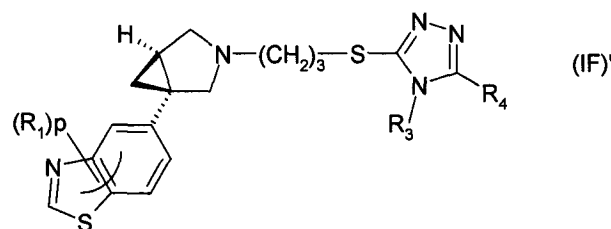
15. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de Fórmula (ID)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 , p , R_3 y R_4 son como se define para cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.



16. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R) de Fórmula (IE)' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es 2-piridil o 3-piridil y R_1 , p, R_3 y R_4 son como se define para cualquiera de las Reivindicaciones 1-6.



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 define para cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.



18. Un isómero estereoquímico enriquecido en la configuración (1S,5R), de acuerdo a la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

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

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

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

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

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

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 seleccionados de un grupo que consiste en:

- 5-[5-({3-[(1R,5S/1S,5R)-1-(4-metoxifenil)-3-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-tert-butilfenil)-3-azabiclo[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-tert-butilfenil)-3-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenol;
- (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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1R,5S/1S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (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-azabiclo[3.1.0]hexano;

14

- (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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1S,5R/1R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(4-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hexano;

- (1*S*,5*R*)-1-(3-Fluorofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(metiloxi)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano,
- (1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-(4-clorofenil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina ;
- 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-1-(4-clorofenil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina , Enantiómero 1;
- (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 1
- (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*/1*R*,5*S*)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-(3-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(1-metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(1-Metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano, Diastereoisomero 1;

503
16

- (1*S*,5*R*)-3-(1-metil-3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano, Diastereoisomero 2;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[4-[(1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-yl)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-pirimidiny)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- 2-Metil-6-{4-metil-5-[(3-{(1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}quinolina ;
- 8-fluoro-2-metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1*S*,5*R*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}quinolina ;

17

- 2-metil-5-{4-metil-5-[(3-{(1S,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hexano; (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona;
- 5-{5-[(3-{(1R,5S/1S,5R)-1-[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo)fenil]-3-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(metiloxi)-5-[(1R,5S/1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;

855
18

- 1-{2-hidroxi-5-[(1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-[5-[(1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
- 1-[5-[(*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}-propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona Enantiómero 1;
- 2-metil-5-[(1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- 2-metil-5-[(*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol, Enantiómero 1;
- 2-metil-6-[(1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- 1-metil-5-[(1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-1*H*-indazol;
- 1-metil-5-[(*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-1*H*-indazol, Enantiómero 1;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-yl)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-yl)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-yl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;

506
19

- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-yl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanyl)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-2-tienilo)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano.
- 5-[5-({3-[(1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol;
- 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*/*1S*,5*S*)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- 3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano, Enantiómero 2;
- 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*/*1S*,5*S*)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/*1S*,5*R*)-1-[3-fluoro-4-(1*H*-pyrrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*/*1R*,5*S*)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*/*1R*,5*S*)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*/*1R*,5*S*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;

507
20

- (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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-2-metil-5-[3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hex-1-il)-1,3-benzotiazol;
- (1S,5R/1R,5S)-5-[3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hex-1-il}-1,3-benzotiazol;
- (1R,5S/1S,5R)-1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-azabiclo[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)-azabiclo[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)-azabiclo[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)-azabiclo[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)-azabiclo[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)-azabiclo [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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[3.1.0]hexano;

- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-{4-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil}-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(5-metil-2-tienilo)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*R*,5*S*/1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 seleccionados de un grupo que consiste en:

- 4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]benzonitrilo;
- 4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenol;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-fenil-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-*tert*-Butilfenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[4-(5-metil-3-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(3-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- 1-[4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-[4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]-1-propanona;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;

- 1-{4-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}-2-pirrolidinona;
- 5-{5-[(3-{(1*S*,5*R*)-1-[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinilo)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hex-3-il}propil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina ;
- 1-(2-(metiloxi)-5-{(1*S*,5*R*)-3-[3-(4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
- 1-[5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(Metiloxi)-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-[5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-(metiloxi)fenil]etanona;
- 1-{2-(metiloxi)-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-(2-hidroxi-5-{(1*S*,5*R*)-3-[3-(4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il}fenil)etanona;
- 1-{5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-2-hidroxifenil}etanona;
- 1-{2-hidroxi-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 1-{2-hidroxi-5-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]fenil}etanona;
- 2-metil-6-[(1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-1-il]-1,3-benzotiazol;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(2-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(4-piridazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-yl)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-yl)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;

- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-pirimidinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-yl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-furanyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-5-isoxazolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(6-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(5-metil-3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-yl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-metil-5-(3-metil-2-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(2,5-dimetil-3-furanyl)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[5-(5-cloro-2-tienilo)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-(3-{[4-etil-5-(3-piridinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-[3-({4-metil-5-[2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano.
- 5-[5-({3-[(1*S*,5*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-3-il]propil}tio)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol;
- 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-(1*R*,5*R*)-1-[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-1-[3-Fluoro-4-(1*H*-pyrrol-1-ilmetil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[4-Metil-5-(5-metil-2-pirazinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;

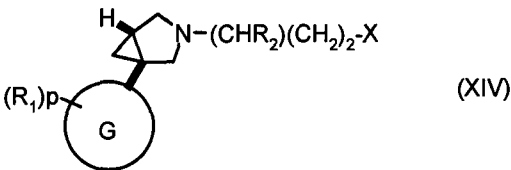
511
24

- (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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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)-azabiclo [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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-azabiclo[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-tienilo)fenil]-3-azabiclo[3.1.0]hexano;

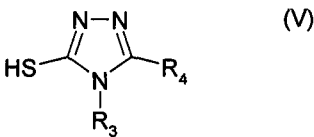
25512

- (1*S*,5*R*)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-3-azabiclo[3.1.0]hexano;
- (1*S*,5*R*)-3-(3-{[5-(2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-il)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiclo[3.1.0].

21. Un proceso para preparar un compuesto como se reclama en la Reivindicación 1, donde el proceso comprende los pasos de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV):



en donde R_1 , R_2 , G y p son como se define en la Reivindicación 1 y X es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula (V):



en donde R_3 y R_4 son como se define en la Reivindicación 1.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reclama en las Reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

513 SB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	06-082834
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	12834
	Folios	004

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap.I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2005/080382</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>21-02-2005</u>		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 158-409 y 439-440	como se radicó inicialmente
	Folios 492-493	como se radicó el 03-06-2010
Reivindicaciones:	Folios 410-438	como se radicó inicialmente
	Folios 494-512	como se radicó el 03-06-2010
Prioridad:	Folio 1	GB, 0403990.5, 23-02-2004
		GB, 0404083.8, 24-02-2004
		GB, 0417120.3, 30-07-2004
Respuesta del solicitante	Folios 488-491	como se radicó el 03-06-2010

2. Objeto de la invención

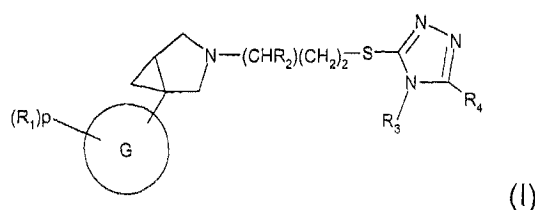
Título de la solicitud: DERIVADOS DE AZABICICLO (3.1.0)HEXANO ÚTILES COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE ADOPAMINA D3 (folio 1)

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos antagonistas del receptor de dopamina D₃, que sean

útiles para el tratamiento de abuso de sustancias psicoactivas (por ej. alcohol, heroína, cocaína, nicotina) o como agentes antipsicóticos en el tratamiento de esquizofrenia, depresión, manía, alucinaciones, entre otras (folio 158, 224-226; pág. 1,67-69)

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-20: un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



Reivindicación 21: un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

Reivindicación 22: una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07C403/12, A61K31/403, A61P25/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-20 un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pero, existe falta de claridad, concisión y sustento de la materia solicitada, dado que:
 - En R_4 se señalan sustituyentes con términos generales y ambiguos que no son una generalización razonable de lo que se ejemplifica en los compuestos soportados:
 - “un grupo heterocíclico que es monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-11 miembros, en donde 1, 2, 3, 4 o 5 se reemplazan por un heteroátomo seleccionado de O, S y N, el cual está parcialmente o completamente saturado”; pero, el único heterocíclico que se encuentra es tetrahidropiraniilo.
 - “un grupo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N”; pero, sólo se encuentran piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, furanilo, tiazolilo.
 - “un grupo heteroaromático bicíclico de 8-11 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de O, S y N”; pero, solo se encuentra el biciclo tieno[2,3-c]pirazolilo.

Por tanto, es necesario que tales sustituyentes de R₄ se definan de manera específica y acorde con lo que se ejemplifica en los compuestos que soportan la actividad mencionada.

- Asimismo, no existe soporte para toda la materia solicitada y de acuerdo con los compuestos ejemplificados no se encuentra sustento para los siguientes opciones en radicales y variables:

p: 3, 4 ó 5

R₅ opcionalmente sustituido por halógeno, CN, alcoxiC₁₋₄ ó alcanoiloC₁₋₄

R₂: alquiloC₁₋₄

R₄ opcionalmente sustituido por halógeno, CN, alcoxiC₁₋₄ ó alcanoiloC₁₋₄

- En la reivindicación 2 corregir "Un compuesto de formula (I),..." por "un compuesto de formula (I)',..." , para que sea acorde con la formula que se presenta en tal reivindicación.
- Las reivindicaciones 7-17 deben hacerse dependientes de la 1 puesto que se trata de materia incluida en la 1, introduciendo la frase "de acuerdo con la reivindicación 1"; por ejemplo, en la reivindicación 7:

"Un compuesto de formula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde..."

En consecuencia, es necesario que el solicitante concrete la materia reclamada bajo la fórmula (I) teniendo en cuenta las observaciones arriba planteadas y en forma congruente con los compuestos ejemplificados que presentan la actividad antagonista del receptor de dopamina D₃, de forma que permita reconocer que es la materia que realmente resuelve el problema planteado; teniendo en cuenta de realizar los respectivos cambios en la reivindicaciones dependientes acorde a la delimitación de la reivindicación 1.

- En la reivindicación 21 de proceso, adicionar de " formula (I)" en el preámbulo: "Un proceso para preparar un compuesto de formula (I)..."
- En la reivindicación 22 de composición, adicionar " formula (I)" en el preámbulo: "Una composición que comprende un compuesto de formula (I)..."

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Respuesta al solicitante

- El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 494-512) en el que se han eliminado las reivindicaciones de uso y de método de tratamiento y en el que se han realizado algunos cambios para dar claridad; capítulo que es aceptado por esta Oficina.

No obstante, se aclara que aun persisten fallas de claridad, concisión y soporte tal como se señala en el respectivo aparte de reivindicaciones.

- El solicitante señala en cuanto a los términos generales heterociclo y heteroaromático, monocíclicos y bicíclicos, que en el nuevo capítulo al definir el número de átomos y tipo de heteroátomos en tales sustituyentes, considera que constituyen así una generalización razonable de la materia contenida en los ejemplos (folios 490-491; pág. 3-4 de respuesta).

No obstante, se reitera que tales definiciones para R₄ siguen siendo términos generales y ambiguos porque no son una generalización razonable de lo que se ejemplifica para tal radical en los compuestos soportados, tal como se explica en el numeral 3.1.

5. Conclusión

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 19 OCT. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 3294	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--

02