Organización y
CSA295662
FC
OF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-243346

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS AZABICICLICOS COMO INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 10 de Marzo de 2009

P2009/000031

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE &

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-024346- -00000-0000
Fecha: 2009-03-10 12:50:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000031**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN
Nacionalidad o Domicilio: Británica
Lugar de Constitución: Inglaterra
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

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

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

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

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/059381 Fecha Septiembre 7, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/031772 Fecha Marzo 20, 2008

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS AZABICICLICOS COMO INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS**

Clasificación Internacional (51) C07D 221/04, A61K 31/435, A61P 25/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Septiembre 11, 2006	0617863.6
GB	Septiembre 11, 2006	0617868.5
GB	Agosto 22, 2007	0716371.0

(9) **Comprobante de pago No.** 09- **Fecha** Marzo 9 de 2009

(10) **ANEXOS**

[X]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[X]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[X]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 06-018.321
[X]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT.
[ ]	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

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/059381

1. **Barbara BERTANI,**
   GlaxoSmithkline Spa, Vía Alessandro
   Fleming, 2, I-37135 Verona
   Italia
   Nacionalidad: Italiana

2. **Romano DI FABIO,**
   GlaxoSmithkline Spa, Vía Alessandro
   Fleming, 2, I-37135 Verona
   Italia
   Nacionalidad: Italiana

3. **Fabrizio MICHELI,**
   GlaxoSmithkline Spa, Vía Alessandro
   Fleming, 2, I-37135 Verona
   Italia
   Nacionalidad: Italiana

4. **Giovanna TEDESCO,**
   GlaxoSmithkline Spa, Vía Alessandro
   Fleming, 2, I-37135 Verona
   Italia
   Nacionalidad: Italiana

5. **Silvia TERRENI,**
   GlaxoSmithkline Spa, Vía Alessandro
   Fleming, 2, I-37135 Verona
   Italia
   Nacionalidad: Italiana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-024346- -00000-0000

Fecha: 2009-03-10 12:50:59 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,832
FECHA : MARZO 9 DE 2009

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105792046	09/03/2009	2,657,000.00

***** 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	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA 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

5

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 CASTE
Traductor e Intérprete Ofi
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O

6

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
35 Piccadilly London W1J 0LJ
Telephone: +44 (0)20 7208 2900 Facsimile: +44 (0)20 7208 0066 DX No. 40821 Piccadilly 2

7

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,

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

por medio de 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

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/EP2007/059381

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(i) transfer of entitlement from inventors Barbara BERTANI, Romano DI FABIO, Fabrizio MICHELI, Giovanna TEDESCO and Silvia TERRENI to GlaxoSmithKline SpA by way of employment contract

(ii) an assignment from GlaxoSmithKline SpA to Glaxo Group Limited dated

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Box No. VIII(iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(iii) and 51*bis*.1(a)(iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51*bis*.1(a)(iii)):

in relation to international application No. PCT/EP2007/059381

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to claim priority of earlier application No. *0617863.6, 0617868.5 and 0716371.0* filed in the United Kingdom by virtue of the following:

(i) transfer of entitlement from inventors Barbara BERTANI, Romano DI FABIO, Fabrizio MICHELI, Giovanna TEDESCO and Silvia TERRENI to GlaxoSmithKline SpA by way of employment contract

(ii) an assignment from GlaxoSmithKline SpA to Glaxo Group Limited dated

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iii)".

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America). The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This application is directed to international application No. PCT/EP2007/059381 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26*ter*).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Application," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: _____

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. §1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: Barbara BERTANI

Residence: Verona, Italy
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: _____ Date: 17.01.08
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

Name: Romano DI FABIO

Residence: Verona, Italy
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: _____ Date: 1. 2. 2008
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

Continuation of Box No. VIII(i) to (v) Declaration

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII(I) to (v) to furnish all the informatino, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Name: Fabrizio MICHELI

Residence: Verona, Italy
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: Fabrizio Micheli
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 10.1.08
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

Name: Giovanna TEDESCO

Residence: Verona, Italy
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: Giovanna Tedesco
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 18/01/2008
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

Name: Silvia TERRENI

Residence: Verona, Italy
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property - UW2220, P.O. Box 1539
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939

Citizenship: Italian

Inventor's Signature: Silvia Terreni
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 17/01/2008
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 March 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/031772 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 221/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/059381

(22) International Filing Date:
7 September 2007 (07.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0617863.6	11 September 2006 (11.09.2006)	GB
0617868.5	11 September 2006 (11.09.2006)	GB
0716371.0	22 August 2007 (22.08.2007)	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)*: **BERTANI, Barbara** [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). **MICHELI, Fabrizio** [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).

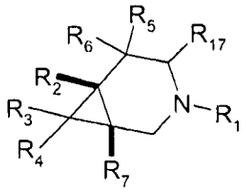
(74) Agents: **DOLTON, Peter, I.** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

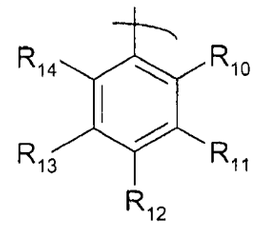
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH,

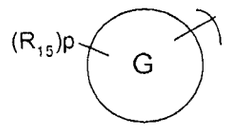
[Continued on next page]

(54) Title: AZABICYCLIC COMPOUNDS AS INHIBITORS OF MONOAMINES REUPTAKE



(I)'





(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of formula (I)', pharmaceutically acceptable salts, prodrugs or solvates thereof: wherein R_1 is hydrogen or C_{1-4}alkyl; R_2 is a group A, K or W wherein A is (II) K is an α or β naphthyl group, optionally substituted by 1 or 2 groups R_{18}, each of them being the same or different; and W is (III) and wherein G is a 5,6-membered monocyclic heteroaryl, or a 8- to 11-membered heteroaryl bicyclic group; such G may be substituted by $(R_{15})_p$, which can be the same or different; p is an integer from 0 to 5; R_3 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4}alkyl; or corresponds to a group X or X_1; R_4 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4}alkyl; or corresponds to a group X or X_1; R_5 is hydrogen or C_{1-4}alkyl; R_7 is hydrogen or C_{1-4}alkyl; or is a group X, X_1, X_2 or X_3; wherein X is (IV) X_1 is (V) X_2 is (VI) and X_3 is (VII) R_6 is hydrogen or C_{1-4}alkyl; or is a group X or X_1; R_9 is C_{1-4}alkyl; R_{10} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8; R_8 is a 5-6 membered heterocycle group, which may be substituted by one or two substituents selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkanoyl; R_{11} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8; R_{12} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8; R_{13} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8; R_{14} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8; R_{15} is 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 and SF_5; or corresponds to a group R_8; R_{16} is hydrogen, C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl; R_{17} is hydrogen or C_{1-4}alkyl; R_{18} is selected from a group consisting of: halog

WO 2008/031772 A1

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, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

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

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report*

AZABICYCLIC COMPOUNDS AS INHIBITORS OF MONOAMINES REUPTAKE

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 serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), re-uptake inhibitors.

Brain tissue is constituted of neuronal cells which are able to communicate with each other via specific cellular structures named synapses. The exchange of signals between neurons in the synapses happens through neurochemical messengers named neurotransmitters, acting on specific target protein molecules, both post and pre-synaptic, referred to as receptors. Monoamines represent a family of small neurotransmitter molecules sharing common chemical features, and include serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE).

Monoamine neurotransmitters are released into the synaptic cleft between neurons and interact with receptors present on the membrane of the target cells. The switch of the neurochemical signal occurs mainly by removal of the neurotransmitter molecules through other protein molecules referred to as monoamine transporters (SERT for 5-HT, DAT for DA and NET for NE). Transporters are able to bind neurotransmitter molecules and move them into the presynaptic terminals, this cellular mechanism referred to as re-uptake. Pharmacological inhibition of the re-uptake process can cause an increase of monoamine at synaptic level and as a consequence an enhancement of the physiological activity of neurotransmitters.

Serotonergic neurotransmission in the brain is mediated by a large family of receptors comprising both the G-protein coupled receptors and ligand-gated ion channels including 14 subtypes, and is involved in a vast variety of physiologic functions.
Compounds endowed of inhibitory properties at the SERT are predicted to have the ability to treat in mammals, including humans, a variety of disorders associated with this neural system, for example eating disorders, major depression and mood disorders, obsessive compulsive disorders, panic disorders, alcoholism, pain, memory deficits and anxiety. Included among these disorders are disorders related to depression, such as pseudodementia or Ganser's syndrome, migraine pain, bulimia, obesity, pre-menstrual syndrome or late luteal phase syndrome, tobacco abuse, panic disorder, post-traumatic syndrome, memory loss, dementia of ageing, acquired immunodeficiency syndrome

dementia complex, memory dysfunction in ageing, social phobia, attention deficit hyperactivity disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, erectile difficulty, anorexia nervosa, disorders of sleep, autism, mutism or trichotillomania.

Major depression is an affective disorder, or disorder of mood, characterized by several symptoms including feeling of profound sadness, worthlessness, despair and loss of interest in all pleasures (anhedonia), recurrent thoughts of death, mental slowing, loss of energy, an inability to take decision, often associated with anxiety and agitation. These symptoms are persistent and can range from mild to severe.

The pathophysiology of major depression is poorly understood being a multifactorial syndrome and, due to this, several neurotransmitter systems have been implicated. However, it is generally believed that the disorder stems from a decrease in the synaptic concentration of monoamine neurotransmitters, mainly NE and 5-HT, in critical brain areas, leading to the "monoamine theory" of depression.

Several lines of preclinical and clinical evidence indicate that an enhancement of serotonin-mediated neurotransmission might be effective in the treatment of major depression and actually the selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) have come to dominate the therapy of depression over the last two decades. Fluoxetine, the first SSRI to be introduced, is the prototype of this group. Other members include Paroxetine, Sertraline, Fluvoxamine, Citalopram.

However, it is not clear exactly how these agents act to relieve depression. As with other classes of antidepressant, there is a lag of several weeks before the onset of the mood-elevating effect, despite the rapid blockade of the serotonin re-uptake. It is presumed that secondary adaptive changes must occur at serotonergic synapses after chronic administration of SSRIs i.e. down-regulation of release-regulating autoreceptors and increased neurotransmitter release. The delayed onset of anti-depressant effect is considered to be a serious drawback to currently used SSRIs. Moreover, although there is generally good tolerability of SSRIs, the elevation of 5-HT levels at central and peripheral synapses leads to stimulation of receptor subtypes like 5-HT_{2C} and 5-HT_3, which contributes to agitation and restless, along with gastrointestinal and sexual side-effects.

The success of the SSRIs rekindled interest in the development of selective norepinephrine re-uptake inhibitors (SNRIs) as potential antidepressants. A number of such compounds have been synthesized, e.g. Nisoxetine, Maprotiline, Tomoxetine and Reboxetine. Furthermore, many compounds, including old tricyclic antidepressants, have

a mixed NET and SERT inhibition profile, like Imipramine and Amitriptyline (with SERT potency > NET) and Desipramine, Nortriptyline, and Protriptyline (NET potency > SERT).

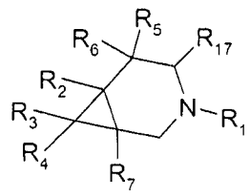
The pharmacological manipulation of the DAT can in principle have the ability to elevate DA levels in the mesolimbic system, reversing the anhedonia that is a core symptom of major depression. A DAT inhibition component, in combination with a blockade of SERT and NET, can also have the ability to improve the lack of motivation and attention and enhance cognitive deficits seen in depressed patients. On the other hand, blockade of DAT has to be carefully managed in order to avoid potential reinforcing effects and abuse liability. However compounds with DAT inhibition in their pharmacology, such as Dexmethylphenidate, Methylphenidate and Bupropion, have been successfully marketed. Clinical studies indicate that patients with poor response to SSRIs benefit from combination therapy with agents that enhance dopaminergic tone. As a result, compounds with a strong SERT inhibiting activity combined with a well balanced NET blockade and moderate DAT inhibiting activity may therefore provide a replacement for current combination therapies for treating unresponsive patients, providing greater efficacy and therapeutic flexibility with a more rapid onset of anti-depressant effect.

Due to their valuable DAT inhibition, the compounds of the present invention are considered useful for the treatment of Parkinsonism, depression, obesity, narcolepsy, drug addiction or misuse, including cocaine abuse, attention-deficit hyperactivity disorders, Gilles de la Tourettes disease and senile dementia. Dopamine re-uptake inhibitors enhance indirectly via the dopamine neurones the release of acetylcholine and are therefore also useful for the treatment of memory deficits, e.g. in Alzheimers disease, presenile dementia, memory dysfunction in ageing, and chronic fatigue syndrome. Noradrenaline re-uptake inhibitors are considered useful for enhancing attention, alertness, arousal, vigilance and for treating depression.

One object of the present invention is to provide novel pharmaceutical compositions comprising compounds which are serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) re-uptake inhibitors.

Furthermore, the object of the present invention is to provide novel compounds which are serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) re-uptake inhibitors.

In a first aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (A) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



(A)

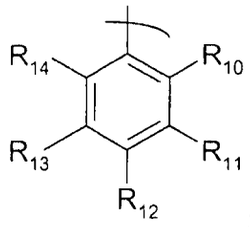
wherein

R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_2 is a group A, K or W

wherein

A is

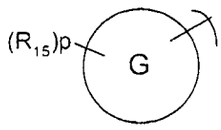


;

K is an α or β naphthyl group, optionally substituted by 1 or 2 groups R_{18}, each of them being the same or different;

and

W is



and wherein

G is a 5,6-membered monocyclic heteroaryl, or a 8- to 11-membered heteroaryl bicyclic group; such G may be substituted by $(R_{15})_p$, which can be the same or different;

p is an integer from 0 to 5;

R_3 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

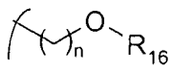
R_4 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

R_5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

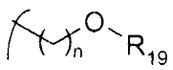
R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X, X_1, X_2 or X_3 ;

wherein

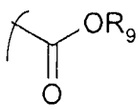
X is



X_1 is

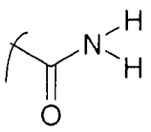


X_2 is



and

X_3 is



R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X or X_1;

R_9 is C_{1-4}alkyl;

R_{10} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_8 is a 5-6 membered heterocycle group, which may be optionally substituted by one or two substituents selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkanoyl;

R_{11} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{12} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{13} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{14} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{15} is 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 and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl;

R_{17} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

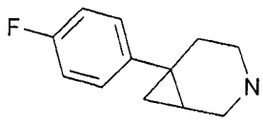
R_{18} is selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl;

R_{19} is haloC_{1-2}alkyl;

n is 1 or 2;

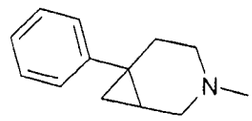
and a pharmaceutically acceptable carrier.

Compound 6-(4-fluorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane shown below



has been disclosed in the patent application No WO2004072025 (*"Preparation of N-arylheterocycles as melanin concentrating hormone (MCH) antagonists"*) wherein it has been used as an intermediate for synthesis of final compounds. No therapeutic use has been indicated for this compound in the patent application.

Compound 3-methyl-6-phenyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane shown below



has been disclosed in the publication titled *"A Novel and Selective Monoamine Oxidase B substrate"* Rimoldi, J. *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry (2005), 13 (20), 5808-5813. Nonetheless, no therapeutic use has been indicated for this compound.

In another aspect, the invention provides a method for the treatment of a mammal, including man, in particular for the treatment of disorders or diseases responsive to the serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), re-uptake inhibiting activity of the compounds, comprising administration of an effective amount of a compound of formula (A) as above defined or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of treating a condition for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of formula (A) as above defined or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

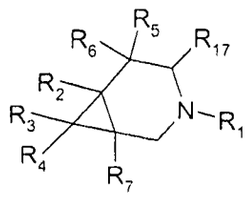
In a further aspect, the invention provides a compound of formula (A) as above defined or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof for use in therapy.

In one embodiment, the invention provides a compound of formula (A) as above defined or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for use in the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

In a still further aspect, the invention provides the use of a compound of formula (A) as above defined or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of disorders or diseases responsive to the serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), re-uptake inhibiting activity.

In one embodiment, the invention provides the use of a compound of formula (A) as above defined or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

In one aspect, the present invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceuticallty acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



(I)

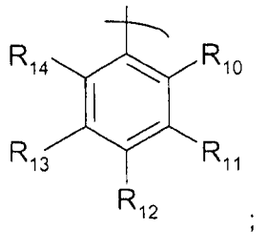
wherein

R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_2 is a group A, K or W

wherein

A is

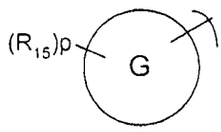


;

K is an α or β naphthyl group, optionally substituted by 1 or 2 groups R_{18}, each of them being the same or different;

and

W is



and wherein

G is a 5,6-membered monocyclic heteroaryl, or a 8- to 11-membered heteroaryl bicyclic group; such G may be substituted by $(R_{15})_p$, which can be the same or different;

p is an integer from 0 to 5;

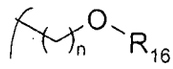
R_3 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

R_4 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

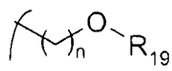
R_5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X, X_1, X_2 or X_3 ;
wherein

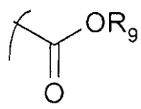
X is



X_1 is

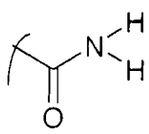


X_2 is



and

X_3 is



R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X or X_1;

R_9 is C_{1-4}alkyl;

R_{10} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_8 is a 5-6 membered heterocycle group, which may be optionally substituted by one or two substituents selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkanoyl;

R_{11} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{12} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{13} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{14} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{15} is 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 and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl;

R_{17} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

R_{18} is selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl;

R_{19} is haloC_{1-2}alkyl;

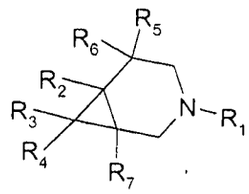
n is 1 or 2;

with the proviso that:

if R_2 is A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13}, R_{14} are hydrogen, and R_{12} is fluorine, R_1 is C_{1-4} alkyl;

if R_2 is A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13}, R_{14} are hydrogen, and R_1 is methyl, R_{12} is halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8.

In another aspect, the present invention provides a compound of formula (IF) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



(IF)

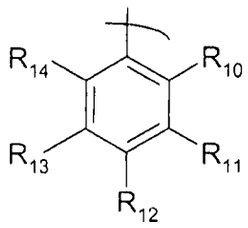
wherein

R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_2 is a group A or W

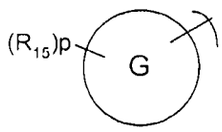
wherein

A is



and

W is



and wherein

G is a 5,6-membered monocyclic heteroaryl, or a 8- to 11-membered heteroaryl bicyclic group; such G may be substituted by $(R_{15})_p$, which can be the same or different;

p is an integer from 0 to 5;

R_3 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

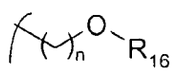
R_4 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

R_5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

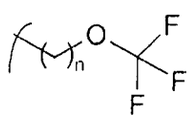
R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X or X_1

wherein

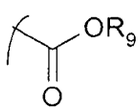
X is



X_1 is

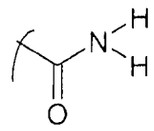


X_2 is



and

X_3 is



and wherein

R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X, X_1, X_2 or X_3 ;

R_8 is a 5-6 membered heterocycle group, which may be substituted by one or two substituents selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkanoyl;

R_9 is C_{1-4}alkyl

R_{10} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{11} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{12} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{13} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{14} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{15} is 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 and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl;

n is 1 or 2;

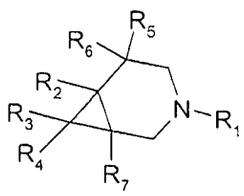
with the proviso that:

if one group of R_{11} or R_{13} is not hydrogen, at least one group of R_{10}, R_{12} or R_{14} is not hydrogen;

if R_2 is A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13}, R_{14} are hydrogen, and R_{12} is fluorine, R_1 is not hydrogen;

if R_2 is A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11},, R_{13}, R_{14} are hydrogen, and R_1 is methyl, R_{12} is not hydrogen.

In a further aspect, the present invention provides a compound of formula (IG) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:

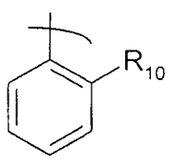


(IG)

wherein

R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_2 is



p is an integer from 0 to 5;

R_3 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

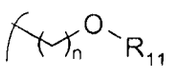
R_4 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

R_5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

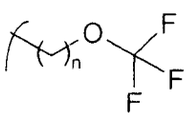
R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X or X_1

wherein

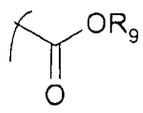
X is



X_1 is

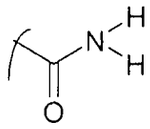


X_2 is



and

X_3 is



and wherein

R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X, X_1, X_2 or X_3;

R_8 is a 5-6 membered heterocycle group, which may be substituted by one or two substituents selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkanoyl;

R_9 is C_{1-4}alkyl

R_{10} is 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 and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{11} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl;

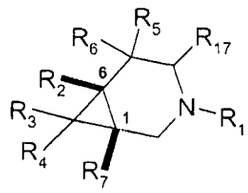
n is 1 or 2.

Because of the presence of the fused cyclopropane ring, compounds of formula (I) are believed to have a "*cis*" disposition of the substituents (both groups R_2 and R_7 linked to the bicyclic ring system are on the same face of this bicyclic ring system).

It will be appreciated that compounds of formula (I) possess at least two stereogenic centers, namely at position 1 and 6 in the 3-azabicyclo[4.1.0]heptane portion of the molecule. Thus, the compounds may exist in two stereoisomers which are enantiomers with respect to the stereogenic centers in the cyclopropane ring. 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 one embodiment of the present invention compounds of formula (I)' are provided which correspond to the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts,

solvates or prodrugs thereof, having "cis" disposition, represented by the bold highlight of the two bonds near the cyclopropyl moiety:



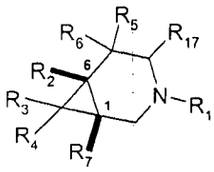
(I)'

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{17} are defined as above for compounds of formula (I).

From now on throughout the document, the symbol ' (prime) is used to identify compounds having "cis" disposition for the bonds bearing groups R_2 and R_7, represented by the bold highlight of the two bonds near the cyclopropyl moiety.

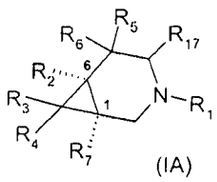
In one embodiment of the present invention, the bold highlight of the two bonds near the cyclopropyl moiety bearing groups R_2 and R_7, indicate, mixtures (including but not limited to racemic mixtures) of those cis isomers.

In compounds of formula (I)' there are at least two stereogenic centers, which are located in the cyclopropane portion, as depicted below; through optical resolution of a mixture containing the two stereoisomers which are enantiomers with respect to the stereogenic centers at positions named 1 and 6, steroisomers of compounds of formula (I)' having a single absolute configuration at stereogenic centers named 1 and 6, may be obtained as shown in the scheme below:



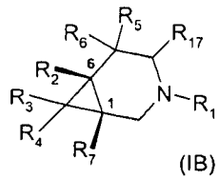
(I)'

Resolution



(IA)

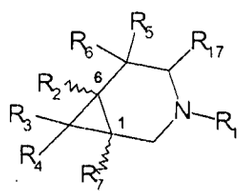
and



(IB)

Absolute configuration of stereogenic centers at position named 1 and 6 may be assigned using Cahn-Ingold-Prelog nomenclature based on groups' priorities.

In another embodiment of the present invention compounds of formula (I)'' are provided which correspond to the compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof, as stereochemical isomers having a "cis" disposition for bonds bearing groups R_2 and R_7, and a single but unknown configuration at stereogenic centers named 1 and 6:



(I)''

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{17} are defined as above for compounds of formula (I).

In the context of the present invention, the representation shown above in compounds of formula (I)'' for the two bonds near the cyclopropyl moiety bearing groups R_2 and R_7

indicate a cis stereoisomer, which has a single but unknown absolute configuration at stereogenic centers named 1 and 6.

It is intended in the context of the present invention that stereochemical isomers of formula (I)" are enriched in one configuration at centers named 1 and 6. In one embodiment, the isomers correspond to at least 90% e.e. (enantiomeric excess). In another embodiment the isomers correspond to at least 95% e.e. In another embodiment the isomers correspond to at least 99% e.e.

From now on throughout the document, the symbol " (double prime) is used to identify stereochemical isomers of the compounds of the invention having "cis" disposition for the two bonds near the cyclopropyl moiety bearing groups R_2 and R_7 and indicated with the representation shown above for compounds of formula (I)", those stereoisomers having a single but unknown absolute configuration at stereogenic centers named 1 and 6.

The absolute configuration of the optical isomers of some compounds of the present invention was assigned using *ab initio* VCD (vibrational circular dichroism).

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;366:727–734; Stephens PJ, et al., Chirality 2000;12:172–179; Solladie´ -Cavallo A, et al., Eur J Org Chem 2002: 1788–1796).

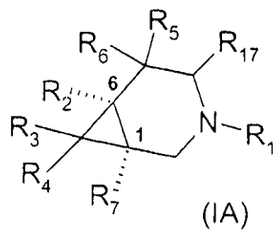
The method entails comparison of observed IR and VCD spectra with calculations of the spectra for a specific configuration and provides information both on the absolute configuration and on the solution conformation.

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.

In one embodiment of the present invention compounds of formula (IA) are provided that correspond to stereochemical isomers of compounds of formula (I)', having the configuration shown in the picture below at stereogenic centers at position named 1 and 6:



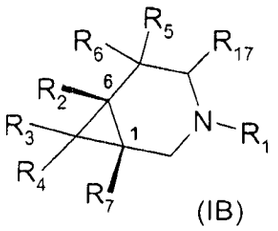
(IA)

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{17} are defined as above for compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof.

It is intended in the context of the present invention that stereochemical isomers of formula (IA) are enriched in one configuration at stereogenic centers named 1 and 6. In one embodiment, the isomers correspond in one embodiment to at least 90% e.e. (enantiomeric excess). In another embodiment the isomers correspond to at least 95% e.e. In another embodiment the isomers correspond to at least 99% e.e.

From now on throughout the document, the suffix "A" in brackets is used to identify stereochemical isomers of compounds of the invention having the configuration shown above for compounds of formula (IA) at stereogenic centers at positions named 1 and 6.

In another embodiment of the present invention compounds of formula (IB) are provided that correspond to stereochemical isomers of compounds of formula (I)', having the configuration shown in the picture below at stereogenic centers at position named 1 and 6:



(IB)

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{17} are defined as above for compounds of formula (I), or or pharmaceutically acceptable salts, solvates or prodrugs thereof.

It is intended in the context of the present invention that stereochemical isomers of formula (IB) are enriched in one configuration at centers named 1 and 6. In one embodiment, the isomers correspond in one embodiment to at least 90% e.e. (enantiomeric excess). In another embodiment the isomers correspond to at least 95% e.e. In another embodiment the isomers correspond to at least 99% e.e.

From now on throughout the document, the suffix "B" in brackets is used to identify stereochemical isomers of compounds of the invention having the configuration shown above for compounds of formula (IB) at stereogenic centers at positions named 1 and 6.

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 'C_3-C_6 cycloalkyl group' as used herein means a non aromatic monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 6 carbon atom such as, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl; while unsaturated cycloalkyls include cyclopentenyl and cyclohexenyl, and the like.

The term 'C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl' as used herein means an alkyl having from one to three carbon atoms wherein one hydrogen atom is replaced with a C_3-C_6 cycloalkyl group as above defined, for example methylcyclopropane.

The term "C_{1-4}alkoxy" refers to a linear 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 'C_{1-4} alkanoyl group' as used herein may be a linear or a branched chain alkanoyl group, for example acetyl, ethylcarbonyl, *n*-propylcarbonyl, *i*-propyl carbonyl, *n*-butylcarbonyl or *t*-butylcarbonyl and the like.

The term 'halo C_{1-4} alkyl' as used herein means an alkyl group having one or more carbon atoms and wherein at least one hydrogen atom is replaced with halogen, preferably fluorine, such as for example a trifluoromethyl group and the like.

The term 'halo C_{1-4} alkoxy group' as used herein may be a C_1-$_4$ alkoxy group as defined before substituted with at least one halogen, such as OCH_2CF_3, $OCHF_2$, or OCF_3.

The term 'halo C_{1-2} alkyl group' as used herein may be a C_1-$_2$ alkyl group as defined before substituted with at least one halogen, preferably fluorine, such as $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$, or $-CF_3$.

The term "SF_5" refers to pentafluorosulfanyl.

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 or more halogen atoms.

The term '5,6-membered monocyclic heteroaryl' as used herein means an aromatic monocyclic heterocycle ring of 5 or 6 members and having at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and containing at least 1 carbon atom. Representative 5, 6 membered monocyclic heteroaryl groups include (but are not limited to): furyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyridyl, oxazolyl, isooxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, triazolyl and tetrazolyl.

The term '8, 11-membered bicyclic heteroaryl' as used herein means an aromatic bicyclic heterocycle ring of 8 to 11 members and having at least one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and containing at least 1 carbon atom.

Representative 8, to 11 membered bicyclic heteroaryl groups include (but are not limited to): benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, quinazolinyl and phthalazinyl.

The term 5-6 membered heterocycle means a 5–6 monocyclic heterocyclic ring which is either saturated, unsaturated or aromatic, and which contains from 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may be optionally oxidized, and the nitrogen heteroatom may be optionally quaternized. Heterocycles include heteroaryl groups as defined above. The heterocycle may be attached via any heteroatom or carbon atom. Thus, the term include (but is not limited to) morpholinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

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

In one embodiment, R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl (for example methyl). In another embodiment, R_1 is hydrogen.

In one embodiment, R_2 is a group A or K. In another embodiment, R_2 is a group A. In a further embodiment, R_2 is a group K.

In one embodiment, the group K is a β naphthyl group.

In one embodiment, R_3 is hydrogen or a group X. In another embodiment, R_3 is hydrogen. In a further embodiment, R_3 is a group X.

In one embodiment, R_4 is hydrogen.

In one embodiment, R_5 is hydrogen.

In one embodiment, R_6 is hydrogen.

In one embodiment, R_7 is hydrogen or a group X, X_1 or X_2. In another embodiment, R_7 is hydrogen. In a further embodiment, R_7 is a group X, X_1 or X_2.

In one embodiment, R_7 is a group X.

In one embodiment, R_7 is a group X_1.

In one embodiment, R_7 is a group X_2.

In one embodiment, n is 1 or 2. In another embodiment, n is 1.

In one embodiment, R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl. In another embodiment, R_{16} is hydrogen or C_{1-4}alkyl. In a further embodiment, R_{16} is hydrogen. In a still further embodiment, R_{16} is C_{1-4}alkyl (for example methyl or ethyl).

In one embodiment, R_{17} is hydrogen or C_{1-4}alkyl. In another embodiment, R_{17} is hydrogen. In a further embodiment, R_{17} is C_{1-4}alkyl (for example methyl).

In one embodiment, R_{18} is halogen. In another embodiment, R_{18} is chlorine.

In one embodiment, R_{10} is hydrogen.

In one embodiment, R_{14} is hydrogen.

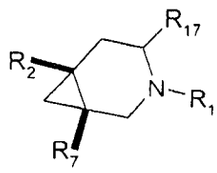
In one embodiment, R_{10} is hydrogen.

In one embodiment, R_{11} is hydrogen, halogen, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy. In another embodiment, R_{11} is hydrogen, halogen (for example chlorine) or haloC_{1-4}alkyl (for example trifluoromethyl). In a further embodiment, R_{11} is halogen (for example chlorine) or haloC_{1-4}alkyl (for example trifluoromethyl). In a still further embodiment, R_{11} is chlorine.

In one embodiment, R_{12} is halogen, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy. In another embodiment, R_{12} is halogen (for example chlorine or fluorine), haloC_{1-4}alkyl (for example trifluoromethyl) or haloC_{1-4}alkoxy (for example trifluoromethoxy). In still another embodiment, R_{12} is chlorine.

In one embodiment, R_{13} is hydrogen, halogen, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy. In another embodiment, R_{13} is hydrogen.

In one embodiment, a compound of formula (IC) or a pharmaceuticallty acceptable salt, solvate or prodrug thereof is provided, wherein R_1, R_2, R_7 and R_{17} are as defined for formula (I):

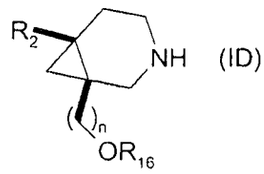


(IC)

In Formula (IC), in one embodiment, R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl (for example methyl), R_2 is a group A or K, R_7 is hydrogen or a group X, X_1 or X_2 and R_{17} is hydrogen or C_{1-4}alkyl.

In Formula (IC), in a further embodiment, R_1 is hydrogen, R_2 is a group A or K, R_7 is hydrogen or a group X, X_1 or X_2 and R_{17} is hydrogen.

In one embodiment, a compound of formula (ID) or a pharmaceuticallty acceptable salt, solvate or prodrug thereof is provided, wherein R_7 is a group X and R_2, R_{16} and n are as defined for formula (I):



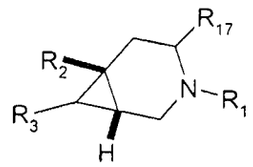
In Formula (ID), in one embodiment, R_2 is a group A.

In Formula (ID), in another embodiment, R_2 is a group A, R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl, R_{10} is hydrogen, R_{14} is hydrogen, R_{11} is hydrogen, halogen, haloC_{1-4}alkyl or haloC_{1-4}alkoxy, R_{12} is halogen, haloC_{1-4}alkyl or haloC_{1-4}alkoxy, R_{13} is hydrogen, halogen, haloC_{1-4}alkyl or haloC_{1-4}alkoxy and n is 1.

In Formula (ID), in one embodiment, R_2 is a group K.

In Formula (ID), in another embodiment, R_2 is a group K, which is an unsubstituted β-naphtyl ring, R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl and n is 1.

In one embodiment, a compound of formula (IE) or a pharmaceuticallty acceptable salt, solvate or prodrug thereof is provided, wherein R_1, R_2, R_3 and R_{17} are as defined for formula (I):



(IE)

In Formula (IE), in one embodiment, R_1 is hydrogen, R_2 is a group A or K, R_3 is a group X or X_1 and R_{17} is hydrogen or C_{1-4}alkyl.

In Formula (IE), in another embodiment, R_1 is hydrogen, R_2 is a group A, R_3 is a group X, R_{17} is hydrogen, R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl, R_{10} is hydrogen, R_{14} is hydrogen, R_{11} is hydrogen, halogen, haloC_{1-4}alkyl or haloC_{1-4}alkoxy, R_{12} is halogen, haloC_{1-4}alkyl or haloC_{1-4}alkoxy, R_{13} is hydrogen, halogen, haloC_{1-4}alkyl or haloC_{1-4}alkoxy and n is 1.

In one embodiment, compounds of formula (IC), (ID) and (IE) as above defined, having a single but unknown configuration at stereogenic centers at position named 1 and 6, are provided . Those compounds are named (IC)", (ID)" and (IE)".

In another embodiment, compounds of formula (IC), (ID) and (IE) as above defined, having the configuration shown above for compounds of formula (IA) at stereogenic centers at position named 1 and 6, are provided . Those compounds are named (ICA), (IDA) and (IEA).

In a further embodiment, compounds of formula (IC), (ID) and (IE) as above defined, having the configuration shown above for compounds of formula (IB) at stereogenic centers at position named 1 and 6, are provided . Those compounds are named (ICB), (IDB) and (IEB).

In the context of the present invention all the aspects and embodiments of the invention described for compounds of formula (I) are intended to apply also to compounds of formula (A).

For example, corresponding embodiments to those described for compounds of formula (I) are also provided for compounds of formula (A) [i.e. compounds of formula (A)', (A)",

(AA), (AB), (AC), (AD), (AE) etc.], pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrug thereof being included in the present invention.

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 groups in compounds of formula (I) or in intermediates used to prepare them, may exist in one or more tautomeric forms. The present invention includes within its scope all such tautomeric forms, including mixtures.

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 and also includes pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically 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.

Salts of compounds of formula (I) may be prepared through conventional methods and are included within the scope of the present invention.
Certain of the compounds of the invention may form acid or base addition salts with one or more equivalents of the acid or of the base. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms.

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

Suitably pharmaceutically 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, naphtoic, 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-pharmaceutically acceptable anion or cation are within the scope of the invention as useful intermediates for the preparation of pharmaceutically acceptable salts and/or for use in non-therapeutic, for example, *in vitro*, situations.

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 compounds 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.

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.

Hereinafter, compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs defined in any aspect of the invention (except intermediate compounds in chemical processes) are referred to as "compounds of the invention".

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

Those skilled in the art will appreciate that in the preparation of the compounds of the invention, 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.

The present 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 non-pharmaceutically acceptable salts thereof 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 the present invention and non-pharmaceutically acceptable salts thereof 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.

In one embodiment, the compounds of the invention are selected from the list consisting of:

(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol;
(1*R*,6S/1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
and pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

In another embodiment, the compounds of the invention are selected from the list consisting of:

(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-phenyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S*)-6-phenyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(*1S,6R*)-6-phenyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-(1-methylethyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
and pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

In another embodiment, the compounds of the invention are selected from the list consisting of:

(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
[(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol;
[(1S,6R or 1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol;
[(1R,6S or 1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(*1S,4R,6R/*1*R*,4*S*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(4-chlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S or 1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*S*,6*R/1R,6S)*-1-[(methyloxy)methyl]-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1S,6R/1R,6S)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S or 1S,6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1S,6R/1R,6S)-6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S*/1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-{[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]methyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1S,6R,7R/1R,6S,7S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-7-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

In a further embodiment, the compounds of the invention are selected from the list consisting of:

(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,6*S or 1S,6R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1S,6R/1R,6S)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1S,6R or 1R,6S)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1R,6S or 1S,6R)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

In a still further embodiment, the compounds of the invention are selected from the list consisting of::

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof.

In another embodiment, the compound of the invention is (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the compound of the invention is (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, compound of the invention is:

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride;

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate (L-tartrate salt);
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane butanedioate (Mono-Succinate salt);
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane phosphate;
or a solvate thereof.

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

Compounds of the invention may be prepared in a variety of ways. In the following reaction schemes and hereafter, unless otherwise stated R_1 to R_{19}, A, K, W, G, p, X, X_1, X_2, X_3 and n are as for compounds of formula (I).

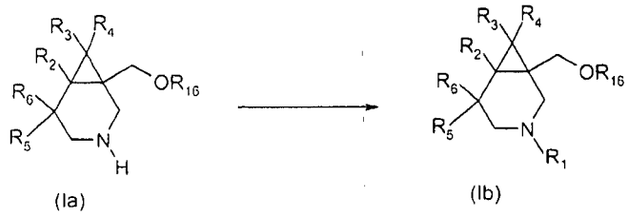
Throughout the specification, general formulae are designated by Roman numerals (I), (II), (III), (IV) etc. Subsets of these general formulae are defined as (Ia), (Ib), (Ic) etc .... (IVa), (IVb), (IVc) etc.

Compounds of the invention may be prepared according to the following synthetic schemes.

Synthetic Schemes

Compounds of formula (Ib), i.e. compounds of formula (I) wherein R_1 = C_{1-4} alkyl, R_7 = a group X (wherein n = 1 and R_{16} = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl) may be obtained starting from compounds of formula (Ia) wherein R_1 = H and R_{16} = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl, according to Scheme 1, following standard alkylation procedures, e. g. using a RY alkylating agent (R = C_{1-4} alkyl, Y = halogen), such as CH_3I, a trialkylamine, such as TEA, in DCM, at temperature between 0 °C and room temperature.
Alternatively, compounds of formula (Ib) may be obtained through reductive amination using a suitable aldehyde RCHO (R = C_{1-3} alkyl), a reducing agent such as $NaCNBH_3$, in aprotic or protic solvent (e. g. Toluene, THF or MeOH), at temperature between 80 °C and room temperature.

Scheme 1

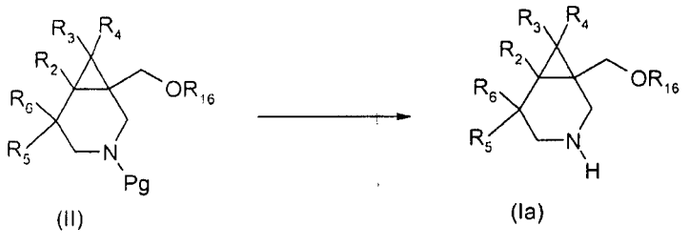


Compounds of formula (Ia), i.e. compounds of formula (I) wherein R_7 = a group X (wherein n = 1), may be obtained, according to Scheme 2, starting from compounds of formula (II), wherein Pg is a suitable N-protecting group, typically Boc or benzyl, through deprotection of N-Pg group.

For example, for Boc removal, TFA in DCM at temperature between 0 °C and room temperature may be used.

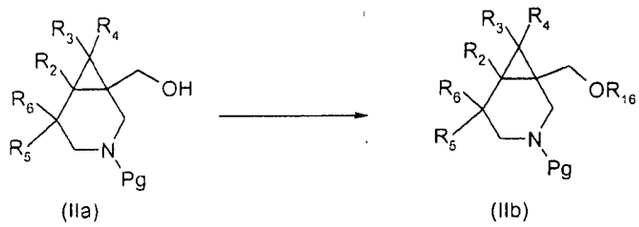
For example, for N-benzyl removal, either H_2 and Pd/C or alfa-chloroethyl chloroformiate at reflux in DCE and then in MeOH may be used.

Scheme 2



Compounds of formula (IIb), i.e. compounds of formula (II) wherein R_{16} = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl and wherein Pg is a suitable N-protecting group, typically Boc or benzyl, may be obtained starting from compounds of formula (IIa), wherein R_{16} = H, according to Scheme 3, following standard alkylation procedures, e. g. using a $R_{16}Y$ alkylating agent (R_{16} = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl, Y = halogen), such as CH_3I, in the presence of a strong base, such as NaH, in aprotic solvent, e. g. DMF, at temperature between 0 °C and room temperature.

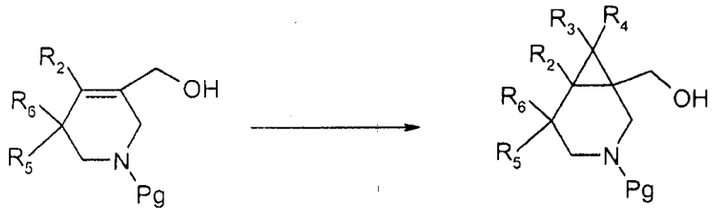
Scheme 3



(IIa) (IIb)

Compounds of formula (IIa_1), i.e. compounds of formula (IIa) wherein $R_3 = R_4 = H$, may be obtained starting from compounds of formula (III), wherein Pg is a suitable N-protecting group, typically Boc or benzyl, according to Scheme 4, through the standard Simmons–Smith cyclopropanation procedure (using $ZnEt_2$, CH_2I_2 in DCM).

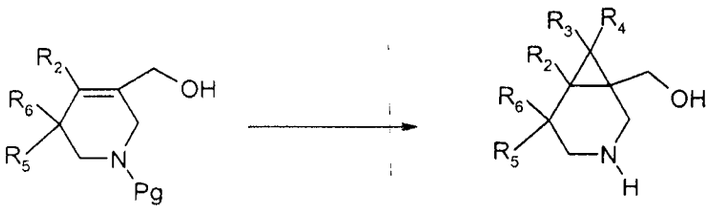
Scheme 4



(III) (IIa_1)

Compounds of formula (Ic), i.e. compounds of formula (I) wherein $R_1 = R_3 = R_4 = R_{16} = H$, may be obtained starting from compounds of formula (III) wherein Pg is a suitable N-protecting group, typically Boc, according to Scheme 5, through Simmons–Smith cyclopropanation procedure (using $ZnEt_2$, CH_2I_2 in DCM) modified by adding an amine such as 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylpyridine.

Scheme 5



(III) (Ic)

Compounds of formula (IIa_1), i.e. compounds of formula (IIa), wherein $R_3 = R_4 = H$ and wherein Pg is a suitable N-protecting group, typically Boc, may be obtained starting from compounds of formula (Ic), according to Scheme 6, following the standard procedures, for

example using Boc anhydride and TEA in DCM at temperature between 0 °C and room temperature.

Scheme 6



(Ic) (IIa)

Compounds of formula (IIa_2), i.e. compounds of formula (IIa) wherein $R_3 = R_4 = F$, may be obtained starting from compounds of formula (III), according to Scheme 7 using dibromodifluoromethane following the method reported in the Journal of Fluorine Chemistry (2003), 119(1), 75-80.

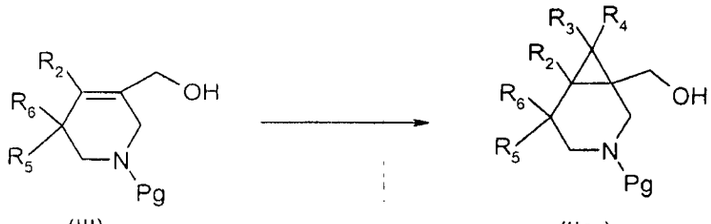
Scheme 7



(III) (IIa_2)

Compounds of formula (IIa_3), i.e. compounds of formula (IIa) wherein $R_3 = R_4 = CH_3$ may be obtained starting from compounds of formula (III), according to Scheme 8 in analogy with the method reported in Synlett (2002), (1), 176-178, a modified Simmons–Smith cyclopropanation procedure in which 2,2-diiodopropane is used.

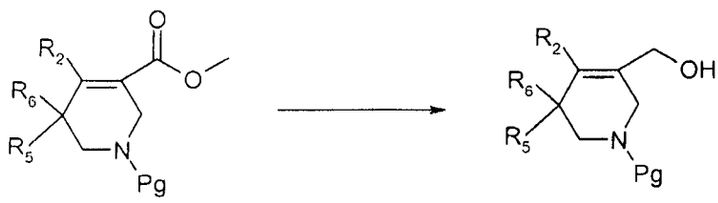
Scheme 8



(III) (IIa_3)

Compounds of formula (III), may be obtained starting from compounds of formula (IV), wherein Pg is a suitable N-protecting group, typically Boc, according to Scheme 9, using appropriate reducing agents, such as for example $LiAlH_4$, in aprotic solvent e. g. diethyl ether ot THF, at temperature between -40 and -10 °C.

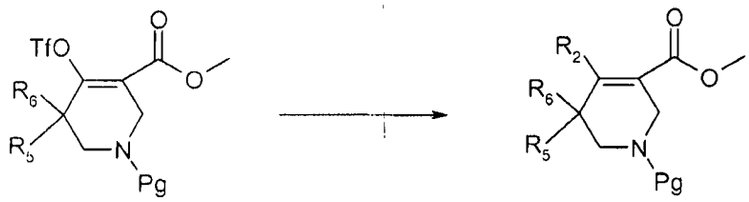
Scheme 9



(IV) (III)

Compounds of formula (IV), may be obtained starting from compounds of formula (V), according to Scheme 10, following the standard Suzuky coupling procedure using the suitable aryl boronic acids or boronate esters, $Pd(PPh_3)_4$ and a base, e. g. Na_2CO_3 in a mixture of solvent e. g. toluene, ethanol and water at 80 °C.

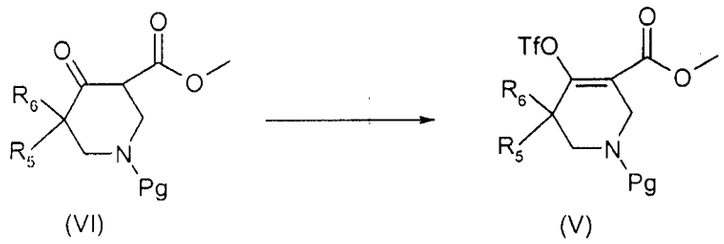
Scheme 10



(V) (IV)

Compounds of formula (V), wherein –OTf represents a triflate group, may be obtained according to Scheme 11, starting from compounds of formula (VI), wherein Pg is a suitable N-protecting group, typically Boc, by reaction with a base (eg sodium hydride), and then with a triflating agent, such as N-phenyltrifluoromethanesulfonimide, in an aprotic solvent (eg DMF), at temperature between 0 °C and room temperature.

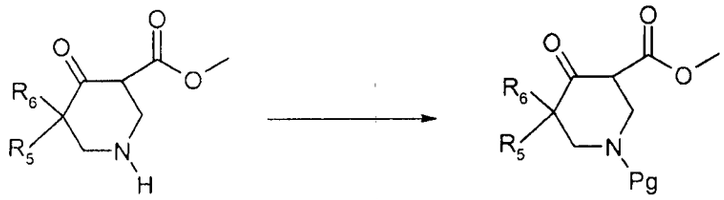
Scheme 11



(VI) (V)

Compound of formula (VIa), wherein $R_5 = R_6 = H$, and Pg is a suitable protecting group, such as Boc, may be obtained, according to Scheme 12, by reacting the commercially available compound of formula (VII), wherein $R_5 = R_6 = H$, with Boc anhydride and TEA in DCM, at temperature between 0 °C and room temperature.

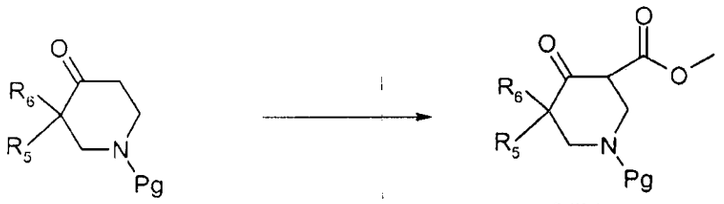
Scheme 12



(VII) (VIa)

Compounds of formula (VIb), wherein $R_5 = R_6 = CH_3$ and Pg is a suitable protecting group, may be obtained, according to Scheme 13, through acylation of compound (VIII), wherein $R_5 = R_6 = CH_3$ and Pg is a suitable protecting group, in analogy with the method reported in *J.Org.Chem.*, 1995. 60, 5825.

Scheme 13



(VIII) (VIb)

Compounds of formula (VIII), wherein $R_6 = R_5 = CH_3$ and Pg is a suitable protecting group, such as Boc, may be prepared starting from compound (IX), wherein $R_6 = R_5 = CH_3$, according to Scheme 14, as reported in WO2002085886.

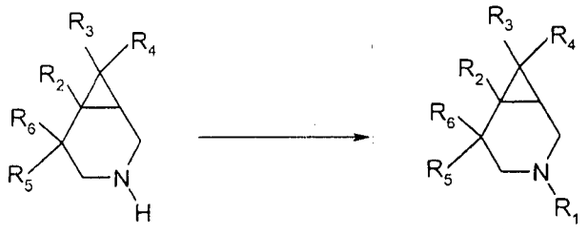
Scheme 14



(IX) (VIII)

Compounds of formula (Id), i.e. compounds of formula (I) wherein R_1 = C_{1-4} alkyl, may be obtained starting from compounds of formula (Ie), according to Scheme 15, with analogous procedures to those described above for Scheme1.

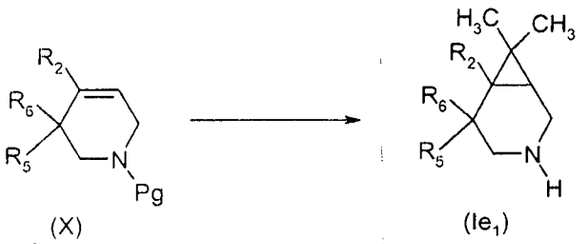
Scheme 15



(Ie) (Id)

Compounds of formula (Ie_1), i.e. compounds of formula (I) wherein R_6 = R_5 = H or CH_3, and R_3 = R_4 = CH_3 may be obtained, according to Scheme 16, starting from compounds of formula (X), in analogy with the method reported in Synlett (2002), (1), 176-178, a modified Simmons–Smith cyclopropanation procedure in which 2,2-diiodopropane is used, followed by usual N-Pg deprotection.

Scheme 16



(X) (Ie_1)

Compounds of formula (Ie_2), wherein R_6 = R_5 = H or -CH_3, and R_3 = R_4 = F, may be obtained starting from compounds of formula (X), according to Scheme 17, using

dibromodifluoromethane, as described in the Journal of Fluorine Chemistry (2003), 119(1), 75-80, followed by usual N-Boc deprotection.

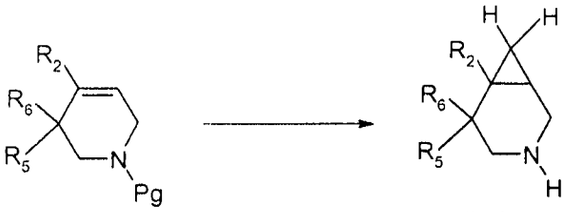
Scheme 17



(X) (Ie_2)

Compounds of formula (Ie_3), i.e. compounds of formula (I), wherein R_6 = R_5 = H or -CH_3, and R_3 = R_4 = H, may be obtained starting from compounds of formula (X), according to Scheme 18, through the standard Simmons–Smith cyclopropanation procedure, followed by usual N-Pg deprotection.

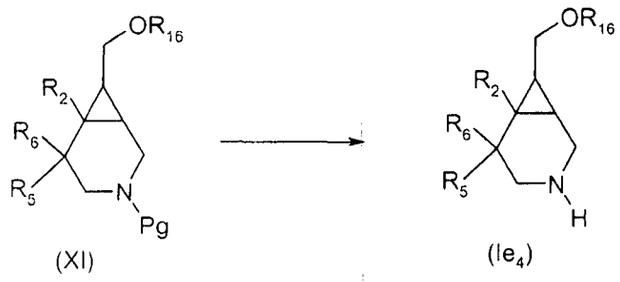
Scheme 18



(X) (Ie_3)

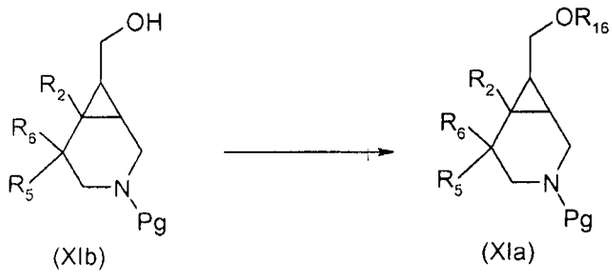
Compounds of formula (Ie_4), i.e. compounds of formula (I), wherein R_6 = R_5 = H or -CH_3 and R_{16} = H, C_{1-4}alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl, may be obtained starting from compounds of formula (XI), wherein R_6 = R_5 = H or -CH_3 and R_{16} = H, C_{1-4}alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl and Pg is a suitable protecting group, according to Scheme 19, after usual N-Pg deprotection.

Scheme 19



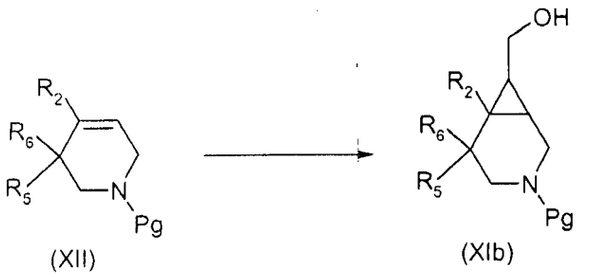
Compounds of formula (XIa), i.e. compounds of formula (XI), wherein R_{16} = C_{1-4}alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl, may be obtained starting from compounds of formula (XIb), as below defined, according to Scheme 20, through standard alkylation procedures, e. g. using a $R_{16}Y$ alkylating agent (R_{16} = C_{1-4} alkyl, Y = halogen), such as CH_3I, in the presence of a strong base, such as NaH, in aprotic solvent, e. g. DMF, at temperature between 0 °C and room temperature.

Scheme 20



Compounds of formula (XIb), i.e. compounds of formula (XI), wherein R_{16} = H, may be obtained starting from compounds of formula (XII), wherein R_6 = R_5 = H or CH_3 and Pg is a suitable protecting group, according to Scheme 21, in analogy with the method reported in Synlett (2002), (1), 176-178, using ethyl diazoacetate and rhodium acetate, in aprotic solvent (e. g. DCE, DCM or MeCN), at temperature between room temperature and 80 °C, followed by reduction of the ester with an appropriate reducing agent, such as $LiAlH_4$ or BH_3 THF, at temperature between -20 °C and 70 °C.

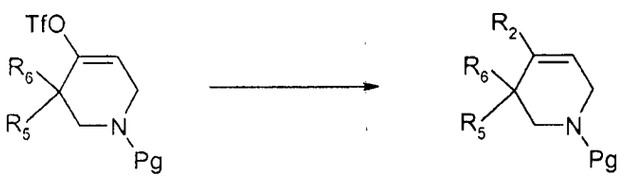
Scheme 21



(XII) (XIb)

Compounds of formula (XII), wherein R_6 = R_5 = H or CH_3 and Pg is a suitable protecting group, may be obtained starting from compounds of formula (XIII), according to Scheme 22, following the above cited Suzuky coupling procedure, using the suitable aryl boronic acids or esters.

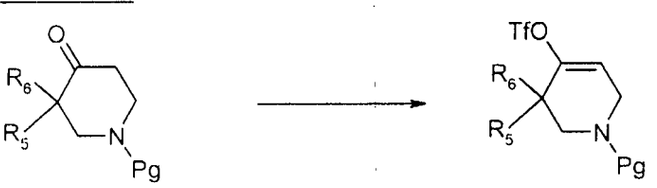
Scheme 22



(XIII) (XII)

Compounds of formula (XIII), wherein R_6 = R_5 = H or CH_3, –OTf represents a triflate group and Pg is a suitable protecting group, may be obtained starting from compounds of formula (VIII), wherein R_6 = R_5 = H or CH_3 and Pg is a suitable protecting group, according to Scheme 23, by reaction with a base (eg sodium hydride), then with a triflating agent, such as N-phenyltrifluoromethanesulfonimide, in an aprotic solvent (eg DMF), at temperature between 0 °C and room temperature.

Scheme 23

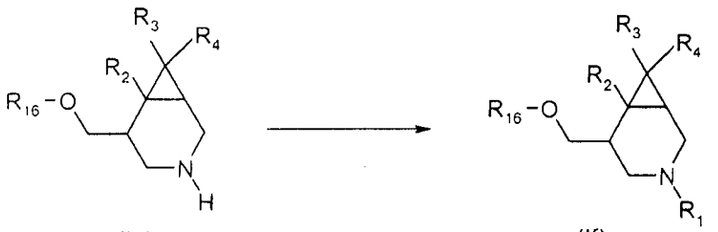


(VIII) (XIV)

Compounds of formula (If), i.e. compounds of formula (I) wherein R_1 = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl,, R_5 = H, R_6 = a group X (wherein n = 1, R_{16} = C_{1-4} alkyl) and R_7 = H, may be obtained starting from compounds of formula (Ig), i.e. compounds of formula (I)

wherein R_1 = H, R_5 = H, R_6 = a group X (wherein n = 1, R_{16} = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl,) and R_7 = H, according to Scheme 24, through standard alkylation procedures, e. g. using a R_1Y alkylating agent (R_1 = C_{1-4} alkyl, Y = halogen), such as CH_3I, a trialkylamine, such as TEA, in DCM, at temperature between 0 °C and room temperature. Alternatively, compounds of formula (If) may be obtained by reductive amination using a suitable aldehyde RCHO (R = C_{1-3} alkyl), a reducing agent such as $NaCNBH_3$, in aprotic or protic solvent e. g. Toluene, THF or MeOH, at temperature between 80 °C and room temperature.

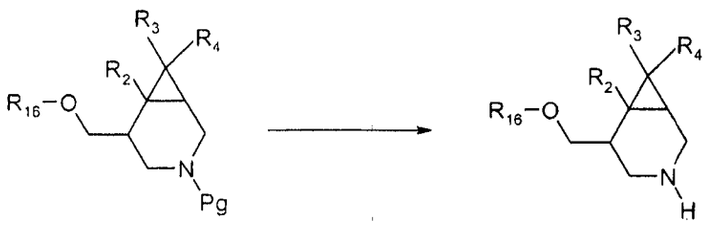
Scheme 24



(Ig) (If)

Compounds of formula (Ig), wherein R_{16} = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl, may be obtained starting from compounds of formula (XV), through usual N-Pg deprotection procedures according to Scheme 25.

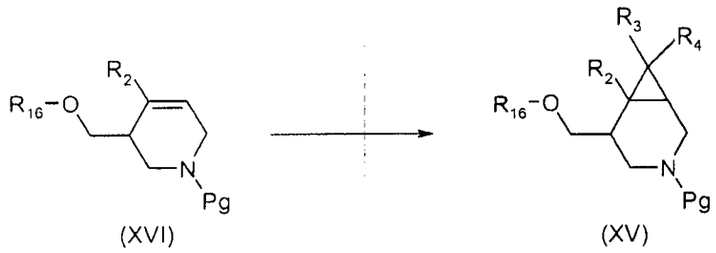
Scheme 25



(XV) (Ig)

Compounds of formula (XV), wherein R_3 = R_4 = H, F or $-CH_3$, R_{16} = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl, may be obtained, according to Scheme 26, starting from compounds of formula (XVI), wherein R_{16} = C_{1-4} alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl, through the method described respectively in the Schemes 5, 6 and 7.

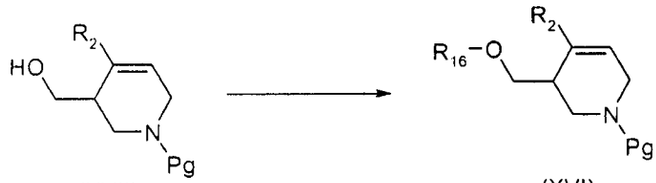
Scheme 26



(XVI) (XV)

Compounds of formula (XVI), wherein R_{16} = C_{1-4}alkyl or C_{1-3}alkylC_{3-6}cycloalkyl, may be obtained, according to Scheme 27, starting from compounds of formula (XVII) through alkylation procedure using a suitable alkylating agent (e.g. MeI) in the presence of a strong base (e.g. NaH) in an aprotic solvent such as THF or DMF at temperature between 0 °C and room temperature.

Scheme 27

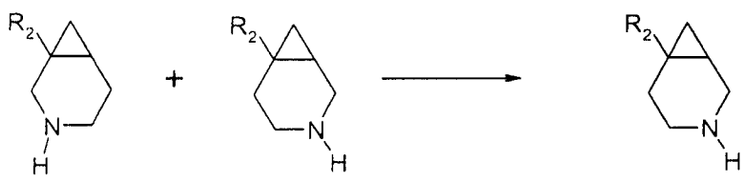


(XVII) (XVI)

Compounds of formula (XVII), wherein Pg is a suitable protecting group such as $-CH_2$-Ph, may be obtained through the Prins reaction as reported in *European J. of Org. Chemistry*, (15), 3336, 2004.

Compounds of formula (Ih), i.e. compounds of formula (I) wherein R_6 = R_6 = R_5 = R_4 = R_3 = R_1 = H, may be isolated through chromatographic separation from the corresponding regioisomers of formula (XVIII), as depicted in Scheme 28.

Scheme 28



(XVIII) (Ih) (Ih)

Compounds of formula (Ih), i.e. compounds of formula (I) wherein $R_6 = R_5 = R_4 = R_3 = R_1 = H$, and compounds of formula (XVIII) may be obtained by the respective precursors, i.e. compounds of formula (XIX) and (XXX), by reduction for example with borane in THF at refluxing temperature, according to Scheme 29.

Scheme 29



(XIX) (XXX) (XVIII) (Ih)

Compounds of formula (XIX) and (XXX) may be obtained starting from compounds of formula (XXXI) via Beckmann rearrangement for example using tosyl chloride in acetone from room temperature to reflux, according to Scheme 30.

Scheme 30



(XXXI) (XIX) (XXX)

Compounds of formula (XXXI) may be prepared starting from compounds of formula (XXXII), according to Scheme 31, for example using hydroxylamine monohydrate in ethanol at room temperature.

Scheme 31

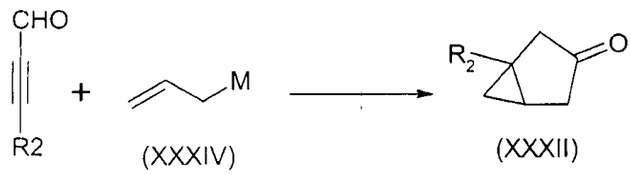


(XXXII) (XXXI)

Compounds of formula (XXXII), may be prepared starting from compounds of formula (XXXIII), according to Scheme 32, by rearrangement of the appropriate propargylic

aldehyde after reaction with the allylic derivative (XXXIV) where M can be $SiMe_2Cl$ or MgBr, as described in *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 8654 .

Scheme 32



(XXXIII) (XXXIV) (XXXII)

Compounds of formula (XXXIII) may be prepared by oxidation for example with Dess-Martin periodinane in DCM at room temperature from the appropriate alcohol (XXXV) according to Scheme 33.

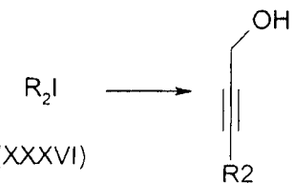
Scheme 33



(XXXV) (XXXIII)

Compounds of formula (XXXV) may be prepared from propargyl alcohol and appropriate lodo arene (XXXVI), in analogy with the method described in JOC, 2005, 70, 4043 and according to Scheme 34.

Scheme 34

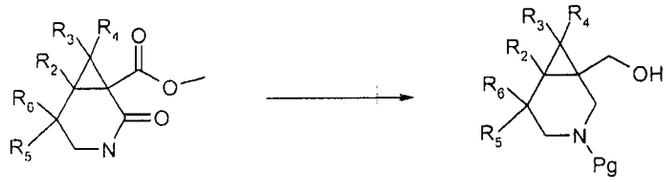


(XXXVI) (XXXV)

Compounds of formula (IIa_1), i.e. compounds of formula (IIa) wherein $R_3 = R_4 = H$, Pg is a suitable N-protecting group (typically Boc), may be obtained starting from compounds of

formula (XXXVII) as below defined, through reduction with borane in THF at refluxing temperature, according to Scheme 35.

Scheme 35



(XXXVII) (IIa$_1$)

Compounds of formula (XXXVII), wherein $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, may be obtained starting from compounds (XXXVIII), wherein $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, through reaction with sodium hydride in DMF, at temperature from 0 °C to room temperature, for 1-3 h, according to Scheme 36.

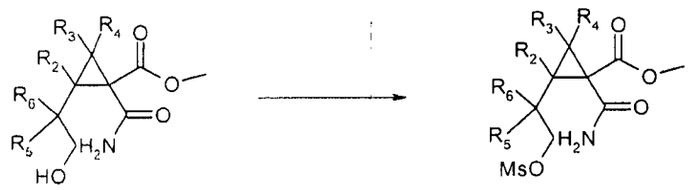
Scheme 36



(XXXVIII) (XXXVII)

Compounds of formula (XXXVIII), wherein $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, may be obtained starting from compounds (XXXIX) wherein R_2 is an aromatic or heteroaromatic group, $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, through reaction with mesyl chloride and TEA in DCM, at temperature from 0 °C to room temperature, according to Scheme 37.

Scheme 37



(XXXIX) (XXXVIII)

Compounds of formula (XXXIX), wherein $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, may be obtained starting from compounds (XL) wherein $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ and Pg a silyl protective group (e.g: 1,1-dimethylethyl)diphenylsilane), for example by standard Pg removal with TBAF in THF followed by reaction with ammonium hydroxide in a mixture of solvents, such as THF and methanol, at room temperature for several hours, according to Scheme 38

Scheme 38



(XL) (XXXIX)

Compounds of formula (XL), wherein $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ and Pg a silyl protective group (e.g: 1,1-dimethylethyl)diphenylsilane), may be obtained by reacting compounds (XLI) with diazomalonate (prepared as described in *Synthetic Comunication*, 1987, 17, 1709-1716) and rhodium (II) acetate, at 100 °C, in analogy with the method reported in WO/2005/058884, according to Scheme 39.

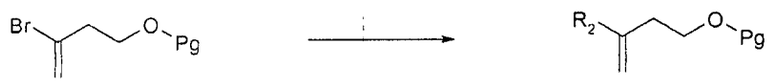
Scheme 39



(XLI) (XL)

Compounds of formula (XLI), wherein Pg is a silyl protective group (e.g: 1,1-dimethylethyl)diphenylsilane), may be obtained starting from compounds (XLII), wherein Pg is defined as before, by the Suzuky coupling procedure using the appropriate aryl or heteroaryl boronic acids or boronate esters, $Pd(PPh_3)_4$ and a base (e.g. Na_2CO_3), in a mixture of solvent (e.g. toluene, ethanol and water) at 80 °C, according to Scheme 40.

Scheme 40



(XLII) (XLI)

When Pg corresponds to the meaning defined above in Scheme 39 and 40, the corresponding compound of formula (XLII), [(3-bromo-3-buten-1-yl)oxy](1,1-dimethylethyl)diphenylsilane, can be prepared by reacting the corresponding compound of formula (XLIII), 3-bromo-3-buten-1-ol, with chloro(1,1-dimethylethyl)diphenylsilane and imidazole in DCM, at room temperature, according to Scheme 41.

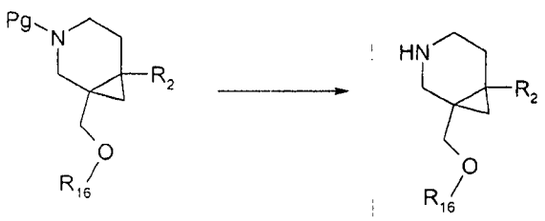
Scheme 41



(XLIII) (XLII)

Alternatively, compounds of formula (Im), i.e. compounds of formula (I) as above defined wherein R_1,R_3,R_4,R_5,R_6 are hydrogen and R_7 is a group X (wherein n=1), may be obtained from compounds of formula (XLIV) wherein Pg is a N-protecting group, typically Boc, through deprotection of N-Pg group according to Scheme 42. For example, when Pg is Boc, using TFA in DCM at temperature between 0°C and room temperature.

Scheme 42

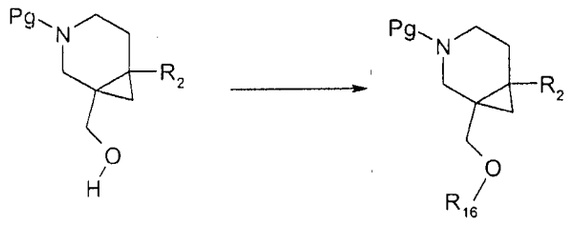


(XLIV) (Im)

Compounds of formula (XLIV) as above defined may be obtained starting from compounds of formula (XLV), wherein R_{16} = H, following standard alkylation procedures according to Scheme 43, e.g. using a $R_{16}Y$ alkylating agent such as MeI in the presence

of a strong base, such as NaH, in aprotic solvent, e. g. DMF, or THF, at temperature between 0°C and room temperature.

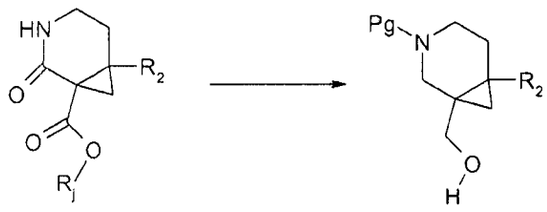
Scheme 43



(XLV) (XLIV)

Compounds of formula (XLV) as above defined may be obtained from compounds of formula (XLVI) where R_j is an alkyl group, according to Scheme 44, by simultaneous reduction of amide and ester groups with BH_3 or $LiAlH_4$ in aprotic solvent, mainly THF, at reflux and subsequent "in situ" nitrogen protection with a Pg group, tipically Boc, for example by using Boc anhydride under basic conditions at room temperature.

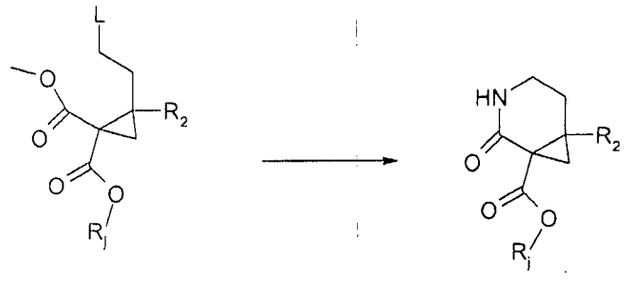
Scheme 44



(XLVI) (XLV)

Compounds of formula (XLVI) may be obtained according to Scheme 45 from compounds of formula (XLVII) wherein R_j is as above defined and L is a suitable leaving group, by nucleophilic displacement of the leaving group (L) e.g. mesylate, with NH_3 in MeOH under pressure in a hydrogenation apparatus (for example Parr), followed under the same conditions by intramolecular cyclisation of the intermediate amine to amide.

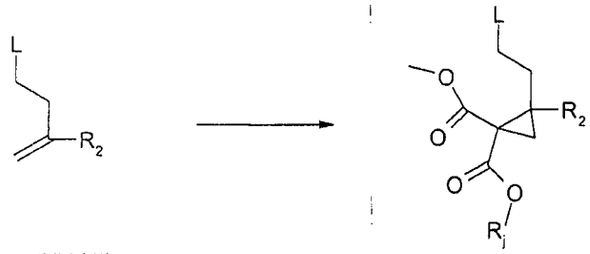
Scheme 45



(XLVII) (XLVI)

Compounds of formula (XLVII) as above defined, may be obtained according to Scheme 46 from compounds of formula (XLVIII), wherein L is as above defined, by carbene mediated cyclopropanation with dimethyl diazopropandioate and rhodium catalyst, for example $Rh_2(OAc)_2$, in chlorinated solvent, e.g, chlorobenzene or DCE, at temperature between 40°C and 80°C. If asymmetric rhodium catalyst is used, the reaction can be stereospecific.

Scheme 46



(XLVIII) (XLVII)

Compounds of formula (XLVIII), as above defined, may be obtained according to Scheme 47 from compounds of formula (XLIX) by suitable oxygen functionalisation aimed to obtain a leaving group as mesylate or tosylate e.g. using methansulfonyl chloride or tosyl chloride in DCM under basic condition at 0°C or room temperature.

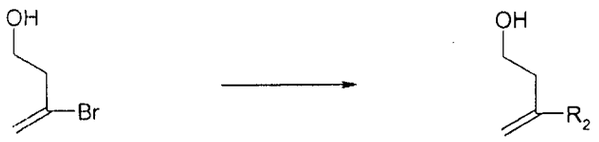
Scheme 47



(XLIX) (XLVIII)

Compounds of formula (XLIX) may be obtained according to Scheme 48 from compounds of formula (L) following the standard Suzuky coupling procedure using suitable boronic acids, $Pd(PPh_3)_4$ and a base e.g. Na_2CO_3 in a mixture of solvents e.g. toluene, ethanol and water at 80°C

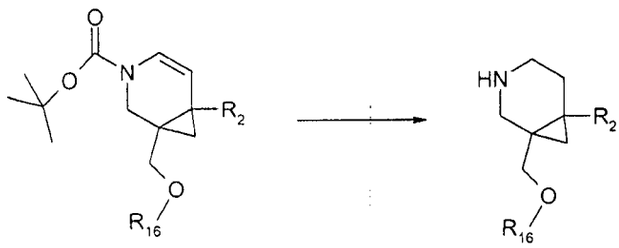
Scheme 48



(L) (XLIX)

Alternatively, compounds of formula (Im), i.e. compounds of formula (I) as above defined wherein R_1,R_3,R_4,R_5,R_6 are hydrogen and R_7 is a group X (wherein n=1), may be obtained from compounds of formula (LXIV), wherein groups R_2 and R_{16} are defined as for formula (I), through deprotection of t-butoxycarbonyl protecting group and contemporary double bond reduction according to Scheme 49. For example, reaction conditions may comprise treatment with trifluoroacetic acid and triethylsilane in toluene at room temperature. Alternative reducing agents may be used, for example Sodium triacetoxyboronhydride or Sodium boronhydride. Alternative solvents may also be used, for example dichloromethane, trifluorotoluene or chlorobenzene.

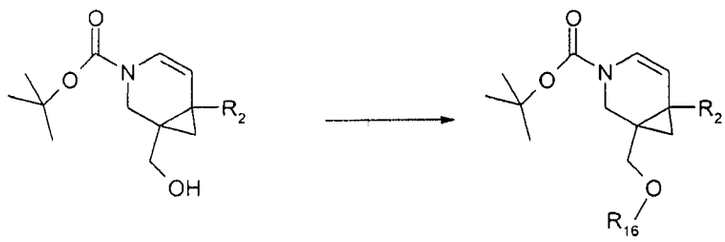
Scheme 49



(LXIV) (Im)

Compounds of formula (LXIV), as above defined, may be obtained from compounds of formula (LI), wherein group R_2 is defined as for formula (I), through alkylation of hydroxyl group with an alkylating agent $R_{16}Y$ [wherein Y is a leaving group, an halogen or a group $-OSO_2R$ (R= aryl or alkyl group)] according to Scheme 50. For example, reaction conditions may comprise treatment with potassium hydroxide in DMSO at room temperature of compound of formula (LI) and consequent addition of $R_{16}Y$. Alternative bases may be used, for example sodium hydroxide, potassium t-butoxide, cesium hydroxide or lithium hydroxide. Alternative solvents may also be used, for example dichloromethane or tetrahydrofurane.

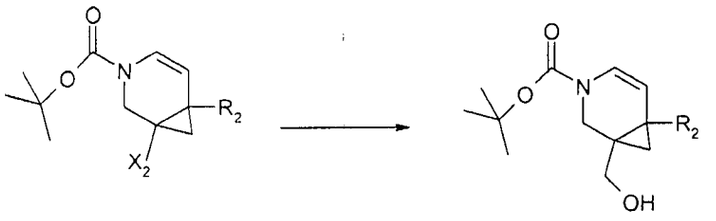
Scheme 50



(LI) (LXIV)

Compounds of formula (LI), as above defined, may be obtained from compounds of formula (LII), wherein group R_2 and X_2 are defined as for formula (I), through reduction of the esther moiety in group X_2 according to Scheme 51. For example, reaction conditions may comprise treatment with lithium boronhydride and EtOH in THF at room temperature. Alternative other reducing agents may be used, for example lithium aluminiumhydride, sodiumboronhydride or diisobuylaluminium hydride.

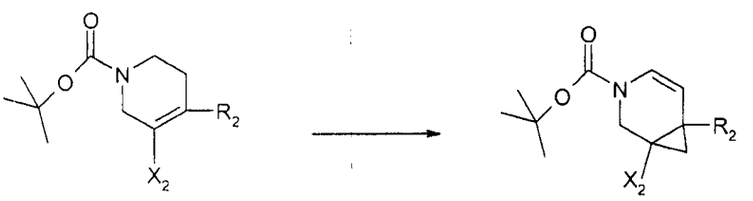
Scheme 51



(LII) (LI)

Compounds of formula (LII), as above defined, may be obtained from compounds of formula (LIII), wherein group R_2 and X_2 are defined as for formula (I), through reaction with an appropriate base in the presence of the appropriate alkylating agent according to Scheme 52. For example, reaction conditions may comprise treatment with Lithium t-butoxide and CH_2ICl in N-methyl pyrrolidone at low temperature (for example -20 to +10°C). Alternative alkylating agents may be used, for example CH_2I_2. Alternative solvents may be used, for example DMF or THF. Alternative bases may be used, for example LDA or NaH.

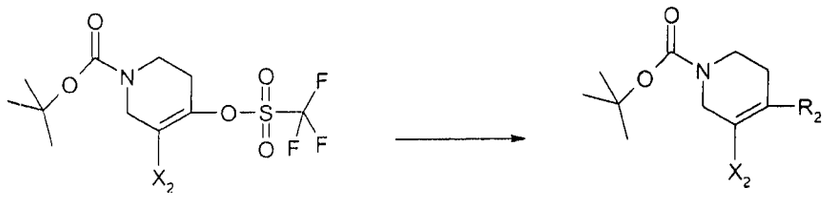
Scheme 52



(LIII) (LII)

Compounds of formula (LIII), as above defined, may be obtained from compounds of formula (LIV), wherein group X_2 is defined as for formula (I), through coupling reaction with an appropriate boronic acid $R_2B(OH)_2$, wherein R_2 is as defined for compounds of formula (I), according to Scheme 53. For example, reaction conditions may comprise treatment with $R_2B(OH)_2$ as above defined, in the presence of $Pd(OAc)_2$, PPh_3 and diisopropylethylamine toluene and water at a temperature ranging from room temperature to 80°C. Alternative catalysts may be used, for example $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$.

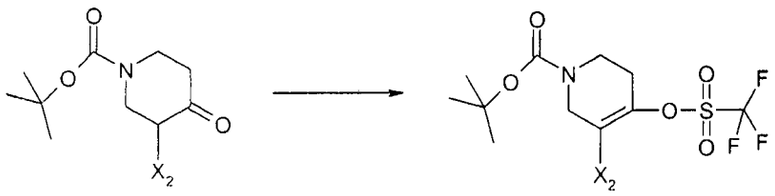
Scheme 53



(LIV) (LIII)

Compounds of formula (LIV), as above defined, may be obtained from compounds of formula (LV), wherein group X_2 is defined as for formula (I), through formation of the triflate derivative according to Scheme 54. For example, reaction conditions may comprise treatment with triflic anhydride, in the presence of diisopropylethylamine and in toluene at a temperature ranging from 0^0C to room temperature.

Scheme 54

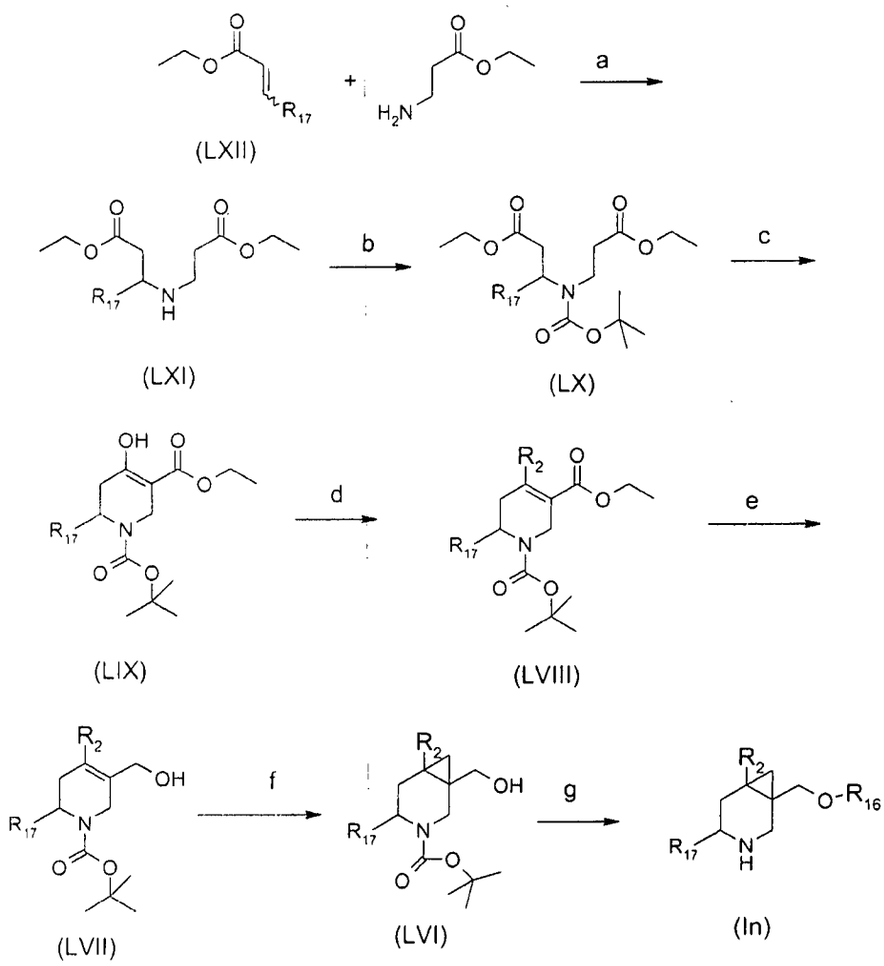


(LV) (LIV)

Compounds of formula (In), i.e. compounds of formula (I) wherein R_1,R_5, R_6, R_3,R_4 are hydrogen and R_7 is a group X wherein n is 1, may be prepared according to Scheme 55, through the procedures below described, starting from compound of formula (LXII):

69

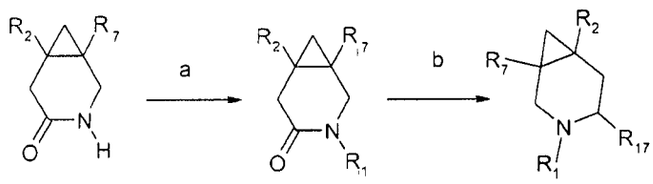
Scheme 55



Example of Reaction conditions: a = EtOH, 8 hrs, RT; b = BOC_2O; K_2CO_3, from 0 °C to RT for 48 hrs; c = EtONa, Toluene, from 0 °C to RT, overnight; d = 1) NaH and 1,1,1-trifluoro-N-phenyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanesulfonamide, DMF, 1h; 2) toluene/ EtOH; $R_2B(OH)_2$, , K_2CO_3, $Pd(Ph_3P)_4$, 80 °C, 1 h. ; e= $LiAlH_4$,THF from -20 °C to RT, 2 h.; f = Et_2Zn,CH_2I_2 DCM , RT, overnight.; g = NaH, $R_{16}I$, DMF, 0 °C to RT.

Compounds of formula (Io), i.e. compounds of formula (I) wherein R_1, R_5, R_6, R_3,R_4 are hydrogen and R_1 is an alkyl group, may be prepared according to Scheme 56, starting from compounds of formula (XXX) through the procedures below described:

Scheme 56



(XXX) (LXIII) (Io)

Example of Reaction conditions: a = R_1Y , NaH, DMF; b = $R_{17}MgBr$, THF, $NaCNBH_3$.

When a specific enantiomer or diastereoisomer of a compound of formula (I)' or salts thereof, is required, this may be obtained for example by resolution of a corresponding enantiomeric or diastereoisomeric mixture using conventional methods.

Thus, for example, specific enantiomers or diastereoisomers of the compounds may be obtained from the corresponding enantiomeric or diastereoisomeric mixture using chiral chromatographic methods such as for example chiral HPLC (for reference procedure see for example separation of E2a and E3a, of E5a and E6a, of E9a and E10a, of E19a and E20a, of E26a and E27a).

Alternatively, specific enantiomers or diastereoisomers of the compounds may be obtained from the corresponding enantiomeric or diastereoisomeric mixture using chiral crystallization methods such as precipitation with chiral acids (for reference procedure see for example E34 and E35).

Furthermore a specific enantiomer or diastereoisomer of a compound of the invention may be synthesised from the appropriate optically active intermediate using any of the general processes described herein.
Alternatively, a specific enantiomer or diastereoisomer of a compound the invention may be synthesised from the appropriate stereochemically enriched intermediate using any of the general processes described herein and by combining it with any of the conventional resolution methods above described.

Optically active intermediates or stereochemically enriched intermediates, may be generated by resolution of a corresponding enantiomeric or diastereosiomeric mixtures using conventional methods (for reference procedure see for example P60), or by performance of stereoselective reactions (for reference procedure see for example P67) or by combining different resolution techniques.

Also specific enantiomers or diastereoisomers of the compounds may be obtained by combining conventional methods above described.

The compounds of the present invention are useful in the treatment of disorders or diseases responsive to the monoamine neurotransmitter re-uptake inhibiting activity of the compounds. This activity of the compounds of the invention may make them useful in the treatment of Parkinsonism, depression, eating disorders, sleep disorders, substance related disorders, attention-deficit hyperactivity disorders, anxiety disorders, cognition impairment, sexual dysfunctions, obsessive compulsive spectrum disorders, Gilles de la Tourettes disease and senile dementia, as well as other disorders sensitive to the monoamine neurotransmitter re-uptake-inhibiting activity of the compounds.

Within the context of the present invention, the terms describing some 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.

The term "depression" includes:

Depression and mood disorders including Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode and Hypomanic Episode; Depressive Disorders including Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder (300.4), Depressive Disorder Not Otherwise Specified (311); Other Mood Disorders including Mood Disorder Due to a General Medical Condition (293.83) which includes the subtypes With Depressive Features, With Major Depressive-like Episode, With Manic Features and With Mixed Features), Substance-Induced Mood Disorder (including the subtypes With Depressive Features, With Manic Features and With Mixed Features) and Mood Disorder Not Otherwise Specified (296.90): Bipolar Disorders including Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder (Recurrent Major Depressive Episodes with Hypomanic Episodes) (296.89), Cyclothymic Disorder (301.13) and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80);

The term "anxiety disorders" includes:

Anxiety disorders including Panic Attack; Panic Disorder including Panic Disorder without Agoraphobia (300.01) and Panic Disorder with Agoraphobia (300.21); Agoraphobia; Agoraphobia Without History of Panic Disorder (300.22), Specific Phobia (300.29, formerly Simple Phobia) including the subtypes Animal Type, Natural Environment Type, Blood-Injection-Injury Type, Situational Type and Other Type), Social Phobia (Social Anxiety Disorder, 300.23), Obsessive-Compulsive Disorder (300.3), Posttraumatic Stress Disorder (309.81), Acute Stress Disorder (308.3), Generalized Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Due to a General Medical Condition (293.84), Substance-Induced Anxiety Disorder, Separation Anxiety Disorder (309.21), Adjustment Disorders with Anxiety (309.24) and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00):

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;

The term "Sleep disorder" includes:

Sleep disorders including primary sleep disorders such as Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type;

The term "eating disorder" include:

Eating disorders such as Anorexia Nervosa (307.1) including the subtypes Restricting Type and Binge-Eating/Purging Type; Bulimia Nervosa (307.51) including the subtypes Purging Type and Nonpurging Type; Obesity; Compulsive Eating Disorder; Binge Eating Disorder; and Eating Disorder Not Otherwise Specified (307.50):

The term "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder" includes:

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder including the subtypes Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Combined Type (314.01), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Hyperactive-Impulse Type (314.01) and Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (314.9); Hyperkinetic Disorder; Disruptive Behaviour Disorders such as Conduct Disorder including the subtypes childhood-onset type (321.81), Adolescent-Onset Type (312.82) and Unspecified Onset (312.89), Oppositional Defiant Disorder

(313.81) and Disruptive Behaviour Disorder Not Otherwise Specified; and Tic Disorders such as Tourette's Disorder (307.23);

The term "Cognition impairment" includes:

Cognition impairment including cognition impairment in other diseases such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, other psychiatric disorders and psychotic conditions associated with cognitive impairment, e.g. Alzheimer's disease;

The term "Sexual dysfunctions" includes:

Sexual dysfunctions including Sexual Desire Disorders such as Hypoactive Sexual Desire Disorder (302.71), and Sexual Aversion Disorder (302.79); sexual arousal disorders such as Female Sexual Arousal Disorder (302.72) and Male Erectile Disorder (302.72); orgasmic disorders such as Female Orgasmic Disorder (302.73), Male Orgasmic Disorder (302.74) and Premature Ejaculation (302.75); sexual pain disorder such as Dyspareunia (302.76) and Vaginismus (306.51); Sexual Dysfunction Not Otherwise Specified (302.70); paraphilias such as Exhibitionism (302.4), Fetishism (302.81), Frotteurism (302.89), Pedophilia (302.2), Sexual Masochism (302.83), Sexual Sadism (302.84), Transvestic Fetishism (302.3), Voyeurism (302.82) and Paraphilia Not Otherwise Specified (302.9); gender identity disorders such as Gender Identity Disorder in Children (302.6) and Gender Identity Disorder in Adolescents or Adults (302.85); and Sexual Disorder Not Otherwise Specified (302.9);

The term "Obsessive compulsive spectrum disorder" includes:

Obsessive compulsive spectrum disorder including Obsessive compulsive disorders (300.3), somatoform disorders including body dysmorphic disorder (300.7) and hyperchondriasis (300.7), bulimia nervosa (307.51), anorexia nervosa (307.1), eating disorders not elsewhere classified (307.50) such as binge eating, impulse control disorders not elsewhere classified (including intermitted explosive disorder (312.34), compulsive buying or shopping, repetitive self-mutilation, onychophagia, psychogenic excoriation, kleptomania (312.32), pathological gambling (312.31), trichotillomania (312.39) and internet addiction), paraphilia (302.70) and nonparaphilic sexual addictions, Sydeham's chorea, torticollis, autistic disorders (299.0), compulsive hoarding, and movement disorders, including Tourette's syndrome (307.23).

All of the various forms and sub-forms of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention.

In an embodiment, compounds of the invention may be useful as analgesics. For example they may be useful in the treatment of chronic inflammatory pain (e.g. pain associated with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rheumatoid spondylitis, gouty arthritis and juvenile arthritis); musculoskeletal pain; lower back and neck pain; sprains and strains; neuropathic pain; sympathetically maintained pain; myositis; pain associated with cancer and fibromyalgia; pain associated with migraine; pain associated with influenza or other viral infections, such as the common cold; rheumatic fever; pain associated with functional bowel disorders such as non-ulcer dyspepsia, non-cardiac chest pain and irritable bowel syndrome; pain associated with myocardial ischemia; post operative pain; headache; toothache; and dysmenorrhea.

Compounds of the invention may be useful in the treatment of neuropathic pain. Neuropathic pain syndromes can develop following neuronal injury and the resulting pain may persist for months or years, even after the original injury has healed. Neuronal injury may occur in the peripheral nerves, dorsal roots, spinal cord or certain regions in the brain. Neuropathic pain syndromes are traditionally classified according to the disease or event that precipitated them. Neuropathic pain syndromes include: diabetic neuropathy; sciatica; non-specific lower back pain; multiple sclerosis pain; fibromyalgia; HIV-related neuropathy; post-herpetic neuralgia; trigeminal neuralgia; and pain resulting from physical trauma, amputation, cancer, toxins or chronic inflammatory conditions. These conditions are difficult to treat and although several drugs are known to have limited efficacy, complete pain control is rarely achieved. The symptoms of neuropathic pain are incredibly heterogeneous and are often described as spontaneous shooting and lancinating pain, or ongoing, burning pain. In addition, there is pain associated with normally non-painful sensations such as "pins and needles" (paraesthesias and dysesthesias), increased sensitivity to touch (hyperesthesia), painful sensation following innocuous stimulation (dynamic, static or thermal allodynia), increased sensitivity to noxious stimuli (thermal, cold, mechanical hyperalgesia), continuing pain sensation after removal of the stimulation (hyperpathia) or an absence of or deficit in selective sensory pathways (hypoalgesia).

Compounds of the invention may also be useful in the amelioration of inflammatory disorders, for example in the treatment of skin conditions (e.g. sunburn, burns, eczema, dermatitis, psoriasis); ophthalmic diseases such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis and of acute injury to the eye tissue (e.g. conjunctivitis); lung disorders (e.g. asthma, bronchitis, emphysema, allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, pigeon fancier's disease, farmer's lung, chronic obstructive pulmonary disease, (COPD); gastrointestinal tract disorders (e.g. aphthous ulcer, Crohn's disease, atopic gastritis, gastritis varialoforme, ulcerative colitis, coeliac disease, regional ileitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, gastroesophageal reflux disease); other conditions with an inflammatory component such as migraine, multiple sclerosis, myocardial ischemia.

In one embodiment, compounds of the invention are useful in the treatment of depression and anxiety disorders.

In another embodiment, compounds of the invention are useful in the treatment of depression.

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

In an alternative or further aspect there is provided a method for the treatment of a mammal, including man, in particular in the treatment of disorders or diseases responsive to the monoamine neurotransmitter re-uptake inhibiting activity of the compounds, comprising administration of an effective amount of a compound of the invention.

In one embodiment, the invention provides a method of treating a condition for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of the invention.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a condition for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment, the invention provides a method of treating depression which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a condition for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, the invention provides a compound of the invention for use in therapy.

In a further embodiment, the invention provides a compound of the invention for use in the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

In one aspect, the invention provides the use of compounds of the invention, for the manufacture of a medicament for the treatment of disorders or diseases responsive to monoamine neurotransmitter re-uptake inhibiting activity.

In one embodiment, the invention provides the use of a compound of a compound of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

In a further embodiment, the invention provides the use of (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

In another embodiment, the invention provides the use of (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a

condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

The compounds of the invention may also be used in combination with other therapeutic agents. The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of the invention together with a further therapeutic agent.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat or prevent psychotic disorders: i) antipsychotics; ii) drugs for extrapyramidal side effects, for example anticholinergics (such as benztropine, biperiden, procyclidine and trihexyphenidyl), antihistamines (such as diphenhydramine) and dopaminergics (such as amantadine); iii) antidepressants; iv) anxiolytics; and v) cognitive enhancers for example cholinesterase inhibitors (such as tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine).

The compounds of the invention may be used in combination with antidepressants to treat or prevent depression and mood disorders.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat or prevent bipolar disease: i) mood stabilisers; ii) antipsychotics; and iii) antidepressants.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat or prevent anxiety disorders: i) anxiolytics; and ii) antidepressants.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to improve nicotine withdrawal and reduce nicotine craving: i) nicotine replacement therapy for example a sublingual formulation of nicotine beta-cyclodextrin and nicotine patches; and ii) bupropion.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to improve alcohol withdrawal and reduce alcohol craving: i) NMDA receptor antagonists for example acamprosate; ii) GABA receptor agonists for example tetrabamate; and iii) Opioid receptor antagonists for example naltrexone.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to improve opiate withdrawal and reduce opiate craving: i) opioid mu receptor agonist/opioid

kappa receptor antagonist for example buprenorphine; ii) opioid receptor antagonists for example naltrexone; and iii) vasodilatory antihypertensives for example lofexidine.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat or prevent sleeping disorders: i) benzodiazepines for example temazepam, lormetazepam, estazolam and triazolam; ii) non-benzodiazepine hypnotics for example zolpidem, zopiclone, zaleplon and indiplon; iii) barbiturates for example aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbita and phenobarbital; iv) antidepressants; v) other sedative-hypnotics for example chloral hydrate and chlormethiazole.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat anorexia: i) appetite stimulants for example cyproheptidine; ii) antidepressants; iii) antipsychotics; iv) zinc; and v) premenstral agents for example pyridoxine and progesterones.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat or prevent bulimia: i) antidepressants; ii) opioid receptor antagonists; iii) antiemetics for example ondansetron; iv) testosterone receptor antagonists for example flutamide; v) mood stabilisers; vi) zinc; and vii) premenstral agents.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat or prevent autism: i) antipsychotics; ii) antidepressants; iii) anxiolytics; and iv) stimulants for example methylphenidate, amphetamine formulations and pemoline.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat or prevent ADHD: i) stimulants for example methylphenidate, amphetamine formulations and pemoline; and ii) non-stimulants for example norepinephrine reuptake inhibitors (such as atomoxetine), alpha 2 adrenoceptor agonists (such as clonidine), antidepressants, modafinil, and cholinesterase inhibitors (such as galantamine and donezepil).

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat personality disorders: i) antipsychotics; ii) antidepressants; iii) mood stabilisers; and iv) anxiolytics.

The compounds of the invention may be used in combination with the following agents to treat or prevent male sexual dysfunction: i) phosphodiesterase V inhibitors, for example vardenafil and sildenafil; ii) dopamine agonists/dopamine transport inhibitors for example apomorphine and buproprion; iii) alpha adrenoceptor antagonists for example phentolamine; iv) prostaglandin agonists for example alprostadil; v) testosterone agonists such as testosterone; vi) serotonin transport inhibitors for example serotonin reuptake inhibitors; v) noradrenaline transport inhibitors for example reboxetine and vii) 5-HT1A agonists, for example flibanserine.

The compounds of the invention may be used in combination with the same agents specified for male sexual dysfunction to treat or prevent female sexual dysfunction, and in addition an estrogen agonist such as estradiol.

Antipsychotic drugs include Typical Antipsychotics (for example chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, trifluoperazine, thiothixine, haloperidol, molindone and loxapine); and Atypical Antipsychotics (for example clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripirazole, ziprasidone and amisulpride).

Antidepressant drugs include serotonin reuptake inhibitors (such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, paroxetine and sertraline); dual serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors (such as venlafaxine, duloxetine and milnacipran); Noradrenaline reuptake inhibitors (such as reboxetine); tricyclic antidepressants (such as amitriptyline, clomipramine, imipramine, maprotiline, nortriptyline and trimipramine); monoamine oxidase inhibitors (such as isocarboxazide, moclobemide, phenelzine and tranylcypromine); and others (such as bupropion, mianserin, mirtazapine, nefazodone and trazodone).

Mood stabiliser drugs include lithium, sodium valproate/valproic acid/divalproex, carbamazepine, lamotrigine, gabapentin, topiramate and tiagabine.

Anxiolytics include benzodiazepines such as alprazolam and lorazepam.

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 the invention 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.

In one embodiment, a pharmaceutical composition comprising (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier is provided.

The compounds of the invention 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 the invention 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 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 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 0.5 to 250 mg (and for parenteral administration contains for example from 0.05 to 25 mg) of a compound of the invention 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 1 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 salt thereof calculated as the free base, the compound being administered 1 to 4 times per day, for example 1 to 2 time a day. In one embodiment, the compound of the invention may be administered once a day.

Suitably the compounds will be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more.

For oral administration a typical dose may be in the range of 1 to 200 mg per day, for example 60 to 200 mg per day.

When a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art. It will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations by any convenient route.

The invention is also directed to a novel kit-of-parts that is suitable for use in the treatment of disorders as above defined comprising a first dosage form comprising a compound of the invention and a second dosage form comprising another therapeutic agent, for simultaneous, separate or sequential administration.

When administration is sequential, either the compound of the invention or the second therapeutic agent may be administered first. When administration is simultaneous, the combination may be administered either in the same or different pharmaceutical composition.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such manner as are known for such compounds in the art.

Biological Assays

Cell biology

a) Generation of stable LLCPK cell lines expressing hSERT, hNET, and hDAT

Stable cell line expressing human serotonin transporter (hSERT) may be created by transfecting Lewis Lung Carcinoma Porcine tubule Kidney (LLC-PK1 or LLCPK) cells with hSERT cloned into the mammalian expression vector pCDNA3.1 Hygro(+).

Stable cell line expressing human norepinephrine transporter (hNET) may be created by transfecting LLCPK cells with hNET cloned into the mammalian expression vector pRC/CMV.

Stable cell line expressing human dopamine transporter (hDAT) may be created by transfecting LLCPK cells with hDAT cloned into the mammalian expression vector pDESTCDNA3.1.

One example of reference procedure for transfecting LLCPK cells with hDAT, hSERT and hNET may be found in H. Gu, S.C. Wall and G. Rudnick, J. Biol. Chem. (1994) 269 : 7124-7130.

Each cell line is cultured independently in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% of Foetal Bovine Serum (FBS) supplemented with 400 µg/ml hygromicin (hSERT) or geneticin at 500 µg/ml (hNET) or at 1000 µg/ml (hDAT). Cells are maintained at 37°C in a humidified environment containing 5% CO2 in air.

b) Generation of BacMam viruses for the expression of hSERT, hNET, and hDAT in mammalian cells

Membranes for the SPA-binding assays are produced by HEK-293F cell infection with BacMam viruses generated for each single human SERT, NET, and DAT transporter. hSERT and hDAT are cloned into pFBMRfA vector whereas hNET is cloned into pFASTBacMam1 vector. The generation and use of BacMam viruses is described in Condreay JP et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96:127-132 and Hassan NJ et al, Protein Expression and Purification, 47(2): 591-598, 2006.

Affinity to the human transporters SERT, NET and DAT

The affinities of the compounds of the invention for the human serotonin transporter (SERT), human norepinephrine transporter (NET) and for the human dopamine transporter (DAT) may be determined by one of the assays described below. Such affinity is typically calculated from the IC_{50} obtained in competition experiments as the concentration of a compound necessary to displace 50% of the radiolabeled ligand from the transporter, 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 transporter (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973). In the context of the present invention pKi values (corresponding to the antilogarithm of Ki) are used instead of Ki; pKi results are only estimated to be accurate to about 0.3-0.5.

a) Filtration binding assay on membranes form hSERT, hNET, and hDAT LLCPK cell lines

- Membrane preparation

hSERT-LLCPK or hDAT-LLCPK or hNET-LLCPK cell lines are used for the membrane preparations for radioligand binding assays. Each cell line is cultured independently in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% of Foetal Bovine Serum (FBS) supplemented with 400 µg/ml hygromicin (hSERT) or geneticin at 500 µg/ml (hNET) or at 1000 µg/ml (hDAT).When cells are at 70-80% of confluence, the culture medium is removed and the cells harvested with phosphate buffered saline (PBS) containing 5 mM EDTA. Cell suspension is centrifuged at 900g for 5 minutes at 4°C. The resultant pellets are re-suspended in 30-50 volumes of Assay Buffer (50mM Tris pH 7.7 containing 120mM NaCl, 5mM KCl, 10µM pargyline and 0.1% ascorbic acid) and homogenized using a glass-teflon Potter homogeniser and centrifuged at 48000g for 20 minutes at 4°C. The resultant membrane pellets are re-suspended in the same volume of Assay Buffer, incubated for 20 minutes at 37°C and centrifuged as before at 48000g. The final protein concentration for each preparation is adjusted to give approximately 480µg protein/ml for hSERT-LLCPK, hDAT-LLCPK and hNET-LLCPK, as determined by the Bio-Rad Protein Assay kit. Membranes are stored at -80°C as 1ml aliquots until required.

- Filtration assay protocol for hSERT, hNET, and hDAT

General references for monoamine transporters filtration binding assay may be: *Michael J. Owens, et al, Neurotrasmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites, JPET, 283:1305-1322, 1997; Per Allard, Jan O. Marcusson, Svate B. Ross, [3H]WIN-35,428 binding in the human brain, Brain Res., 706 :347-350, 1996.*

The affinity of the compounds of the invention to bind the re-uptake site of SERT may be assessed using [^{3}H]citalopram filtration binding assay performed on hSERT-LLCPK cell membranes. In details, competition binding assay is conducted in deep-well 96 well plate (1ml, NUNC, cod.260252) in a total volume of 400µl, with each concentration in duplicate. 4µl of test compound (100X solution in neat DMSO as 7 point curve ranging from 10^{-6} to 10^{-12}M, final concentration) or DMSO (to define total binding) or a final concentration of 10µM fluoxetine in DMSO (to define non-specific binding, NSB) are added to wells; after this, 200µl of [N-Methyl-^{3}H]citalopram (Amersham Biosciences, 80 Ci/mmol) at the final concentration of 0.25nM in Assay Buffer, is added to all wells and finally the reaction is started by adding 200µl/well of membranes diluted 1:80 in Assay Buffer at concentration of about 2.5µg/well of protein. The reaction is carried out at room temperature for 2 hours and then stopped by rapid filtration through GF/B Unifilter 96-filterplate (Perkin-Elmer) pre-soaked in 0.5% polyethylenimmine (PEI) using a Perkin-Elmer FilterMat-196 harvester. Filterplate is washed 3 times with 1ml/well ice-cold 0.9% NaCl solution. The plate is dried in an oven for 60 min at 50°C then opaque bottom-seal is placed on the underside of the plate and 50µl of Microscint 20 (Perkin-Elmer) added to each well. Plate is sealed with a TopSeal and the radioactivity in the samples is counted for 4 min using TopCount liquid scintillation counter (Packard-Perkin-Elmer) and recorded as counts per minute (CPM).

Competition binding assay for hNET may be conducted essentially as previously reported for hSERT in 96 well format and in a final assay volume of 400µl, except for the use of hNET-LLCPK cell membranes (1:40 dilution i.e. 4.8µg of protein/well) and [^{3}H]nisoxetine as radioligand (1.5nM [N-methyl-^{3}H]nisoxetine, Amersham Biosciences, 84 Ci/mmol). 10µM desipramine is used for NSB.

Competition binding assay for hDAT may be conducted essentially as previously reported for hSERT and hNET in 96 well format and in a final assay volume of 400µl, except for the use of hDAT-LLCPK cell membranes (1:20 i.e. 9.6µg of protein/well) and [^{3}H]WIN-35,428 as radioligand (10nM [N-Methyl-^{3}H]WIN-35,428, Perkin Elmer, 85.6 Ci/mmol).

Furthermore, 10μM GBR-12909 is used for NSB and the incubation time of the binding reaction is 1 hour at room temperature.

b) Scintillation Proximity Assay (SPA) for human DAT, NET and SERT binding

- Transduction of HEK-293F cells with hSERT/hDAT/hNET BacMam viruses

The HEK-293F suspension cell line (Invitrogen) is routinely grown in 293_Freestyle Expression media (Invitrogen) in shake flask suspension culture. The culture is transduced with the appropriate transporter BacMam at a MOI (multiplicity of infection) of 100 virus particles per cell and incubated for 48hrs at 37°C, 5% CO_2 in air, shaken at 90rpm in a humidified shaker incubator. The culture is then harvested by centrifugation at 1000*g*, 4°C, for 10 minutes and the cell pellet stored at -80°C until required.

- Preparation of BacMam hSERT/hDAT/hNET-HEL293F cell membranes

Transduced cell pellets are re-suspended to 10x volume with buffer-A (50mM HEPES, 1mM EDTA, 1mM leupeptin, 25ug/mL bacitracin, 1mM phenylmethylsulfonylfluoride, PMSF, 2μM pepstatin A, pH 7.7) and homogenised with 2x 15 second bursts in a glass Waring blender. The homogenate is then centrifuged for 20 minutes at 500*g*. Following this, the supernatant is pooled and centrifuged at 13,000*g* for 30 minutes. Pellets are then re-suspended to 4x original pellet volume with buffer-B (50mM TRIS pH 7.4, 130mM NaCl) and forced through a 0.8mm needle to give a homogeneous suspension. Membrane aliquots are stored at -80°C until required. The protein concentration is quantified by Bradford assay.

- SPA-binding assay protocol for hSERT, hNET, and hDAT

The affinity of the compounds of the invention to the hSERT, hNET or hDAT can be also assessed by using the [^{3}H]citalopram, [^{3}H]nisoxetine or [^{3}H]WIN-35,428 binding assays with the SPA technology on BacMam-recombinant human SERT, NET and DAT membranes produced as described before. With the SPA technology (GE Healthcare, Amersham) only transporter-bound radioactivity can elicit bead excitation thus no separation of the bound/ unbound radioligand is required.

The protocol for hSERT binding SPA is based on Trilux beta-counter (Wallac, Perkin-Elmer). Briefly, 0.5μL of test compound in neat DMSO (or 1μM fluoxetine as positive control) is added by 50μL of the SPA mixture, containing 2mg/mL SPA beads (Amersham RPNQ0001), 4μg/mL hSERT Bacmam membranes, 0.01% pluronic F-127, 2.5nM [^{3}H]citalopram in the assay buffer (20mM HEPES, 145mM NaCl, 5mM KCl, pH 7.3).

Incubation are performed at room temperature for at least 2 hours. Counts are stable and could be read up to 3 days.

Alternatively, hDAT hNET and hSERT SPA-binding assays are performed by using a Viewlux beta-counter (Wallac, Perkin-Elmer) with imaging PS-WGA beads (Amersham RPNQ0260) in a final assay volume of 30µL and in a 384-well plate format (Greiner 781075). Briefly, 0.3µL of test compound in neat DMSO and 0% and 100% effect controls (DMSO for total binding and 10 or 1µM indatraline as positive control) are added to the wells by using a Hummingbird (Genomic Solutions), followed by the addition of 30µL of the SPA mixture, containing 1mg/mL SPA beads (hSERT) or 2mg/ml SPA beads (hDAT and hNET), 40µg/ml or 20µg/ml or 6 µg/ml of hDAT or hNET or hSERT BacMam membranes, 0.02% pluronic F-127, 10nM [^{3}H]WIN-35,428 or 10nM [^{3}H]nisoxetine or 3nM [^{3}H]citalopram for hDAT or hNET or hSERT binding SPA in the assay buffer (20mM HEPES, 145mM NaCl, 5mM KCl, pH 7.3-7.4). Incubation is performed at room temperature for at least 2 hours, best overnight in the dark. Bound radioactivity is recorded by using a 600s 6x binning and 613nm emission filter with the Viewlux instrument.

Compound affinity range for human transporters SERT, NET, and DAT

The compounds of formula (I)' typically show pKi greater than 4.5 towards each of the three transporters SERT, NET and DAT. In one embodiment, the compounds of formula(I) typically show pKi greater than 5.5 for each of the three transporters. In another embodiment, the compounds of formula (I)' typically show pKi greater than 6.5 for each of the three transporters. In a further embodiment, the compounds of formula (I)' typically show pKi greater than 7.5 for each of the three transporters.

In one embodiment, the present invention provides compounds of formula (I)' having a hSERT pKi comprised between 7 and 8.5. In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I)' having a hSERT pKi comprised between 8.5 and 10.

In one embodiment, the present invention provides compounds of formula (I) having a hDAT pKi comprised between 6.5 and 7.5. In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I)' having a hDAT pKi comprised between 7.5 and 8.5.

In one embodiment, the present invention provides compounds of formula (I)' having a hNET pKi comprised between 6.5 and 7.5. In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I)' having a hNET pKi comprised between 7.5 and 8.5.

In one embodiment, the present invention provides compounds of formula (I)' having a a hSERT pKi comprised between 8.5 and 10, a hNET pKi comprised between 7.5 and 8.5 and a hDAT pKi comprised between 7.5 and 8.5.

In one embodiment, the present invention provides compounds of formula (I)' having a hSERT pKi comprised between 9 and 10, a hNET pKi comprised between 8.0 and 8.5 and a hDAT pKi comprised between 7.5 and 8.0.

Examples

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

In the procedures that follow, after each starting material, reference to a Preparation or Example by number is typically provided. This is provided merely for assistance to the skilled chemist. The starting material may not necessarily have been prepared from the batch referred to.

Where reference is made to the use of a "similar" or "analogous" procedure, as will be appreciated by those skilled in the art, such a procedure may involve minor variation, for example reaction temperature, reagent/solvent amount, reaction time, work-up conditions or chromatographic purification conditions.

Compounds are named using ACD/Name PRO 6.02 chemical naming software (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada).

All temperatures refer to °C.

Proton Magnetic Resonance (NMR) spectra are typically recorded either on Varian instruments at 300, 400 or 500 MHz, or on a Bruker instrument at 300 and 400 MHz. Chemical shifts are reported in ppm (d) using the residual solvent line as internal standard. Splitting patterns are designed as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m,

multiplet; b, broad. The NMR spectra were recorded at a temperature ranging from 25 to 90°C. When more than one conformer was detected the chemical shifts for the most abundant one is reported.

Mass spectra (MS) are typically taken on a 4 II triple quadrupole Mass Spectrometer (Micromass UK) or on a Agilent MSD 1100 Mass Spectrometer, operating in ES (+) and ES (-) ionization mode or on an Agilent LC/MSD 1100 Mass Spectrometer, operating in ES (+) and ES (-) ionization mode coupled with HPLC instrument Agilent 1100 Series. In the mass spectra only one peak in the molecular ion cluster is reported.

When HPLC walk-up retention time is reported, the analysis is done on a HPLC Agilent 1100 Series Instrument with the following method: Column: Luna C18 100A 50x2mm, 3micron; Mobile Phase:(MeCN + 0.05% TFA) / (H2O + 0.05% TFA) gradient 0/100 to 95/5 in 8 minutes; Flux 1ml/min.

Flash silica gel chromatography was carried out on silica gel 230-400 mesh (supplied by Merck AG Darmstadt, Germany) or over Varian Mega Be-Si pre-packed cartridges or over pre-packed Biotage silica cartridges.

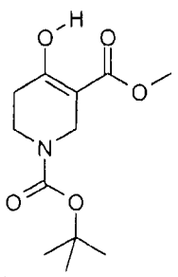
In a number of preparations, purification was performed using either Biotage manual flash chromatography (Flash+) or automatic flash chromatography (Horizon or SP1) systems. All these instruments work with Biotage Silica cartridges.

X-Ray Powder Diffraction (XRPD): It will be recognised that spectra and diffraction data will vary slightly according to various factors such as the temperature, concentration and instrumentation used. The skilled person will recognise that XRPD peak positions are affected by differences in sample height. The peak positions quoted herein are thus subject to a variation. The skilled person will also recognise that the relative intensities of peaks may change due to preferred orientation effects.

Differential Scanning Calorimetry (DSC): It should be recognized that the endotherm peak as measured is dependent under a number of factors including the machine employed, the rate of heating, the calibration standard, humidity and the purity of the sample used. Melting points reported in the experimentals are estimated on the basis of the onset of endotherm peaks registered during DSC analysis.

The following abbreviations are used in the text: TBAF = tetrabutylammonium fluoride, DCE= dichloroethane, 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; DCM = dichloromethane; DMF = N,N'-dimethylformamide; MeOH = methanol; TEA or Et_3N= triethylamine; THF = tetrahydrofurane; EA, AcOEt or EtOAc = ethyl acetate; cy = cyclohexane; EtOH = ethyl alcohol; $ZnEt_2$= diethylzinc; MTBE = methyl t-butyl ether; TFA = trifluoroacetic acid; Et_2O = diethyl ether; IPA = isopropyl alcohol; DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone; SPE Cartridge = Solid Phase Extraction Cartridge; SCX Cartridge = Strong Cation Exchange Cartridge; MCX: mixed mode-cation exchange cartridge; NH column:: secondary amine functionalised silica cartridge.

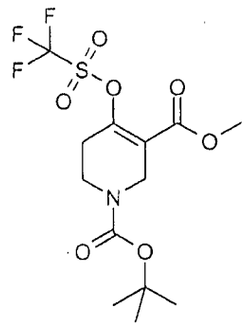
Preparation 1: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-hydroxy-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P1)



To a stirred solution of methyl 4-oxo-3-piperidinecarboxylate hydrochloride (14.94 g) in dry DCM (250 mL), at 0°C and under a nitrogen atmosphere, TEA (43 mL) was added dropwise over 5 minutes. The mixture was stirred at 0°C for 5 minutes, then allowed to reach room temperature, bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (18.6 g) was then added in one portion and the solution was left stirring overnight at room temperature under Nitrogen. Saturated aqueous NH_4Cl solution (350 ml) was poured into the solution and the mixture was transferred in a separator funnel. The reaction flask was washed with DCM (100 ml) and this volume was poured into the separator funnel. The phases were separated and the watery one was washed with DCM (3x70 mL). The combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4, the solvent removed under reduced pressure, the crude product purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cyclohexane 1:3) to give the title compound (19.8 g.).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 11.95 - 12.02 (m, 1 H) 4.07 (br. s., 2 H) 3.77 - 3.82 (m, 3 H) 3.58 (t, 2 H) 2.34 - 2.43 (m, 2 H) 1.46 - 1.50 (m, 9 H)

Preparation 2: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P2)



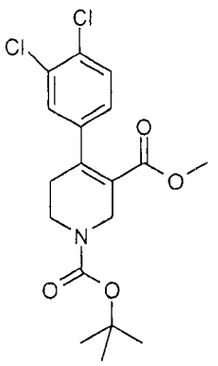
Method A: to a stirred solution of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate (500 mg, P1) in dry DMF (5 mL) at 0°C and under a nitrogen atmosphere, NaH (60% on mineral oil, 117 mg) was added portionwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 10 minutes, then a solution of N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (0.847 g) in dry DMF (2 mL) was added dropwise and stirring was continued for 0.5 h. Saturated NH_4Cl (30 mL) and diethyl ether (30 mL) were poured into the reaction mixture, the phases were separated and the watery one was washed with diethyl ether (3x15 mL). The combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to give 1.5 g. of the crude title compound.

Method B: to a stirred solution of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate (500 mg, P1) in dry THF (12 mL) at 0°C and under a nitrogen atmosphere, NaH (60% on mineral oil, 156 mg) was added portionwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (1.028 g) was added in one portion and stirring was continued at 0°C for 1 hour and at rt overnight. 10 g of ice were poured into the stirred mixture and THF was evaporated at rt under reduced pressure. The residue was taken up with ethyl acetate (30 mL) and the mixture was washed with aqueous Na_2CO_3 (10%, 3x20 mL). The organic layer was dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure, obtaining 1.7 g. of the crude title compound.

The crude products from Method A and B were combined and purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cycloexane 1:9) to give 1.340 g. of the title compound.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 4.29 (br. s., 2 H) 3.82 - 3.87 (m, 3 H) 3.64 (t, 2 H) 2.50 - 2.57 (m, 2 H) 1.46 - 1.52 (m, 9 H). **MS (*m/z*):** 390 [MH]+ , 412 [MNa]+.

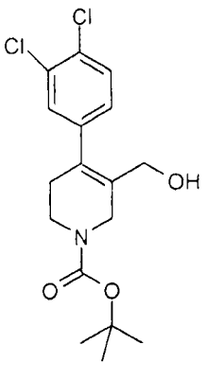
Preparation 3: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P3)



To a mixture of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate (200 mg, P2), 3,4-dichlorophenylboronic acid (108 mg) and $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg) under nitrogen, toluene (2.5 mL), ethanol (2 mL) and Na_2CO_3 (aqueous 2M solution,2 mL) were added in sequence. The mixture was stirred at 80°C for 1 hour then the reaction mixture was allowed to reach room temperature. Saturated aqueous NH_4Cl solution (15 mL) was poured into the solution and the mixture was transferred in a separator funnel. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x20 mL), the combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent evaporated obtaining a crude product that was purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cycloexane 1:3) to give the title compound (198 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.42 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 6.98 (dd, 1 H) 4.26 (br. s., 2 H) 3.61 (t, 2 H) 3.55 - 3.58 (m, 3 H) 2.47 (br. s., 2 H) 1.50 - 1.54 (m, 9 H)

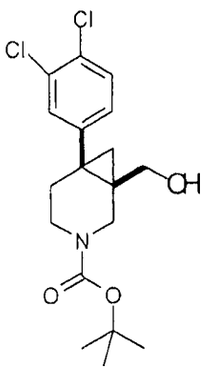
Preparation 4: 1,1-dimethylethyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P4)



To a stirred solution of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate (538 mg, P3,) in dry diethyl ether (10 mL) under N_2 atmosphere, at -20°C, $LiAlH_4$ (1M in diethyl ether, 1 mL) was added dropwise over 1 minute, the reaction mixture was left stirring at -20° for 15 minutes then aqueous saturated NH_4Cl solution (50 mL) and diethyl ether (50 mL) were poured into the solution and the mixture was vigorously stirred for 20 minutes at room temperature. The phases were separated, and the watery one was extracted with diethyl ether (3x20 mL). The combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure, obtaining a crude product that was purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cycloexane 1:3) to give the title compound (474 mg).

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ 7.62 (d, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.26 (dd, 1 H) 4.90 (t, 1 H) 4.02 (br. s., 2 H) 3.79 (d, 2 H) 3.49 (t, 2 H) 2.35 (br. s., 2 H) 1.42 - 1.46 (m, 9 H)

Preparation 5: (1S,6R/1R,6S)- 1,1-dimethylethyl-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P5)



Method A:

To a stirred solution of CH_2I_2 (13.39 g) in dry DCM (83 mL) under Argon atmosphere, at 0°C, $ZnEt_2$ (1M in hexane, 25 mL) was added dropwise, the mixture was stirred at 0°C for 20 minutes and then cooled at -20°C. At this point a solution of 1,1-dimethylethyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridine-carboxylate (734 mg, P4) in dry DCM (3.5 mL) was added dropwise, the reaction mixture was stirred for additional 30 mins, then 40 mins at 0°C and overnight at room temperature. Saturated aqueous NH_4Cl solution (100 mL) was poured into the reaction flask and the mixture was vigorously stirred for 10 minutes, the phases were separated and the organic layer was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up with diethyl ether (50 mL) and this volume was added to the previous NH_4Cl solution: the total mixture was poured into a separator funnel. The organic phase was treated with saturated NH_4Cl (3x20 mL), then with HCl (5%) (20 mL), the organic and aqueous acidic phases were separated and submitted to two different processing.

The organic phase was evaporated obtaining a crude product (280 mg) that was purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cycloexane 1:3) to give the still impure title compound (70 mg).

The watery phase was washed with diethyl ether (50 mL) and strongly basified with NaOH 2N, then the basic solution was extracted with diethyl ether (3x50 mL), the combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure, obtaining a crude material (210 mg) containing as major component [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol)].

MS(*m/z*): 272 $[MH]^+$.

A portion of this crude material (159 mg) was dissolved in dry DCM (5 mL) under Argon atmosphere and stirred at rt, bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (156 mg) was added at room temperature and the mixture was left stirring overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was taken up with diethyl ether (15 mL). This

solution was washed with saturated NH_4Cl (15 mL), the watery phase was extracted with diethyl ether (3x10 mL), the combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure obtaining a crude product that was combined with the previously obtained 70 mg of the impure title compound. This material was again purified by flash-chromatography (eluting with diethyl ether/n-hexane 1:2 to 1:1) to give a still impure title compound as a mixture with 1,1-dimethylethyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (170 mg).

MS(*m/z*): 372 $[MH]^+$.

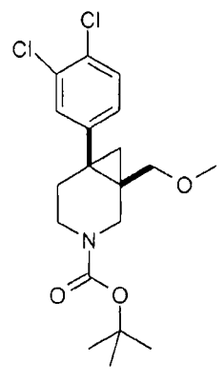
Method B: bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (838 mg) was added at room temperature to a solution of [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (840mg, E4, impure compound obtained as described in E4, Method A) in dry DCM (25 mL), and the mixture was stirred overnight. The mixture was heated at 40°C for 2 hours and then cooled at room temperature. Saturated NH_4Cl (50 mL) and DCM (20 mL) were added to the reaction mixture and, after stirring for 10 mins, the phases were separated. The organic phase was evaporated and the residue was dissolved in diethyl ether (50 mL). The organic phase was washed with saturated NH_4Cl (3x30 mL), was dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude oil (920 mg) obtained was purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cyclohexane 1:3) to give an impure title compound as a mixture with 1,1-dimethylethyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridine-carboxylate (260 mg) and impure 1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}oxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (185 mg) **[MS(*m/z*):** 472 $[MH]^+$].

1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}oxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate was dissolved in MeOH (7 mL) under argon and the stirred solution was cooled at 0°. NaOH (0.5 M, 3 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 20 mins at 0°C, 30 mins at 50°C and 1,5 hours at 70°C. MeOH was evaporated under reduced pressure, the watery residue was diluted with water (20 mL) and extracted with diethyl ether (3x20 mL). The combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to give another batch of the still impure title compound as a mixture with 1,1-dimethylethyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (130 mg).

MS(*m/z*): 372 $[MH]^+$.

Method C: to a stirred solution of methyl 6-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (P16, 0.19 g) in THF (3 mL), at 0°C and under a nitrogen atmosphere, BH_3·THF complex (1M/THF, 2.38 mL) was added dropwise, then the reaction mixture was allowed to reach RT and stirred at reflux for 4 h. The reaction mixture was cooled to 0°C and the pH was adjusted to 2-3 with aqueous 20% HCl solution, then the ice-bath was removed and the mixture was stirred at RT for 15 min. DCM was added and the pH was brought to 8-9 with aqueous 2N NaOH solution. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in DCM , Boc_2O (0.136 g) was added and the reaction mixture stirred for 1h at RT. The reaction was extracted with ether, the organic phase washed with aqueous saturated NaHCO3 solution, brine, dried over Na2SO4 and the solvent removed under reduced pressure to give 0.195g of the crude Title compound as a colourless oil that was used without any further purification.

Preparation 6: (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimethylethyl-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P6)

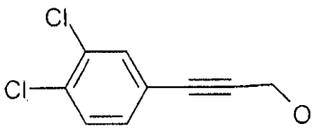


To a stirred solution of (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimethylethyl 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (110 mg, P5, impure compound obtained as described in P5, Method A) in dry THF (2 mL) under Argon atmosphere, at 0°C, NaH (60% on mineral oil, 11.7 mg) was added in one portion and the stirring continued for 30 minutes. After this period CH_3I (18.2 µL) was added dropwise and the reaction was allowed to reach room temperature and stirred for 1.5h, then an additional amounts of NaH (5.3 mg) and CH_3I (8.3 µL) were added. The reaction mixture was left stirring for 2 hour at room temperature, then was cooled to 0°C, aqueous

saturated NH_4Cl solution (15 mL) and diethyl ether (20 mL) were added and the mixture was vigorously stirred for 10 minutes at room temperature. The phases were separated and the watery one was extracted with diethyl ether (3x10 mL). The combined organic phases were washed with brine (3x20 mL), dried on anhydrous Na_2SO_4, the solvent evaporated obtaining a crude product (106 mg) that was purified by flash-chromatography (eluting with diethyl ether/n-hexane 40:60) to give the still impure titled compound as a mixture with 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-5-[(methyloxy)methyl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (80 mg).

MS(*m/z*): 386 $[MH]^+$

Preparation 7: 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-propyn-1-ol (P7)

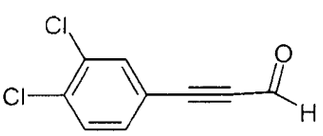


Method A: The title compound (2.94 g) was prepared in analogy with the method described in *JOC* 2005, *70*, 4043-4053 starting from 3,4-dichloroiodobenzene (4 g, two preparation were carried out).

Method B: a mixture of 3,4-dichloroiodobenzene (300 mg), propargyl alcohol (128 µL), CuI (10 mg), K_2CO_3 (302 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg) in DMF (2 mL) was irradiated with MicroWave at 100 °C for 20 min. Aqueous saturated solution NH_4Cl was then added followed by DCM. After separation of the two phases the organic layer was dried and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (eluting with cyclohexane / ethyl acetate 7/3) to give the title compound (40 mg).

NMR (^1H, $CDCl_3$): δ 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.52 (d, 2H), 1.75 (t, 1H)

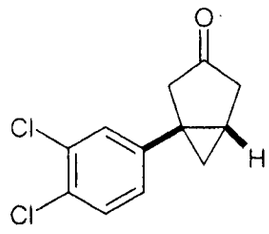
Preparation 8: 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-propynal (P8)



To a solution of 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-propyn-1-ol (2.980 g, P7, from Method A and B described for P7) in dry DCM (74 mL) and Dess-Martin periodinane (9.43 g) was added. The mixture was stirred at room temperature over night. NaS_2O_3 (19 g) and $NaHCO_3$ saturated solution were then added to the mixture and it was stirred at room temperature for 1 hour. Then the organic phase was separated and washed with brine. The organic layer was dried and concentrated under reduced pressure to give the crude title product (2.9 g) that was used without further purification.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 9.48 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (m, 1H).

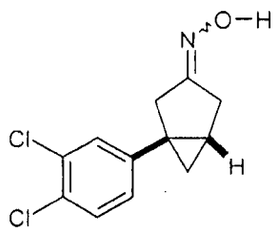
Preparation 9: (1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-one (P9)



The title compound was prepared in analogy with the method described in *J.Am.Chem.Soc.* 2004, *126*, 8654 from 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-propynal (2.9 g, P8) in 880 mg yield as an orange foam.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.70 (d, 1H), 2.42 (d, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 0.72 (m, 1H).

Preparation 10: (1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-1-(3,4-dichlorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-one oxime (P10)

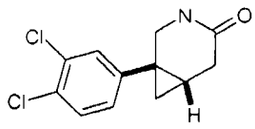


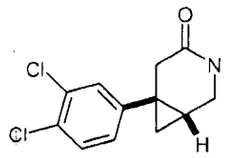
To a solution of hydroxylamine mono hydrate (1.26 g) and sodium acetate (2.3 g) in water (7 mL), a solution of (1S,5S/1R,5R)-1-(3,4-dichlorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-one (0.860 g, P9) in ethanol (18 ml) was added at room temperature and the reaction mixture

was stirred over night. After ethanol elimination under reduced pressure, the aqueous solution was extracted with DCM. The organic phase was dried and concentrated under reduced pressure to give the title compound (870 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.40 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.33-2.60 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.68 (m, 1H). **MS(m/z):** 256 [MH]+.

Preparation 11: (*1R,6R/1S,6S*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-4-one and (1*R*,6*S*/*1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-4-one (P11)

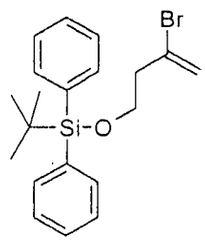




To a solution of (1S,5S/1R,5R)-1-(3,4-dichlorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-one oxime (0.870 g, P10) in acetone (29 ml) sodium carbonate (solution 5% w/w in water, 25 ml) was added. Then, under vigorous stirring, a solution of tosyl chloride (969 mg) in acetone was added and the mixture stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was heated at reflux for 4 h and at room temperature over night. After acetone elimination under reduced pressure, the residue was dissolved in $NaHCO_3$ saturated solution and it was extracted with DCM. The organic phase was dried and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (DCM/MeOH from 98/2 to 95/5) to give 640 mg of the mixture of title compounds.

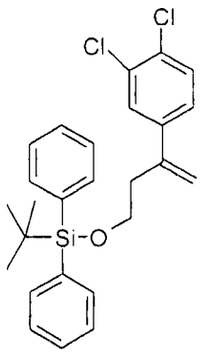
MS (m/z): 256 [MH]+.

Preparation 12: [(3-bromo-3-buten-1-yl)oxy](1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P12)



The title compound was prepared in 8.7 g yield as a colourless oil, following an analogous procedure to that reported in WO2005058884, starting from 3-bromo-3-buten-1-ol (4 g), chloro(1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (8.27 ml), imidazole (2.34 g)and N,N-dimethyl-4-pyridinamine (0.025 g).

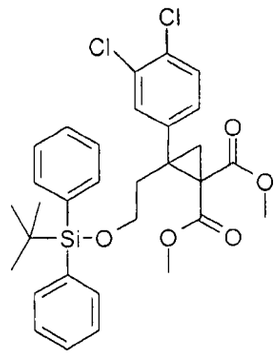
Preparation 13: {[3-(3,4-dichlorophenyl)-3-buten-1-yl]oxy}(1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P13)



[(3-Bromo-3-buten-1-yl)oxy](1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P12, 3.50 g) and (3,4-dichlorophenyl)boronic acid (2.06 g) were dissolved in toluene (45 mL), the stirred solution was degassed, then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.363 g) and ethanol (33 mL) were added and the mixture was degassed again. A 2N aqueous solution of Na_2CO_3 (24 mL) was added and the mixture was heated to 80 °C and stirred under nitrogen atmosphere for 3h at this temperature. After cooling to RT, the reaction mixture was extracted with ethyl ether, the organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (eluting with cy/EA from 100/0 to 95/5) to give the title compound (2.65 g) as a colourless oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.55 - 7.69 (m, 4 H), 7.40 - 7.47 (m, 3 H), 7.34 - 7.40 (m, 4 H), 7.32 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 5.25 (dd, 2 H), 3.75 (t, 2 H), 2.28 - 3.12 (m, 2 H), 0.62 - 1.26 (m, 9 H).

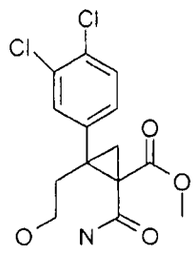
Preparation 14: dimethyl 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1,1-cyclopropanedicarboxylate (P14)



{[3-(3,4-Dichlorophenyl)-3-buten-1-yl]oxy}(1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P13, 2.25 g), dimethyl diazopropanedioate (1.2 g) (prepared in an analogous manner as reported in *Synthetic Communications*, 17(4), 1709-16, 1987) and rodhium (II) acetate dimer (0.060 g) were mixed together and heated at 100°C for 40 min. After cooling, the residue was treated with DCM and the mixture was filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (Cy/EA from 1/0 to 95/5) to give the title compound (2.38 g) as a colourless oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.51 - 7.61 (m, 4 H), 7.25 - 7.47 (m, 8 H), 7.05 (dd, 1 H) 3.83 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.30 - 3.62 (m, 2 H), 2.00 - 2.29 (m, 2 H), 1.83 (d, 1 H), 1.57 (s, 1 H), 0.94 - 1.13 (m, 9 H).

Preparation 15: methyl 1-(aminocarbonyl)-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)cyclopropanecarboxylate (P15)

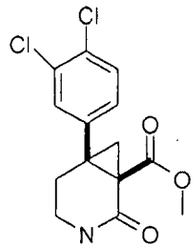


Tetrabutylammonium fluoride (TBAF) (5.6 mL, 1.1 M / TFH) was added dropwise to a stirred solution of dimethyl 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1,1-cyclopropanedicarboxylate (P14, 2.38 g) in THF (27 mL), at 0°C. After 4h the ice-bath was removed and the reaction mixture was stirred for 3h at RT. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was

treated with ether and water, the organic phase washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated under vacuum to give the crude lactone intermediate (2.08 g). This product was dissolved in a mixture of THF (15 mL) and methanol (10 mL), at RT, aqueous NH_4OH (28%, 16 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 4h. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was taken up with DCM and water, the organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated under vacuum. The crude product was purified by FC (eluting with DCM / methanol from 1/0 to 9/1) to give the title compound (0.89 g) as a white foam.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.14 (br. s., 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 2 H), 5.79 (br. s., 1 H), 3.47 - 3.59 (m, 2 H), 3.13 - 3.15 (m, 3 H), 2.29 - 2.33 (m, 1 H), 2.23 - 2.26 (m, 1 H), 2.04 - 2.22 (m, 2 H).

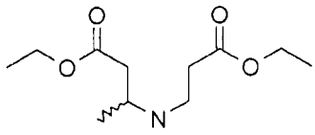
Preparation 16: methyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (P16)



o a stirred solution of methyl 1-(aminocarbonyl)-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)cyclopropanecarboxylate (P15, 0.46 g) in DCM (6 mL), at 0 °C, triethylamine (0.25 mL) was added followed by methanesulfonyl chloride (0.16 mL). The ice-bath was removed and the reaction mixture was stirred at RT for 3h. The mixture was extracted with further DCM, the organic phase washed with saturated NH_4Cl, brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure to give 0.54 g of the intermediate mesylate as a white foam. To a stirred solution of this product in DMF (6 mL), at RT, NaI (0.22 g) was added followed by NaH (60% in oil, 63 mg) portionwise, and the reaction mixture was stirred for 0.5h. The reaction mixture was extracted with ether and NH_4Cl solution, the organic phase washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated under vacuum. The crude product was purified by FC (eluting with cy /EA from 9/1 to 1/9) to give the Title product (0.19 g).

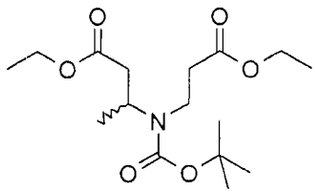
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, 1 H) 7.39 (d, 1 H) 7.19 (dd, 1 H) 5.79 (br. s., 1 H) 3.52 (s, 3 H) 3.29 - 3.38 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 2.37 (td, 1 H) 2.29 (d, 1 H) 2.12 - 2.17 (m, 1 H) 1.97 (d, 1 H). **MS(*m/z*):** 314 $[MH]^+$.

Preparation 18: ethyl 3-{[3-(ethyloxy)-3-oxopropyl]amino}butanoate (P18)



A solution of ethyl 3-aminobutanoate (4.2 g) and of ethyl 2-propenoate (3.83 mL) in EtOH (20 mL) was stirred at room temperature for 8 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on NH column eluting with a gradient from 100% cyclohexane to 90% ethyl acetate/cyclohexane. The title compound was isolated as a colourless oil, 3.9 g (**MS(*m/z*):** 232 $[MH]^+$.

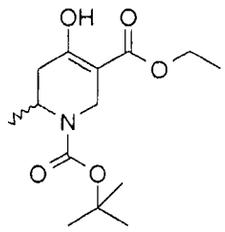
Preparation 19: ethyl 3-{{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}[3-(ethyloxy)-3-oxopropyl]amino}butanoate (P19)

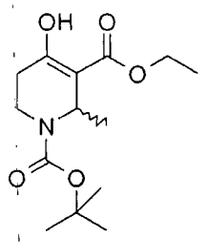


A mixture containing ethyl 3-{[3-(ethyloxy)-3-oxopropyl]amino}butanoate (P18, 3.5 g), 1,4-dioxane (8.1 mL), water (16.2 mL) and a 5% solution of potassium carbonate (8.4 mL) was cooled with an ice-bath. Di-tert-butyl dicarbonate (3.51 mL) was added slowly with stirring. The stirring was maintained for 15 min and then continued at room temperature for 3 h. The mixture was left at room temperature for 48 hours. After concentration under reduced pressure, the residue was extracted with diethyl ether (2 x 200 mL). The ethereal phase was washed first with 1N HCl, then with water (20 mL) and finally dried. Evaporation of the solvents afforded a crude material (4.6 g) which was then used without further purification.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 4.08 - 4.20 (m, 4 H), 3.64 - 3.72 (m, 1 H), 3.32 - 3.53 (m, 2 H), 2.39 - 2.74 (m, 4 H), 1.43 - 1.52 (m, 9 H), 1.19 - 1.33 (m, 9 H)

Preparation 20: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate and 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-hydroxy-2-methyl-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P20)

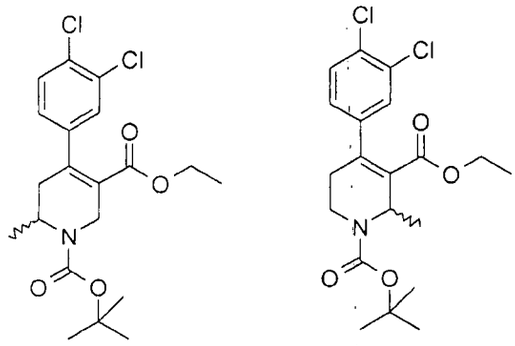




Ethyl 3-{{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}[3-(ethyloxy)-3-oxopropyl]amino}butanoate (P19, 2,5g) was dissolved in toluene (15 mL) and added at 0°C to a solution of sodium ethoxide preformed by adding slowly and portionwise sodium hydride 60% dispersed on mineral oil (0.453 g) to a solution of ethanol (0.7 mL) in toluene (5 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. Then the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with 1N HCl (20 mL), dried and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel eluting with a gradient 5-50% ethyl acetate/cyclohexane afforded the title compounds as pale yellow oil (0.7 g) as mixture of regioisomers.

MS(*m/z*): 230 $[M-56]^+$, 186 $[MH-100]^+$.

Preparation 21: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-methyl-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate and 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P21)

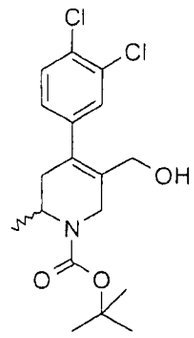


To a stirred solution of a mixture of regioisomers 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 6-methyl-4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate and 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P20, 0.7 g) in dry DMF (6 mL) at 0°C under nitrogen, sodium hydride 60% dispersed on mineral oil (0.118 g) was added portionwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 10 min. Then a solution of 1,1,1-trifluoro-N-phenyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanesulfonamide (0.88 g) in dry DMF (1 mL) was added dropwise and stirring was continued for 1h. Saturated NH_4Cl (10 mL) and diethyl ether (30 mL) were poured into the reaction mixture. The organic phase was separated, dried and concentrated under vacuum. The residue was then purified by chromatography on silica gel eluting with a gradient 5-50% ethyl acetate/cyclohexane.

The isolated material (**MS(*m/z*):** 440 $[M+Na]^+$, 362 $[MH-56]^+$), (0.65 g) was dissolved in a mixture toluene (15 mL) and ethanol (11 mL); (3,4-dichlorophenyl)boronic acid (0.357 g) and sodium carbonate 2.0M solution (4.7 mL) were added and the suspension was degassed with a steam of nitrogen for few minutes. Then $Pd(Ph_3P)_4$ (0.045 g) was added and the reaction mixture was heated to 80 °C for 1 h. Then it was cooled to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL), dried and concentrated. Purification by chromatography on silica gel eluting with a gradient 5-25% ethyl acetate\cyclohexane afforded the title compounds as a mixture of regioisomers as pale yellow oil (0.45 g).

MS(*m/z*): 437 $[M+Na]^+$.

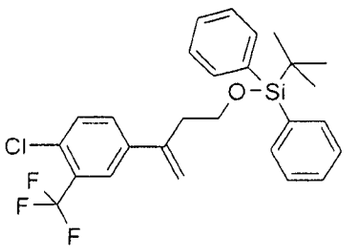
Preparation 22: 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-2-methyl-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P22)



A mixture of regioisomers 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-methyl-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate and 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P21, 0.45 g) was dissolved in toluene (15 mL) and cooled to -20 °C. Lithium aluminium hydride 1.0M in THF (0.869 mL) was added dropwise at -20 °C and the mixture was stirred at this temperature for 2 h. The reaction was then quenched with a saturated solution of NH_4Cl (10 mL) and diluted with ethyl acetate (20 mL); the organic layer was separated, washed with water (20 mL), dried and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel eluting with a gradient 100% cyclohexane- 50% cyclohexane/ethyl acetate afforded 240 mg of title compound as colourless oil. The structure of the major regioisomer was confirmed by nOe NMR experiments.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.42 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 4.52 - 4.63 (m, 1 H), 4.44 - 4.45 (m, 1 H), 3.97 - 4.09 (m, 2 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 2.69 - 2.81 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 1.47 - 1.54 (m, 9 H), 1.38 - 1.43 (m, 1 H), 1.19 (d, 3 H).

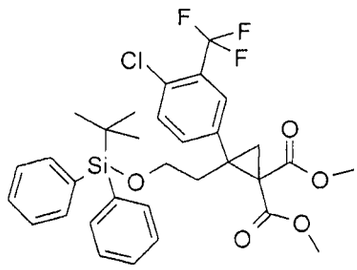
Preparation 23: ({3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-buten-1-yl}oxy)(1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P23)



The title compound (1.85 g) was obtained starting from [(3-bromo-3-buten-1-yl)oxy](1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P12, 1.0 g) according to a similar procedure to that previously described for Preparation 13.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 4 H), 6.83 - 6.98 (m, 7 H), 6.77 - 6.80 (m, 1 H), 4.87 - 4.91 (m, 1 H), 4.69 - 4.74 (m, 1 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 2.22 - 2.29 (m, 2 H), 0.50 - 0.56 (m, 9 H).

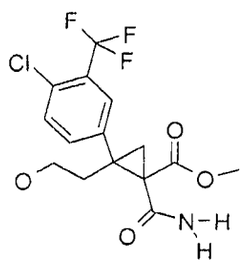
Preparation 24: dimethyl -2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1,1-cyclopropanedicarboxylate (P24)



The title compound (1.92 g) was obtained as a colourless oil starting from ({3-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-buten-1-yl}oxy)(1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P23, 1.85 g) according to a similar procedure to that previously described for Preparation 14.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.50 - 7.62 (m, 5 H), 7.29 - 7.46 (m, 8 H), 3.82 - 3.85 (m, 3 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 3.36 - 3.44 (m, 4 H), 2.17 - 2.26 (m, 2 H), 1.85 - 1.89 (m, 1 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 1.01 - 1.08 (m, 9 H)

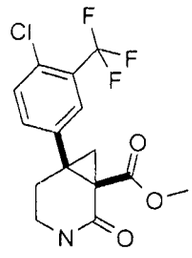
Preparation 25: methyl-1-(aminocarbonyl)-2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2-hydroxyethyl)cyclopropanecarboxylate (P25)



The title compound (0.64 g) was obtained as a white solid after crystallization from DCM /5% hexane) by reacting dimethyl 2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1,1-cyclopropanedicarboxylate (P24, 1.92 g) with TBAF 1.1M in THF (4.7 mL) in THF 20 mL and then treating the crude intermediate with NH_4OH 28 % (14 mL) in a mixture THF(10 mL)/ MeOH (7 mL), according to a similar procedure to that previously described for Preparation 15.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8.18 (br. s., 1 H), 7.59 - 7.61 (m, 1 H), 7.46 - 7.48 (m, 1 H), 7.44 - 7.46 (m, 1 H), 5.79 (br. s., 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 3.14 - 3.15 (m, 3 H), 2.30 - 2.33 (m, 1 H), 2.23 - 2.26 (m, 1 H), 2.05 - 2.22 (m, 2 H)

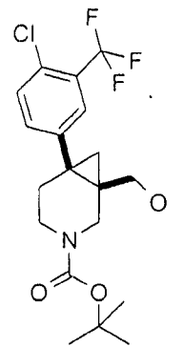
Preparation 26: methyl (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (P26)



The title compound (0.35 g) was obtained reacting methyl 1-(aminocarbonyl)-2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2-hydroxyethyl)cyclopropanecarboxylate (P25, 0.64 g) with Et_3N (0.37 mL) and trifluoromethane sulfonyl chloride (0.19 mL) in DCM (10 mL) and then treating the intermediate with sodium hydride 60% dispersed on mineral oil (84 mg) in DMF (5 mL), according to a similar procedure to that previously described for Preparation 16, Method A.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 2 H), 6.83 (br. s., 1 H), 3.47 - 3.50 (m, 3 H), 3.32 - 3.41 (m, 1 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 2.26 - 2.42 (m, 2 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.00 - 2.04 (m, 1 H).

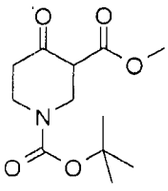
Preparation 27: 1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P27)



To a stirred solution of (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (P26, 0.35 g) in THF (8 mL), at 0°C and under a nitrogen atmosphere, BH_3·THF complex (1M/THF, 4.03 mL) was added dropwise, then the reaction mixture was allowed to reach RT and stirred at reflux for 4h. The reaction mixture was cooled to 0°C and the pH was adjusted to 2-3 with aqueous 20% HCl, then the ice-bath was removed and the mixture was stirred at RT for 15 min. DCM was added and the pH was brought to 8-9 with 2N NaOH. The organic phase was separated, dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude product thus obtained (310 mg) was treated with di-tert-butyl dicarbonate (220 mg) in DCM (10 mL) at at 0°C and stirred under these conditions for 1 hour. Then NH_4Cl was added, the organic phase was separated and washed with $NaHCO_3$, brine, dried and evaporated under reduced pressure to give a crude. This was the purified by flash chromathpgraphy eluting with AcOEt/Cy 1:9 to 1:1 to afford the title compound (300 mg).

MS (*m/z*): 406 $[MH]^+$, 350 $[MH-56]^+$.

Preparation 28: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate (P28)

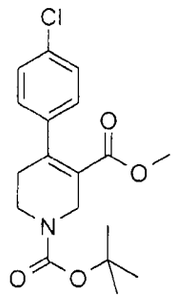


To an ice cooled suspension of methyl 4-oxo-3-piperidinecarboxylate hydrochloride (15.01 g) in dichloromethane (250 mL) was added bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (17.76 g), then triethylamine (27 mL) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 4 h. Saturated NH_4Cl was poured into the reaction

mixture and the phases were separated, the organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. Diethylether was added to the residue and filtered over a celite pad. The solvent was removed under reduced pressure to obtain the title compound (16.96 g).

MS (m/z): 258 $[MH]^+$, 202 $[MH-56]^+$.

Preparation 29: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P29)

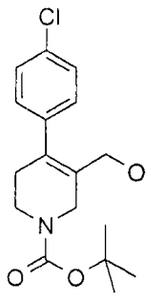


To an ice cooled solution of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate (P28, 8.5 g) in N,N-dimethylformamide (85 mL), sodium hydride 60% in mineral oil (1.46 g) was added and the resulting mixture was stirred for 10 min at 0 °C. To the mixture was added a solution of 1,1,1-trifluoro-*N*-phenyl-*N*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanesulfonamide (12.39 g) in N,N-dimethylformamide (62 mL) and the resulting mixture was allowed to room temperature and stirred for 1 h. Diethylether and saturated NH_4Cl were added. The aqueous layer was washed with diethylether, and then the collected organic layers were washed with water. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash-chromatography (eluting with cyclohexane/ethylacetate from 1/0 to 9/1) to obtain 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (7.73 g). To a solution of this compound (3 g) and (4-chlorophenyl)boronic acid (1.38 g) in toluene (41 mL), a solution of $Pd(PPh_3)_4$ (0.32 g) in ethanol (30 mL) was added followed by Na_2CO_3 (2M, 22.5 mL) and the resulting mixture was heated at 80 °C for 2 h. The reaction mixture was allowed to reach room temperature, then diethylether was added and the phases were separated. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The

resulting crude was purified by flash-chromatography (eluting with cyclohexane/ethylacetate from 1/0 to 8/2) to afford the title compound (2.35 g).

MS (m/z): 352 $[MH]^+$, 296 $[MH-56]^+$.

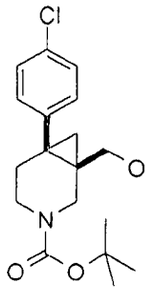
Preparation 30: 1,1-dimethylethyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P30)



To a stirred solution of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P29, 1.85 g) in diethylether (37.04 mL) at -20 °C, $LiAlH_4$ 1M solution in diethylether (3.68 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -20 °C for 20 min. A solution of HCl 2% in water (4.44 mL), diethylether and water were added and the organic phase was separated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain the title compound (1.487 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.33 (d, 2 H) 7.12 (d, 2 H) 4.13 (s, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 3.61 (t, 2 H) 2.40 (s, 2 H) 1.46 - 1.52 (m, 9 H)

Preparation 31: 1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-(4-chlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P31).

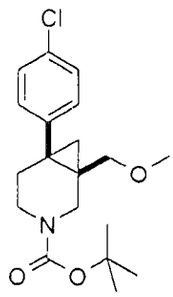


To an ice cooled suspension of diethylzinc (1M in hexane, 24.07 mL) in anhydrous dichloromethane (19.6 mL), diiodomethane (3.88 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 15 min. To the cooled mixture was rapidly added a solution of 1,1-

dimethylethyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P30, 1.04 g) in anhydrous dichloromethane (11.3 mL), allowed to reach room temperature and then 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylpyridine (9.88 g) was added and then the mixture stirred for 2 h. Aqueous HCl (1M, 30 mL) was added and left stirring for 30 min. The organic phase was separated and extracted with HCl, the acid phase was basified with NaOH 3M to reach pH~12 and then extracted with diethylether. The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude was purified via flash-chromatography (eluting with dichloromethane/methanol/ammonia, 90/7.5/2.5) to obtain a mixture of [6-(4-chlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol and [4-(4-chlorophenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridinyl]methanol (190 mg), which was solubilized (188 mg) in anhydrous dichloromethane (8 mL). To that solution bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (181.15 mg) was added and the resulting mixture was stirred for 2 h. Triethylamine (0.055 mL) was then added dropwise and the mixture stirred for 2 h. Dichloromethane (5 mL) and saturated NH_4Cl (10 mL) were added and the mixture was vigorously stirred for 10 min. The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure to obtain the title compound, still impure for the presence of 1,1-dimethylethyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (270 mg).

MS (m/z): 338 $[MH]^+$, 282 $[MH-56]^+$; 324 $[MH]^+$, 270 $[MH-56]^+$.

Preparation 32: 1,1-dimethylethyl (1R,6S/1S,6R)-6-(4-chlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P32)

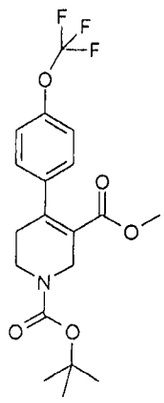


Impure 1,1-dimethylethyl (1R,6S/1S,6R)-6-(4-chlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P31, 270 mg) and NaH (60% in mineral oil, 28.8 mg) was degassed with a steam of nitrogen, then N,N-dimethylformamide (7.5 mL) was added at 0 °C. The resulting mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 30 min. Iodomethane (0.099 mL) was added dropwise and left stirring for 2 h. Three

further additions of NaH (60% in mineral oil, 9.6 mg, 9.6 mg and 19.2 mg rispectively) at 0 °C and of iodomethane (0.049 mL, 0.049 ml and 0.074 mL rispectively) were made, and overall the mixture was stirred for 18 h.. After this period of time,ethylacetate, water and ice were poured into the mixture and the phases were separated. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure to obtain the title compound impure for the presence of 1,1-dimethylethyl 4-(4-chlorophenyl)-5-[(methyloxy)methyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (280 mg).

MS (m/z): 352 $[MH]^+$, 296 $[MH-56]^+$; 338 $[MH]^+$.

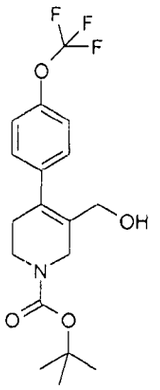
Preparation 33: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate (P33)



To a mixture of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate (2.5 g, P2), {4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}boronic acid (1.52 g) and $Pd(PPh_3)_4$ (265 mg) under nitrogen, toluene (34 mL), ethanol (25 mL) and Na_2CO_3 (2M, ,19 mL) were added in sequence. The mixture was stirred at 80°C for 2 hours then the reaction mixture was allowed to reach room temperature. The aqueous phase was extracted with Et_2O (2 times), the combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was evaporated obtaining a crude product that was purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cyclohexane from 1:9 to 3:7) to give the title compound (2.5 g)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.10 - 7.27 (m, 4 H) 4.13 - 4.35 (m, 2 H) 3.57 - 3.68 (m, 2 H) 3.53 (s, 3 H) 2.30 - 2.58 (m, 2 H) 1.53 (s, 9 H); **MS (*m/z*):** 402 $[MH]^+$.

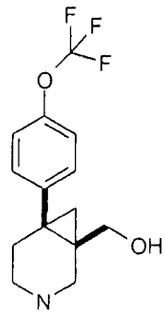
Preparation 34: 1,1-dimethylethyl-5-(hydroxymethyl)-4-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (P34)



To a stirred solution of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-methyl 4-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate (P33, 2 g) in dry diethyl ether (40 mL) under N_2 atmosphere, at -20°C, $LiAlH_4$ (1M in diethyl ether, 3.6 mL) was added dropwise. The reaction mixture was left stirring at -20° for 20 minutes then saturated NH_4Cl and diethyl ether were poured into the solution and the mixture was vigorously stirred for 30 minutes at room temperature. The two phases were separated, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure, obtaining the title compound (1.69 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.12 - 7.26 (m, 4 H) 4.15 (s, 2 H) 3.95 - 4.09 (m, 2 H) 3.63 (t, 2 H) 2.31 - 2.52 (m, 2 H) 1.53 (s, 9 H); **MS (*m/z*):** 374 $[MH]^+$.

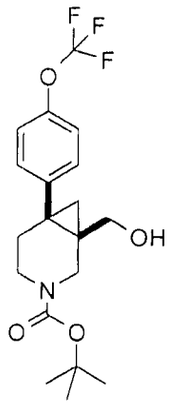
Preparation 35: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl)methanol (P35)



To a stirred solution of CH_2I_2 (36 g) and 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylpyridine (28 g) in dry DCM (150 mL) under N_2 atmosphere, at 0°C, $ZnEt_2$ (1M in hexane, 68 mL) was added dropwise; the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and then cooled to -20°C. A solution of 1,1-dimethylethyl-5-(hydroxymethyl)-4-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (P34, 1.69 g) in dry DCM (50 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at -20°C for 30 minutes, then overnight at room temperature. HCl 1M was added into the reaction flask and the mixture was vigorously stirred for 30 minutes; the two phases were separated and the aqueous layer was basified with NaOH 3N. The basic solution was extracted with diethyl ether (2 times). The combined organic layers were concentrated *in vacuo* and the residue was taken up with diethyl ether. This solution was washed with saturated NH_4Cl aqueous solution and the aqueous phase was basified with NaOH 3N. The basic solution was extracted with diethyl ether (2 times). The combined organic layers were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure obtaining the title compound (170 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.36 (d, 2 H) 7.16 (d, 2 H) 3.39 (d, 1 H) 3.05 - 3.29 (m, 3 H) 2.64 - 2.86 (m, 2 H) 1.85 - 2.07 (m, 2 H) 1.05 - 1.13 (m, 1 H) 0.96 - 1.05 (m, 1 H); **MS (*m/z*):** 288 $[MH]^+$.

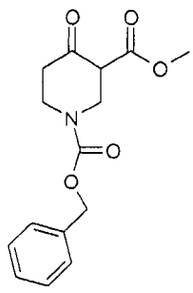
Preparation 36: (1*S*,6*R/1R,6S*)-1,1-dimethylethyl-1-(hydroxymethyl)-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P36)



To a stirred solution of (1S,6R/1R,6S)-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl)methanol (170 mg) (P35) in dry DCM (6 mL) under N_2 atmosphere, at 0 °C, di-tert-butyl dicarbonate (129 mg) was added and the reaction mixture was left stirring at 0 °C for 15 minutes. Saturated NH_4Cl aqueous solution and DCM were added to the solution and then the organic phase was separated, dried and the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by flash-chromatography (eluting with cyclohexane/ethyl acetate from 8:2 to 7:3) to give the title compound (173 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.35 (d, 2 H) 7.17 (d, 2 H) 3.73 - 3.90 (m, 2 H) 3.09 - 3.51 (m, 4 H) 2.06 - 2.20 (m, 1 H) 1.89 - 2.06 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 1.03 - 1.10 (m, 1 H) 0.93 - 1.02 (m, 1 H).

Preparation 37: 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate (P37)

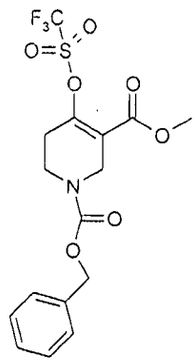


To a stirred solution of 4-oxo-3-piperidinecarboxylate (5 g) in dry DCM (50 ml), under N_2 atmosphere, TEA (9 mL) was added at rt and then, at 0°C, benzylchloroformate (4.2 mL)

was added slowly and stirring was continued for 30 minutes at 0°C and 1 h at RT. The mixture was quenched at 0°C with HCl 2N. The aqueous phase was extracted with DCM (2 times) and the combined organic layers were washed with saturated NaCl aqueous solution, dried and concentrated *in vacuo* to give the title compound (7.5 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 12.00 (s, 1 H) 7.31 - 7.50 (m, 5 H) 5.19 (s, 2 H) 4.16 (s, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.67 (t, 2 H) 2.42 (s, 2 H)

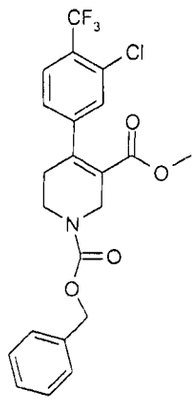
Preparation 38: 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-1,3-piperidinedicarboxylate (P38)



To a stirred solution of 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate (7.5 g) (P37) in dry DMF (80 ml) under N_2 atmosphere at 0°C, NaH 60% on mineral oil (1.13 g) was added. After 10 min stirring at 0°C, 1,1,1-trifluoro-N-phenyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanesulfonamide (9.64 g) was added and the mixture was stirred for 1h. The mixture was then quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution and the phase was extracted with Et_2O (2 times). The combined organic layers were washed with saturated NaCl aqueous solution, dried and concentrated under vacuum obtaining the title compound (10 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.34 - 7.46 (m, 5 H) 5.19 (s, 2 H) 4.38 (s, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.72 (t, *J*=5.31 Hz, 2 H) 2.55 (s, 2 H); **MS (*m/z*):** 424 $[MH]^+$

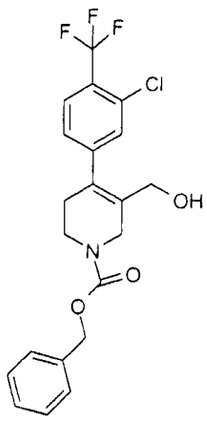
Preparation 39: 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate (P39)



To a stirred solution of 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-1,3-piperidinedicarboxylate (3 g) (P38) and [3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid (1.826 g) in dry toluene (37 mL) under N_2 atmosphere at 0°C, $Pd(PPh_3)_4$ (292 mg) dissolved in absolute EtOH (26 ml), was added followed by Na_2CO_3 2M (21 mL). The reaction mixture was heated to 80 °C for 2h. Et_2O was then added to the solution and the organic phase was separated. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with saturated NaCl aqueous solution, dried and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash-chromatography (eluting with cyclohexane/ethyl acetate from 9:1 to 8:2) to give the title compound (3.03 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.43 - 7.52 (m, 2 H) 7.31 - 7.43 (m, 5 H) 7.24 (d, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 4.21 - 4.44 (m, 2 H) 3.64 - 3.77 (m, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 2.51 (s, 2 H); **MS (m/z)**: 454 [MH]+

Preparation 40: phenylmethyl 4-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (P40)

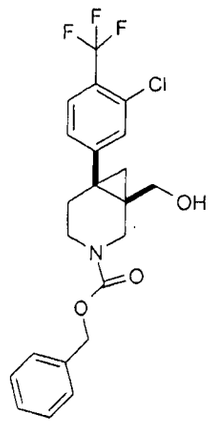


To a stirred solution of 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate (P39, 3.03 g) in dry diethyl ether (60 mL) under N_2 atmosphere, at -20°C, $LiAlH_4$ (1M in diethyl ether, 6.25 mL) was added dropwise. The reaction mixture was left stirring at -20° for 20 minutes then saturated NH_4Cl aqueous solution and diethyl ether were added to the reaction mixture. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried on anhydrous Na_2SO_4 then the solvent was removed under reduced pressure, obtaining a crude product that was purified by flash-chromatography (eluting with cyclohexane/ethyl acetate from 9:1 to 7:3) to give the title compound (700 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.30 - 7.56 (m, 8 H) 5.21 (s, 2 H) 4.25 (s, 2 H) 3.94 - 4.08 (m, 2 H) 3.72 (t, 2 H) 2.44 (s, 2 H); **MS (*m/z*):** 426 $[MH]^+$

Preparation 41: (1S,6R/1R,6S)-phenylmethyl 6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate(P41)

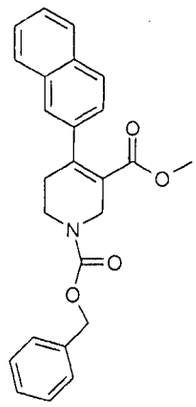
122



To a stirred solution of CH_2I_2 (13.25 g) in dry DCM, under N_2 atmosphere, at 0 °C, $ZnEt_2$ 1M in hexane (24 mL) was added and after 30 min the reaction mixture was cooled to -20 °C. Phenylmethyl 4-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (700 mg) (P40) in dry DCM, was added (total amount of DCM 60 ml); the solution was stirred for 30 min at -20 °C and at RT overnight. The reaction mixture was quenched with HCl 0.1M and stirred for 30 min. The organic layer was separated, washed with saturated NaCl aqueous solution, dried and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash-chromatography (eluting with cyclohexane/ethyl acetate from 9:1 to 7:3) to give 430 mg of impure title compound in a mixture with phenylmethyl 4-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (ratio = 2:1 form NMR analysis).

MS (*m/z*): 440 $[MH]^+$, 426 $[MH]^+$

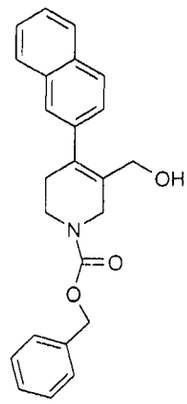
Preparation 42: 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-(2-naphthalenyl)-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P42)



The title compound was prepared according to a similar procedure to that previously described for Preparartion 33 in 2.28 g yield starting from 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-1,3-piperidinedicarboxylate (3 g, P38).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.08 - 7.90 (m, 12 H) 5.23 (s, 2 H) 4.28 - 4.48 (m, 2 H) 3.64 - 3.84 (m,2 H) 3.49 (s, 3 H) 2.53 - 2.72 (bs, 2 H)

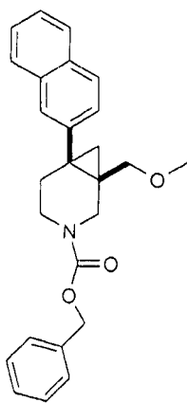
Preparation 43: phenylmethyl 5-(hydroxymethyl)-4-(2-naphthalenyl)-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P43)



The title compound was prepared according to a similar procedure to that previously described for Preparation 34 in 1.275 g yield starting from 3-methyl 1-(phenylmethyl) 4-(2-naphthalenyl)-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate (2.28 g, P42).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.21 - 7.91 (m, 12 H) 5.23 (s, 2 H) 4.20 - 4.37 (m, 2 H) 4.00 - 4.18 (m, 2 H) 3.64 - 3.83 (m, 2 H) 2.43 - 2.63 (m, 2 H)

Preparation 44: (1S,6R/1R,6S)-phenylmethyl-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P44)



Step a)

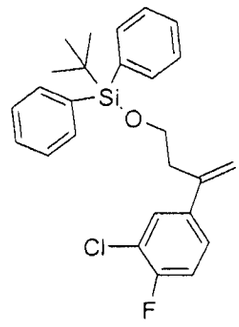
An impure batch of Phenylmethyl (1*R*,6*S*)-1-(hydroxymethyl)-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (850 mg) was prepared starting from from phenylmethyl-5-(hydroxymethyl)-4-(2-naphthalenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (1.275 g) (P43) according to a similar procedure to that previously described for Preparation 41.

Step b)

The title compound was prepared starting from Phenylmethyl (1*R*,6*S*)-1-(hydroxymethyl)-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (850 mg) according to a similar procedure to that described for E14, Step A, in 600 mg yield.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.04 - 7.90 (m, 12 H) 5.20 (t, 2 H) 4.01 (m, 1 H) 3.78 - 3.92 (d, 1 H) 3.44 - 3.56 (m, 2 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 2.98 - 3.03 (m, 1 H) 2.16 - 2.30 (m, 1 H) 1.95 - 2.12 (m, 1 H) 1.16 - 1.25 (m, 1 H) 1.01 - 1.12 (m, 1 H); **MS (*m/z*):** 402 $[MH]^+$

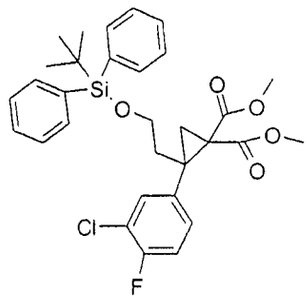
Preparation 45: {[3-(3-chloro-4-fluorophenyl)-3-buten-1-yl]oxy}(1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P45)



The title compound was prepared according to a similar procedure to that previously described for Preparation 13 in 3.624 g yield starting from [(3-bromo-3-buten-1-yl)oxy](1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (3.890 g, P12).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.00 - 7.65 (m, 13 H) 5.29 (m, 1 H) 5.11 (m, 1 H) 3.74 (t, 2 H) 2.70 (t, 2 H) 1.02 (s, 9 H)

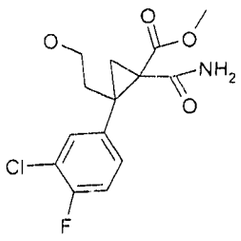
Preparation 46: dimethyl -2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1,1-cyclopropanedicarboxylate (P46)



The title compound was prepared in 2.61 g yield starting from {[3-(3-chloro-4-fluorophenyl)-3-buten-1-yl]oxy}(1,1-dimethylethyl)diphenylsilane (P45, 3.624 g) and from dimethyl diazenylpropanedioate (1.98 g) according to a similar procedure described for Preparation 14.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.25 - 7.62 (m, 11 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 6.99 (t, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.49 - 3.59 (m, 1 H) 3.33 - 3.46 (m, 4 H) 2.10 - 2.26 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 1.59 - 1.66 (m, 1 H) 0.99 - 1.10 (m, 9 H); **MS (*m/z*):** 569 $[MH]^+$

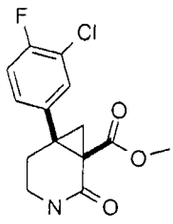
Preparation 47: methyl -1-(aminocarbonyl)-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)cyclopropanecarboxylate (P47)



The title compound was prepared in 1.05 g yield starting from dimethyl 2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-(2-{[(1,1-dimethylethyl)(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1,1-cyclopropanedicarboxylate (2.61 g, P46) according to a similar procedure to that previously described for Preparation 15.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 8.19 (s, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.10 (t, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 3.42 - 3.66 (m, 2 H) 3.06 - 3.26 (m, 3 H) 1.89 - 2.35 (m, 4 H); **MS (*m/z*):** 316 $[MH]^+$

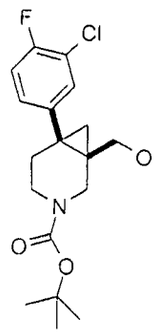
Preparation 48: (1S,6R/1R,6S)-methyl 6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (48)



The title compound was prepared in 360 mg yield starting from methyl 1-(aminocarbonyl)-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)cyclopropanecarboxylate (1.05 g, P47) according to a similar procedure described for Preparation 16.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.42 (dd, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.10 (t, 1 H) 5.83 (s, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 2.85 - 3.42 (m, 2 H) 2.33 - 2.48 (m, 1 H) 2.24 - 2.32 (m, 1 H) 2.09 - 2.22 (m, 1 H) 1.99 (d, 1 H); **MS (*m/z*):** 298 $[MH]^+$

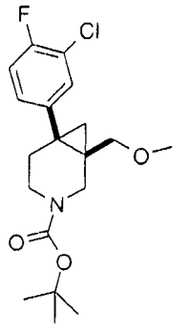
Preparation 49: (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimethylethyl 6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P49)



The title compound was prepared in 184 mg yield starting from (1S,6R/1R,6S)-methyl-6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (360 mg, P48) according to a similar procedure described for Preparation 5 (Method C).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.37 (dd, 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 7.09 (t, 1 H) 3.72 - 3.89 (m, 2 H) 3.26 - 3.46 (m, 3 H) 3.11 - 3.26 (m, 1 H) 1.90 - 2.16 (m, 2 H) 1.51 (s, 9 H) 1.01 (dd, 2 H)

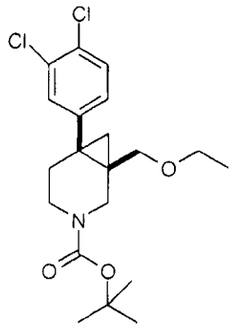
Preparation 50: (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimethylethyl-6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P50)



The title compound was prepared in 164 mg yield starting from (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimethylethyl 6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (184 mg, P49) according to a similar procedure to that described for Example 14, Step A.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.38 (d, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.07 (t, 1 H) 3.86 (s, 1 H) 3.70 (d, 1 H) 3.27 - 3.42 (m, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.00 - 3.11 (m, 1 H) 2.86 (d, 1 H) 1.92 - 2.13 (m, 2 H) 1.44 - 1.54 (m, 9 H) 0.90 - 1.03 (m, 2 H)

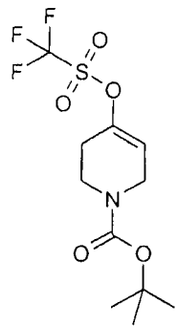
Preparation 51: 1,1-dimethylethyl (*1R,6S/ 1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P51)



To a stirred solution of (1S,6R/1R,6S)- 1,1-dimethylethyl-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P5, 0.1 g) in dry DMF (2 mL), under a nitrogen atmosphere, sodium hydride (60% in mineral oil, 13 mg) was added and the stirring continued for 5 min. After this period of time iodoethane (28 µL) was added and the reaction mixture was stirred overnight at RT. An additional amount of sodium hydride (3 mg) and iodoethane (28 µL) were added and the mixture was stirred for further 4h. Aqueous saturated $NaHCO_3$ solution was added and the mixture was extracted with DCM. The organic phase was concentrated under vacuum and the crude product was purified by flash-chromatography (eluting with cy/EA from 1/0 to 8/2) to give the title compound (79 mg).

NMR (^{1}H, MeOH-d_4): δ 7.48 (s, 1 H) 7.35 (d, 1 H) 7.15 (d, 1 H) 3.7 – 3.4 (m, 2 H) 3.3 (m, 3 H) 3.15 (m, 2 H) 2.85 (d, 1H) 2.0 (m, 2 H) 1.5 (s, 9 H) 1.1 (t, 3H) 0.95 (m, 2H);
MS (m/z): 422 $[M+Na]^+$

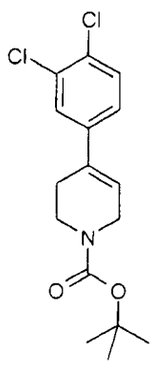
Preparation 52: 1,1-dimethylethyl 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P52)



To a stirred solution of diisopropylamine (0.77 ml) in dry THF (12 mL) at -78°C and under a nitrogen atmosphere, butyl lithium (2.5M in hexane, 2.2 ml) was added and the reaction mixture was stirred at -78°C for 15 minutes. DMPU (1.8 ml) and a solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (1 g) in THF (5ml) were added and the reaction mixture was stirred at -78°C for 2 hours. Then a solution of N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (1.97 g) in THF (6ml) was added and stirring was continued at 0°C for 9 hours and at room temperature per 16h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cycloexane 2:8) to give 1.375 g of the title compound.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 5.79 (br. s., 2 H) 4.07 (m, 2 H) 3.65 (m,, 2 H) 2.47 (m, 2 H) 1.50 (s, 9 H).

Preparation 53: 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P53)

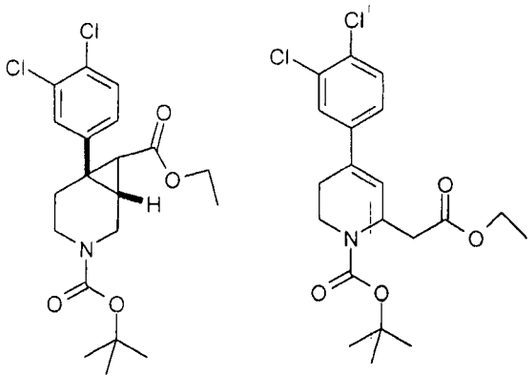


To a mixture of 1,1-dimethylethyl 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (P52, 500 mg), 3,4-dichlorophenylboronic acid (330 mg) and $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg) under nitrogen, toluene (6.5 mL), ethanol (5 mL) and Na_2CO_3 (2M, ,5 mL) were added in sequence. The mixture was stirred at 80°C for 2 hours then the

reaction mixture was allowed to reach room temperature. Saturated NH_4Cl (30 mL) was poured into the solution and the mixture was transferred in a separator funnel. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x40 mL), the combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent evaporated obtaining a crude product that was purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cycloexane 1:9) to give the title compound (400 mg).

MS (*m/z*): 328 $[MH]^+$

Preparation 54: 3-(1,1-dimethylethyl) 7-ethyl (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*) -6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3,7-dicarboxylate and 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P54)

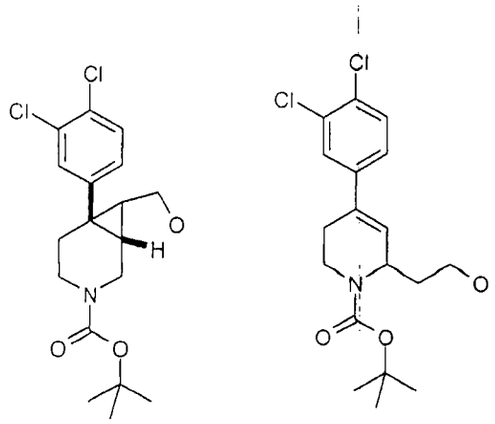


To a solution of 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (P53, 825 mg) in DCE (10 ml) was added rhodium acetate dimer (110 mg). The mixture was heated at 40°C and a solution of ethyl diazoacetate (0.31 ml) in DCE (2.5 ml) was added with a syringe pump in 4h maintaining the internal temperature at 50°C during the addition. The solvent was removed under reduced pressure and the crude purified by flash-chromatography (eluting with ethyl acetate/cycloexane 2:8) to give 170 mg of a mixture of title compounds.

MS (*m/z*): 414 $[MH]^+$

Preparation 55: 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-7-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate and 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-(2-hydroxyethyl)-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P55)

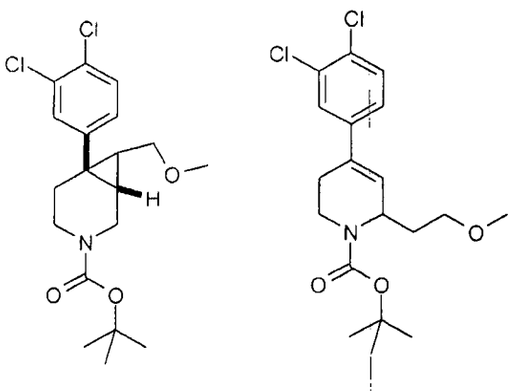
131



To a stirred solution of (1,1-dimethylethyl) 7-ethyl (1S,6R/1R,6S) -6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3,7-dicarboxylate and 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-[2-(ethyloxy)-2-oxoethyl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P54, obtained following an analogous procedure to that previously described for P54, 38 mg) in dry toluene (1 mL) under N_2 atmosphere, at -20°C, $LiAlH_4$ (1M in diethyl ether, 0.37 mL) was added dropwise. The reaction mixture was left stirring at -20° for 1 hour then saturated NH_4Cl was added and the products extracted with ethyl acetate. The phases were separated, the organic phase was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to give a mixture of the title compounds as crude (30 mg).

MS (*m/z*): 372 $[MH]^+$

Preparation 56: 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-7-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate and 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-[2-(methyloxy)ethyl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P56)

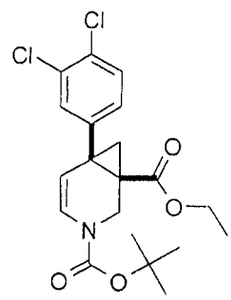


132

To a stirred solution of 1,1-dimethylethyl (1S,6R/1R,6S) -6-(3,4-dichlorophenyl)-7-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate and 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-(2-hydroxyethyl)-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P55, 30 mg) in dry DMF (1 mL) under nitrogen atmosphere, at 0°C, NaH (60% on mineral oil, 5 mg) was added and the mixture stirred for 30 minutes at 0°C. Methyl iodide (10 µL) was added and the reaction was allowed to reach room temperature and stirred for 2h. Chilly water was added and the product extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, and the solvent evaporated under reduced pressure to give a mixture of the title compounds as crude material (35 mg).

MS (*m/z*): 386 $[MH]^+$

Preparation 57: 3-(1,1-dimethylethyl) 1-ethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-1,3-dicarboxylate (P57)



Step a)

A 50-L Jacketed laboratory reactor was charged with lithium *tert*-butoxide (1.85 Kg, 23.1 mol, 3 eq) and 1-methyl-2-pyrrolidinone (19.1 Kg). The mixture was stirred for ~30 min, and the resulting solution was charged into a pressure vessel for later use.

A clean, 50-L Jacketed laboratory reactor was charged with a solution of 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate in toluene (prepared in a similar manner to that described in P72, containing P72 in a theoretical amount of 3.09 Kg), through a 0.45 µm Meissner™ in-line filter. The lines and filter were washed with a small amount of toluene. The toluene was completely removed from the reaction mixture by distillation under reduced pressure. 1-methyl-2-pyrrolidinone (16.0 Kg) was added and the resulting solution cooled to 20 °C, and held overnight due to time constraints. Chloroiodomethane (4.15 Kg, 3.05 eq) was charged into the reactor, and

the resulting slurry was cooled to -4 °C. A portion of the previously prepared solution of lithium *tert*-butoxide in 1-methyl-2-pyrrolidinone (16.9 Kg, ~2.4 eq of base) was added over 28 min, and the resulting solution was warmed to 19 °C and stirred for 80 min. Acetic acid (0.69 Kg, 1.5 eq) was added all at once, followed by a slow addition of water (8.5 Kg) over ~10 min. The mixture was stirred for ~ 5 min, and water (13.1 Kg) was added over 18 min. The resulting slurry was cooled to 11 °C and held for 100 min. The solids were collected by filtration. Water (3.9 Kg) and methanol (9.21 Kg) were charged into the reactor to rinse it, and the resulting aqueous methanol solution was used to wash the product cake. The resulting yellow solids were dried to a constant weight in a 55 °C vacuum oven to provide 2.57 Kg of the title compound in 81% yield.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.32 (2H, m), 7.08 (1H, m), 6.62 (1H, br m), 5.13 (1H, br m), 4.24 (1H, br m), 3.76 (3H, br m), 2.29 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.49 (9H, s), 0.91 (3H, br m)

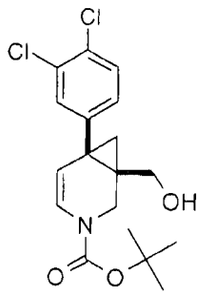
Step B) (recrystallization)

A 50-L jacketed laboratory reactor was charged with (±)-3-(1,1-dimethylethyl) 1-ethyl (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-1,3-dicarboxylate (P57, 4.40 Kg, 11.0 moles, 1 eq) and heptane (15.1 Kg, 22.1 L, 5 vol). The resulting slurry is heated to approximately 80 °C and filtered into a clean 50-L jacketed laboratory reactor. The filter and lines were rinsed with heptane (3.0 Kg, 4.4 L, 1 vol) and the rinse was combined with the filtrate. The solution was heated to 80 °C and then cooled to 22 °C over 107 min. No crystals had formed so a small aliquot was taken out. Crystals formed spontaneously in the aliquot and were returned to the reactor which caused rapid crystallization. The slurry was heated back to 80 °C and cooled to 22 °C over 105 min. During the cool, a small aliquot was pulled at 52°C. The wall of the vial holding the aliquot was scratched to initiate crystallization and the resulting slurry was combined with the bulk solution when its temperature had reached 47 °C. The solids were collected by filtration, the reactor was rinsed with heptane (3.0 Kg, 4.4 L, 1 vol), and the rinse was used to wash the filter cake. The solids were dried to a constant weight in a 50-60 °C vacuum oven to provide 2.954 Kg, 67% yield, of title compound as an off-white solid.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.35 (2H, m), 7.27 ($CDCl_3$), 7.11 (1H, m), 6.65 (1H, br m), 5.16 (1H, br m), 4.27 (1H, br m), 3.79 (3H, br m), 2.32 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.52 (9H, s), 0.94 (3H, br m)

134

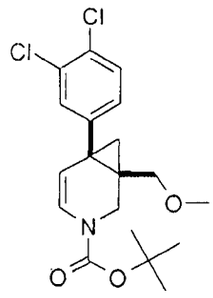
Preparation 58: 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (P58)



3-(1,1-dimethylethyl) 1-ethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-1,3-dicarboxylate (P57, 39.97 g, 0.9694 mol, 1 eq) was dissolved in THF (80 mL, 2 vol). A solution of 2M $LiBH_4$ in THF (120 mL, 0.242 mol, 2.5 eq) was added and the resulting solution was cooled with a room temperature water bath. Ethanol (28.5 mL, 0.485 mol, 5 eq) was added over 65 min. The reaction was stirred for 40 min, and heptane (200 mL, 5 vol) was added. Water was added (10 mL, 550 mole, 5.7 eq) over ~10 min, and the resulting slurry was stirred for 15-20 min. More water was added (200 mL, 5 vol), the mixture was stirred for 15 min, and the layers were allowed to settled, and separated. The organic layer was washed with water (200 mL, 5 vol), and then filtered through Whatman brand #2 filter paper and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was dried in a 60 °C vacuum oven for ~72 h to provide 29.48 g, 82% yield, of title compound as a glassy solid.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.38 (2H, br m), 7.15 (1H, br m), 6.60 (1H, br m), 5.12 (1H, br m), 4.24 (1H, br m), 3.38 (2H, br m), 3.29 (1H, br m), 1.51 (10H, br m), 1.30 (1H br m).

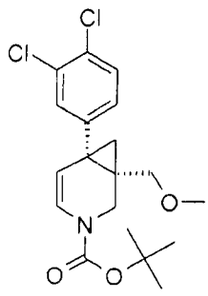
Preparation 59: 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (P59)



1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (P58, 28.4 g, 76.7 mmol) was dissolved in DMSO (225 ml). The solution was then treated with potassium hydroxide (powder, 17.2 g, 0.3 mol) and stirred for 15 min. Iodomethane (9.5 ml, 0.15 mol) was added dropwise over 15 min and the reaction stirred for 90 min at room temperature. It was then quenched with water (115 ml) and MTBE (250 ml) and stirred for 1 h. The phases were then separated and the top (organic) phase washed with water (115 ml) and concentrated in vacuo to give the title compound as an oil (32 g crude weight).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.40 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7.15 (1H, dd, *J* = 8, 4 Hz), 6.55 (1H, br m), 5.08 (1H, br m), 4.19 (1H, br m), 3.27 (1H, br m), 3.10 (3H, br s), 3.04 (1H, br m), 2.96 (1H, br m), 1.49 (9H, br s), 1.42 (1H, d, *J* = 4 Hz), 1.28 (1H, br m).
MS (*m/z*): 328 [M -t-Bu + 2H]+

Preparation 60: 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (P60)

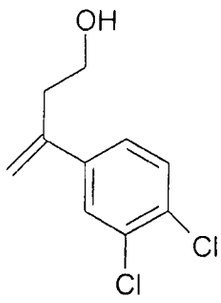


1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (P59, 36 grams, 9.4 mmol) was dissolved in 370 mL (5% IPA in heptane) and the two enantiomers separated by chiral HPLC.

Rt = 5.7 min [Column used for processing: Chiralpak AD, 20um, 20 x 250 mm, (ambient temp.) Processing parameters: Flow: 15 mL/min; Detection: 225 & 280 nm; Feed stock: 100 mg/mL]

After the solvent was evaporated, the product was isolated as an oil (16.2 g, optical purity, 99.2%).

Preparation 61: 3-(3,4-dichlorophenyl)-3-buten-1-ol (P61)

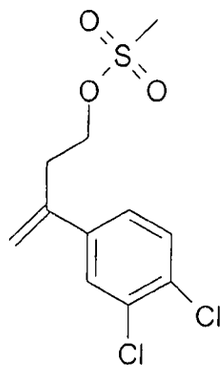


In a round-bottomed flask equipped with mechanical stirrer, under an argon atmosphere, 3,4-dichlorophenylboronic acid (128 g, 672 mmol) and 3-bromo-3-buten-1-ol (78g, 517 mmol) were dissolved in toluene (1230 ml) and ethanol (492 ml). To this solution, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (29.8 g, 25.8 mmol) was added followed by sodium carbonate 2M aqueous solution (517 ml, 1033 mmol). The resulting mixture was heated at an internal temperature of 75°C. After 30 minutes, a thick precipitate formed. After 1h, water (50 ml) was added to make the solid re-dissolved and the reaction mixture turned slightly yellow opalescent. At 3h the reaction was worked-up.

Flask was cooled down to room T (a precipitate was formed) and the mixture was taken up with aqueous $NaHCO_3$ sat. solution (468mL), water (468mL) and AcOEt (468mL). At addition of water solid dissolved; phases were separated and aqueous one back extracted with AcOEt (2x936mL). Combined organics were dried (Na_2SO_4), concentrated under vacuum to give crude material (200g) as black thick oil. This oil was purified by silica gel flash chromatography, eluting with cyclohexane/AcOEt from 8/2 to 7/3. Evaporation of solvent afforded the title compound (73g), as dark thick oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.51 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 5.34 - 5.53 (m, 1 H), 5.02 - 5.29 (m, 1 H), 3.60 - 3.95 (m, 2 H), 2.57 - 2.94 (m, 2 H), 1.50 (t, 1 H)

Preparation 62: 3-(3,4-dichlorophenyl)-3-buten-1-yl methanesulfonate (P62)

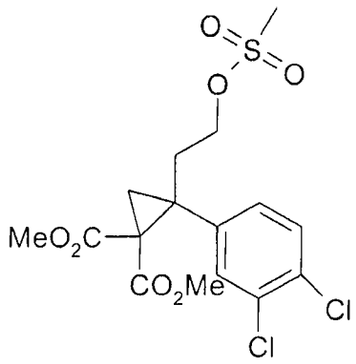


In a round-bottomed flask, 3-(3,4-dichlorophenyl)-3-buten-1-ol (P61, 73 g, 336mmol) was dissolved in DCM (900 ml) to give a yellow solution. Then triethylamine (69.9 ml, 504 mmol) was added keeping the internal temperature below +5°C with an ice bath. Methanesulfonyl chloride (36.7 ml, 471 mmol) was then added dropwise in 30 min. keeping the internal temperature below +5°C with an ice bath. The mixture was allowed to reach room temperature while stirring. After 3 h, the reaction mixture (suspension) was quenched by careful addition of aqueous ammonium chloride sat. solution (400ml) keeping the internal temperature below +10°C with an ice bath. At the end of the addition the pH of the aqueous phase was nearly 1. The two layers were separated. The aqueous layer was back-extracted with DCM (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 200 mL), dried (Na2SO4), and evaporated to give a crude product (101g) that was purified over a silica gel pad (1000g) eluting with cyclohexane/EtOAc from 9/1 to 1/1 to afford the title compound (90.8 g) as a dark yellow oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.49 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 5.25 (d, 1 H), 4.32 (t, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.93 (t, 2 H)

HPLC (walk-up): Rt=5.37 min

Preparation 63: dimethyl 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}-1,1-cyclopropanedicarboxylate (P63)



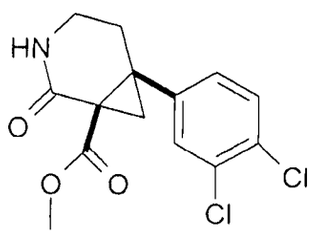
In a round-bottomed flask, 3-(3,4-dichlorophenyl)-3-buten-1-yl methanesulfonate (P62, 90.8 g, 308 mmol) was dissolved in chlorobenzene (200ml) to give a green solution. Rhodium acetate dimer (6.80 g, 15.38 mmol) was added. The suspension was warmed to an internal temperature of +65°C and dimethyl diazopropanedioate (78g, 492mmol, for a reference procedure of preparation see *Synthetic Communication 1987, 17 (14), 1709-1716*) dissolved in chlorobenzene (150ml) was added dropwise (during 2.5hrs), keeping the internal temperature below 65-67°C. At the end of the addition, the mixture was cooled to room temperature. It was diluted with DCM (300 ml) and filtered over a celite pad to separate the catalyst.

The solution was evaporated in vacuo to 1/3 of the volume and the crude (277g) purified over a silica pad (silica gel 1.3 Kg) eluting with cyclohexane /ethyl acetate from 7/3 to 1/1 to afford the title compound (128.25 g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.41 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 4.08 - 4.22 (m, 1 H), 3.94 - 4.06 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.42 (dt, 1 H), 2.21 (d, 1 H), 1.89 - 2.03 (m, 1 H), 1.82 (d, 1 H)

HPLC (walk-up): Rt = 5.15 min

Preparation 64: methyl (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (P64)



In a 5 L Parr reactor, dimethyl 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}-1,1-cyclopropanedicarboxylate (P63, 158 g, 372 mmol) was dissolved in ammonia 2M in methanol (3000 ml) to give a yellow solution.

The solution was warmed to +75°C and the resulting mixture was stirred at this temperature overnight (internal pressure = 2 atm). After 24 hrs, reaction was complete.

The solution was concentrated to obtain a residue that was mixed with a residue (89.3g) coming from an analogous preparation performed on another batch of 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}-1,1-cyclopropanedicarboxylate. The solvent was evaporated to obtain a crude oil (280g). To this oil, AcOEt (5L) and 1M aqueous HCl (2.5L) were added and the mixture was vigorously stirred for 30 min in a 10L reactor.

A diluted suspension (a mixture of organic phase, aqueous phase and solid) was obtained. The solid was filtered, washed with ethyl acetate and dried to afford a first batch of title compound (54.9g).

The organic and aqueous layers were separated. The organic phase was then washed with aqueous HCl 1M (2L), dried (Na_2SO_4) and concentrated to 1/10 of the volume. A solid precipitated out. It was filtered, washed with diethyl ether (150ml) and dried under vacuum to afford a second batch of title compound (34.4 g).

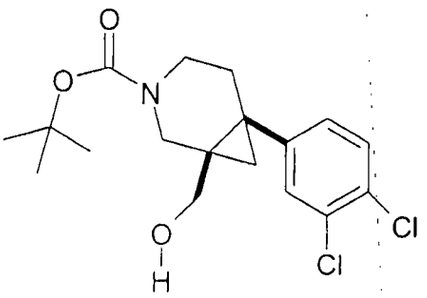
The mother liquours of filtration were concentrated in vacuo to obtain a brown oil. This residue was triturated with ethyl ether (1 x 50 mL). The resulting solid was filtered, washed with cold ethyl ether and dried to give a third batch of title compound (7.27g) as a off white solid.

The mother liquours were concentrated and chromatographed on Biotage 75M (silica gel) eluting with AcOEt to give a solid that was triturated in ethyl ether (35ml) to give a fourth batch of title compound (6.2g).

An overall amount of 102.7g of product was thus obtained.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.47 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 5.73 (br. s., 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.07 - 3.41 (m, 2 H), 2.32 - 2.45 (m, 1 H), 2.28 (d, 1 H), 2.17 (d, 1 H), 1.93 (d, 1 H)

Preparation 65: 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P65)



Step a)

In a round-bottomed flask, methyl (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (P64, 90 g, 286 mmol) was dissolved in THF (1450ml) to give a grey suspension. Borane tetrahydrofuran compex 1M (1633 ml, 1633 mmol) was added dropwise keeping the internal temperature below + 5°. The resulting mixture was gently refluxed for 7hrs. The mixture was cooled to +3°C and quenched by careful addition of methanol (200ml); then aqueous HCl 6M (450ml) was added keeping the internal temperature below +6°C . The mixture was stirred at room temperature for 5h. The acidic solution was concentrated under vacuum to remove THF, then water (900ml) was added . The pH of the final solution was nearly 1. This solution was washed with ethyl ether (2x200 ml). The aqueous solution was basified by portionwise addition of potassium carbonate until pH 8-9, then THF (1200ml) was added and the resulting mixture used directly in the next step.

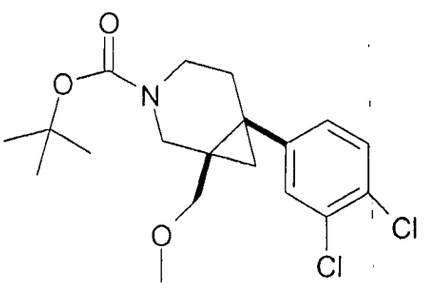
Step b)

A round-bottomed flask was charged with the mixture coming from step a) (approximately 2700ml, pH=8-9). Di-*tert*-butyl dicarbonate (80 ml, 343 mmol) was added portionwise at room temperature and the mixture was stirred overnight. The organic and aqueous layers were separated. The aqueous layer was back-extracted with ethyl acetate (3 x 600 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated to obtain a crude oil (165g) that was purified over a silica pad (silica gel 1500 g), eluting with cyclohexane/ethyl acetate 8/2 to give the title compound (110 g) as a foamy colourless oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.39 - 7.42 (m, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 3.73 - 3.90 (m, 2 H), 2.99 - 3.49 (m, 4 H), 1.91 - 2.13 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 0.92 - 1.07 (m, 2 H).

HPLC (walk-up): Rt = 6.12 min

Preparation 66: 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P66)



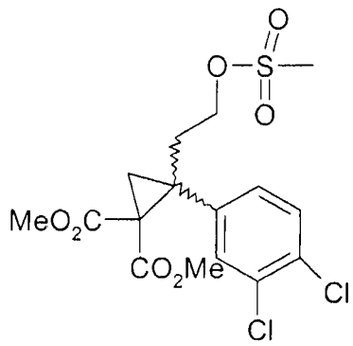
In a 1 L round-bottomed flask, 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P65, 47.56g, 128 mmol) was dissolved in THF (800 ml) to give a colourless solution. Sodium hydride (10.22 g, 256 mmol) was added keeping the internal temperature at 0°C. After 30 min, MeI (15.98 ml, 256 mmol) was added dropwise at the same temperature. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature.

The mixture was quenched by dropwise addition of aqueous $NaHCO_3$ sat. (500ml) keeping the internal temperature below +15°C. The resulting suspension was filtered, the solid was dissolved with water (200ml) . The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3x200ml). The combined organic layers, dried (Na_2SO_4), were evaporated to give crude material (54g) that was purified by silica gel chromatography, eluting with cyclohexane/ethyl acetate from 95/5 to 75/25 to give the title compound as a colourless oil (42.33g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.40 - 7.43 (m, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 3.85 (d, 1 H), 3.67 (d, 1 H), 3.26 - 3.40 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.97 - 3.10 (m, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 1.90 - 2.07 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 0.91 - 1.02 (m, 2 H)

HPLC (walk-up): Rt = 7.15 min

Preparation 67: dimethyl (2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}-1,1-cyclopropanedicarboxylate and dimethyl (2*R*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-2-{2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl}-1,1-cyclopropanedicarboxylate (P67)



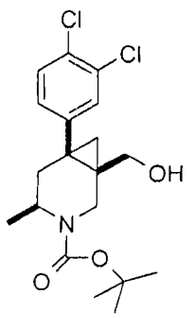
3-(3,4-dichlorophenyl)-3-buten-1-yl methanesulfonate (2.0 g, 6.78 mmol) and Rh2[(S)-4-Cl-nttl]4 (preparation of the catalyst described in *Helv. Chem. Act., vol. 88 (2005), p. 216 and ss.)* (0.105 g, 0.066 mmol) were dissolved in chlorobenzene (10ml) at 25°C. A solution of dimethyl diazopropanedioate (1.7 g, 10.75 mmol) in chlorobenzene (10ml) was added dropwise in 2h.

The chlorobenzene was evaporated and the residue chromatographed over silica (230-400Mesh) eluting with cyclohexane/AcOEt 8/2, 7/3 to afford the title compound (2.65g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.41 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 4.08 - 4.22 (m, 1 H), 3.94 - 4.06 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.42 (dt, 1 H), 2.21 (d, 1 H), 1.89 - 2.03 (m, 1 H), 1.82 (d, 1 H)

Chiral HPLC (Column: Chiralpak AD-H (25x0.46cm); Mobile phase: n-Hexane/Ethanol 70/30 % v/v; Flow rate: 1.0ml/min; DAD:210-340: Enant1 (Rt = 9.6 min) /Enant2 (Rt = 11.7 min) = 60/40 area %

Preparation 68: 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-4-methyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P68)

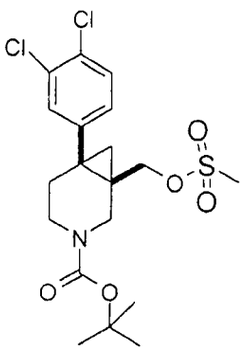


1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-2-methyl-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P22, two batches prepared in an analogous manner to that previously described for P22, 260 mg) were dissolved in DCM (5 mL). It was added at -

20°C to a suspension obtained by addition of diethylzinc 1.0M in hexane (4.19 mL) to a solution of diiodomethane (0.676 mL) in DCM (10 mL). The suspension was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then quenched with 20 mL of a saturated solution of NH_4Cl and the two phases were stirred for 30 min. The organic layer was washed with brine (20 mL), dried and concentrated. Purification by chromatography on silica gel eluting with a gradient 5-40% ethyl acetate/cyclohexane afforded 75 mg of a colourless oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.40 - 7.42 (m, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 3.20 - 3.27 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 1.81 - 1.91 (m, 1 H), 1.61 - 1.69 (m, 1 H), 1.47 - 1.50 (s, 9 H), 1.24 - 1.28 (d, 3 H), 0.84 - 0.94 (m, 2 H).

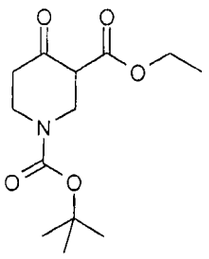
Preparation 69: 1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-{[(methylsulfonyl)oxy]methyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P69)



1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P5, 132 mg) and triethyl amine (74 µL) were dissolved in DCM (5 mL). Methanesulfonyl chloride (38 µL) was added at room temperature. After overnight stirring, DCM and NH_4Cl saturated solution were added. The organic solvent was evaporated obtaining the title compound (140 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.4 (m, 2 H) 7.1 (d, 1 H) 3.9 (d, 2 H) 3.75 (m, 1 H) 3.7 (s, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 2.9 (m, 3 H) 1.7 (m, 1 H) 1.5 (s, 9 H) 1.1 – 1.2 (dd, 2 H); **MS (m/z)**: 450 [MH]+

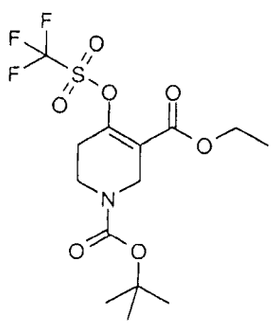
Preparation 70: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate (P70)



To a suspension of 3-ethylcarboxylate-4-piperidone hydrochloride (5 kg, 24.08 moles, Alfa Aesar) in heptane (12.7, kg) was charged triethylamine (7.25 kg, Alfa Aesar) at room temperature and the suspension was then stirred for 15 minutes. Di-tert-butyldicarbonate (6.3 kg, 28.89 moles, 1.2 eq., Alfa Aesar) was then added to the reaction over 20 minutes as a solution in heptane (4.1 Kg) at room temperature. The reaction was stirred at room temperature for approximately 40 min. Then water (25 L) was charged to the reaction at room temperature and stirred for 15 minutes. The layers are then allowed to separate and the aqueous layer removed. The organic layer was then washed with 1N HCl (25 L) and water (22 L). The resulting organic layer was then concentrated to an oil by vacuum distillation, with a jacket temperature of 20 °C. Once concentrated to an oil, ethanol (13.7 kg)/water (17.5 kg) was then charged to the reaction and warmed to 50 °C. Once reaction temperature has stabilized, the reaction is then cooled to -10 °C at a rate of 0.25 °C/min. The reaction is held at -10 °C for greater than 6 hours. The resulting solids are then filtered, and the filtrate used to rinse the reactor and wash the filter cake. The recovered solids are then dried at room temperature under full vacuum with a N_2 bleed. Isolated 6354 grams of title compound (97% yield).

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 3 H) 1.40 (s, 9 H) 2.32 (t, *J*=5.98 Hz, 2 H) 3.48 (t, *J*=5.98 Hz, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 4.21 (q, *J*=7.08 Hz, 2 H)

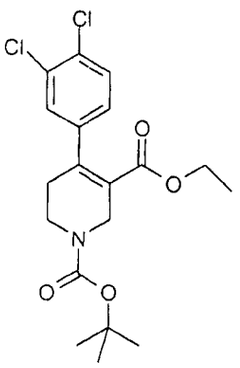
Preparation 71: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P71)



1-(1,1-Dimethylethyl) 3-ethyl 4-oxo-1,3-piperidinedicarboxylate (P70, 380.48 g, 1.40 moles) was dissolved in toluene (2.97 Kg). The solution was stirred for 10 mins and then cooled to -7 °C and then treated with N,N-diisopropylethylamine (271.56 g, 2.10 mol) while maintaining the reaction below -7 °C. After stirring the reaction mixture for approximately 10 minutes, trifluoromethanesulfonic anhydride (436.29 g, 1.55 mol) was added while maintaining the temperature below 5 °C. The reaction mixture was stirred at 1 °C for 31 minutes.

HPLC: Rt= 2.69 min (HPLC instrument Agilent 1100 Series analysis performed on a Agilent Zorbax SB C18 (50x3.0 mm, 1.8um), mobile phase: water:acetonitrile:TFA (0.05%), gradient from 0 to 95% in 2.5 min, hold for 0.2 min, then re-equilibrate; T=60°C; flow= 1.5 mL/min)

Preparation 72: 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-5,6-dihydro-1,3(2*H*)-pyridinedicarboxylate (P72)

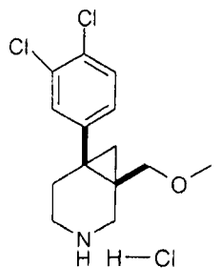


The 1-(1,1-dimethylethyl) 3-ethyl 4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-5,6-dihydro-1,3(2H)-pyridinedicarboxylate solution in toluene (coming from preparation described for P71) was cooled to approximately -5 °C. Next N,N-diisopropylethylamine (288.10 g, 2.23 mol), water (376.20g), triphenylphosphine (27.52 g, 0.105 mol), and palladium (II) acetate trimer (7.88 g, 0.0117 mol) were added. The reaction mixture was warmed to 21 °C and stirred for 1 hour. Following the addition of 3,4-dichlorophenylboronic acid (268.80 g, 1.41 mol), the reaction mixture was heated to 70 °C and stirred for 48 minutes (temperature briefly reached 87.4 °C while heating). The reaction was cooled to -6.4 °C followed by the addition of sodium hydroxide (1N, 3286 g) while maintaining the reaction temperature below 5 °C. Next, the reaction mixture was warmed to 20 °C and stirred for 1 hour. The layers were separated and carbon DARCO®G-60 (Activated Carbon)(57.57 g) was added to the organic phase. After 2 hours, the reaction mixture was filtered through celite 545. At this point, any remaining aqueous layer was removed and the reaction

mixture was cooled to 21 °C. Next, sodium bisulfite (20% w/w solution in water, 4330 g) was added while maintaining the reaction temperature below 28 °C. The reaction mixture was stirred for 17 hours and 30 minutes followed by layer separation. The organic layer was washed with water (3792 g). After another layer separation, the organic layer containing the title compound was ready to be use in the next stage.

HPLC: Rt= 2.94 min (HPLC instrument Agilent 1100 Series analysis performed on a Agilent Zorbax SB C18 (50x3.0 mm, 1.8um), mobile phase: water:acetonitrile:TFA (0.05%), gradient from 0 to 95% in 2.5 min, hold for 0.2 min, then re-equilibrate; T=60°C; flow= 1.5 mL/min)

Example 1: (1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E1)



Step A

To a stirred solution of (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimethylethyl-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (80 mg, P6) in dry DCM (5 mL) under argon atmosphere, at 0°C, a solution of CF_3COOH (1.5 mL) in dry DCM (5 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 1.5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue kept under *vacuum* for 2 hours and then purified by preparative HPLC obtaining the trifluoroacetate salt of the title compound (40mg) [System MDAP FractionLynx - Mass Directed Autopurification System™; Target product: m/z 286 [M+H]+ (Column: Luna C18, 250 x 21 mm, 10 mm; Mobile phase: A: H2O + 0.1% TFA; B: CH_3CN + 0.1% TFA; Gradient: from 20% (B) to 35 % (B) in 30 min, -> 100% in 3 min, then 100% (B) for 2 min; Flow rate 17 ml/min; UV wavelength range 210-350 nm; Mass range 100-900 amu (ES+); Ionization ES+)]

Step B

To a stirred solution of this material (18 mg) in dry diethyl ether (10 mL) under Argon atmosphere, at 0°C, aqueous NaOH (1M, 10 mL) was added dropwise and the mixture was vigorously stirred for 10 minutes at room temperature. The phases were separated and the watery one was extracted with diethyl ether (2x10 mL), the combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure obtaining the free base of the title compound (13 mg). To a stirred solution of this compound (13 mg) in dry diethyl ether (1.5 mL) under Argon atmosphere, at 0°C, HCl (1M in diethyl ether, 100 μL) was added dropwise, the mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and for 30 minutes at room temperature. The solvent was removed by decantation and the precipitate was dried under high vacuum for 30 minutes and then for further two hours to give the title compound as a white solid (15 mg).

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ 8.71 (br. s., 2 H) 7.73 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 7.41 (dd, 1 H) 3.45 (d, 1 H) 3.09 - 3.16 (m, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 2.92 (d, 1 H) 2.73 - 2.82 (m, 1 H) 2.66 (d, 1 H) 2.01 - 2.17 (m, 2 H) 1.22 - 1.29 (m, 2 H); **MS (m/z)**: 286 [MH]+

Example 2a and 3a: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E2a) and ((1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E3a)

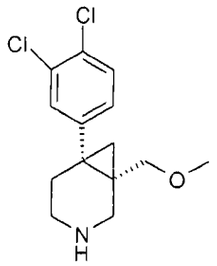
18 mg of the free base of (1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E1) were submitted to semi-preparative HPLC (chiral column Chiralpak AS-H, 250 x 21 mm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol + 0.1% isopropyl amine, gradient isocratic 5% B, flow rate 14 ml/min, detection UV at 230 nm. Retention times given were obtained using an analytical HPLC using a chiral column Chiralpak AS-H, 250 x 4.6 mm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol + 0.1% isopropyl amine, gradient isocratic 5% B, flow rate 1 ml/min, detection UV at 210-340 nm.) obtaining:

Example 2a (Enantiomer 1, **Rt**. = 7.99 min) and **Example 3a** (Enantiomer 2, **Rt**. = 14.92 min).

Determination of the absolute configuration of 2a and 3a:

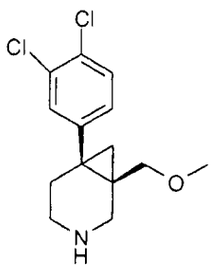
Another batch of **E2a** and **E3a** was submitted for *Ab Initio* VCD (vibrational circular dichroism) analysis to determine the absolute configuration of these optical isomers.

Example 2a (Enantiomer 1) corresponded to (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane



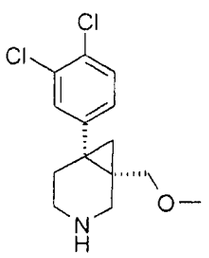
NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.43 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 3.12 - 3.15 (m, 3 H), 3.08 (d, 1 H), 2.95 (d, 1 H), 2.83 (d, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 2.63 - 2.70 (m, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.79 - 1.87 (m, 1 H), 0.99 - 1.04 (m, 2 H)

Example 3a (Enantiomer 2) corresponded to (1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane



NMR (^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7.43 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 3.08 (d, 1 H), 2.95 (d, 1 H), 2.83 (d, 1 H), 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 2.62 - 2.70 (m, 1 H), 1.89 - 2.00 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 0.94 - 1.07 (m, 2 H)

Example 2a : (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E2a)



Method B:

1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (P60, 10 grams, 25.8 mmol) was dissolved in toluene (100 mL) . The solution was treated with triethylsilane (3.6 grams, 4.96 mL, 31.1 mmol, 1.2 eq) followed by trifluoroacetic acid (20 grams, 13.46 mL, 181.2 mmol, 7 eq). The reaction was stirred at room temperature for 48 hrs, then quenched with 1N sodium hydroxide (100 mL) and stirred for 10 min. The pH of the mixture was approximately 13. The phases were separated and the toluene phase was washed with 1N sodium hydroxide (100 mL) and water (10 mL) then concentrated in vacuo to give the product as an oil (8.5 grams).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 0.98 - 1.04 (m, 2 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.59 - 2.70 (m, 1 H) 2.71 - 2.80 (m, 1 H) 2.82 (d, *J*=9.80 Hz, 1 H) 2.94 (d, *J*=9.89 Hz, 1 H) 3.07 (d, *J*=12.91 Hz, 1 H) 3.12 (d, *J*=1.01 Hz, 3 H) 3.31 (d, *J*=12.82 Hz, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 1 H) 7.35 (dd, *J*=8.29, 0.96 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=2.11 Hz, 1 H)

Method C:

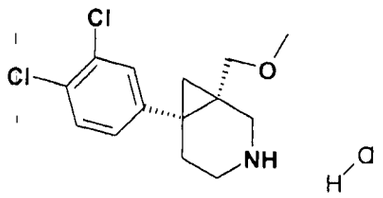
(2R,3R)-2,3-bis[(phenylcarbonyl)oxy]butanedioic acid - (1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (1:1) (E34, 37.8 g, 58.7 mmol,) were diluted in DCM (500 ml) and treated with aqueous K_2CO_3 10% w/w (500ml). Phases were separated and the aqueous layer was back-extracted with DCM (1 x 400 mL). The collected organic phases, dried (Na_2SO_4), were evaporated to give title compound (17.4g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.45 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 3.32 (d, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.09 (d, 1 H), 2.96 (d, 1 H), 2.84 (d, 1 H), 2.73 - 2.81 (m, 1 H), 2.64 - 2.71 (m, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 0.97 - 1.07 (m, 2 H).

Chiral HPLC: (Column : AS-H (25x0.46cm); Eluent: n-Hexane/ (2-propanol + 0.1% isopropylamine) 95/5 v/v; Flow: 1 ml/min; DAD: 210-340 nm; CD: 230nm; Enant1 (Rt = 7.828 min) /Enant2 (Rt = 14,430 min) = = 98.88/1.12 area

Optical rotation analysis was performed on a further batch of **E2a**; optical rotation was measured at 589 nm (sodium 'D' line) using a Rudolph Research Analytical AUTOPOL V polarimeter. Experimental conditions: Cell: 0.5 dm (50mm) thermostated micro-cell held at 25°C; solvent: CCl_4; conc.: 38 mg/450µl = 8.4 gm/1200 ml. Observed Rotation: α = -0.23 °; Specific rotaion $[\alpha]_D$ = -5.47.

Example 2b: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E2b)



Method A:

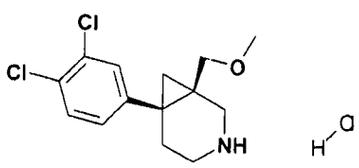
To a solution of (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E2a, amount obtained from the chiral semi-preparative HPLC described above) in DCM (0.2 ml) was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated under *vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 5 mg of the title compound as a white slightly hygroscopic solid .

Method B:

(1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E2a, 4.6g, 16.07 mmol) was dissolved in Et_2O (60ml) and the solution cooled to 0°C (ice bath). Hydrochloric acid 1M in diethyl ether (17.68ml, 1.1eq.) was dropwise added at 0°C under stirring. A white suspension was formed and the mixture was stirred at 25°C for 2hrs. The solid was filtered, washed with diethyl ether (46ml) and dried under vacuum at 40°C for 12hrs to give the title compound (5.0g) as white solid. 96% yield.

NMR (^{1}H, DMSO-d6, 600MHz**):** δ(ppm): 9.05(bs, 2H), 7.77(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.45(dd, 1H), 3.46(d, 1H), 3.14(m,1H), 3.13(d, 1H), 3.06(s,3H), 2.99(d, 1H), 2.79(m,1H), 2.63(d, 1H), 2.17(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.30(d, 1H), 1.27(d, 1H)

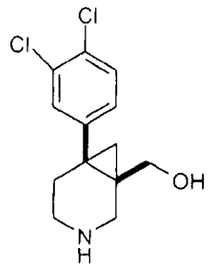
Example 3b: (1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E3b)



To a solution of ((1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E3a, amount obtained from the chiral semi-preparative HPLC described above) in DCM (0.2 ml) was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the

solvent evaporated under *vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 5 mg of the title compound as a white slightly hygroscopic solid .

Example 4: [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (E4)



Method A:

2,6-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylpyridine (35.836 g) was added under Argon atmosphere to a solution of CH_2I_2 (46.9 g) in dry DCM (260 mL), then $ZnEt_2$ (1M in hexane, 87.5 mL) was added dropwise at 0°C over 5 mins. After stirring at 0°C for 30 minutes, the reaction mixture was cooled at -20°C, a solution of 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (2g, P4) in dry DCM (20 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at -20°C for additional 30 mins and then overnight at room temperature. Aqueous HCl (1M, 300 mL) was added and the reaction mixture was vigorously stirred for 20 minutes, the phases were separated and the watery layer was basified to pH=12 with NaOH 3M.

The watery solution was extracted with diethyl ether (3x150 mL), the organic phase was evaporated and the residue was taken up with saturated NH_4Cl (100 mL) and diethyl ether (100 mL) and the mixture was vigorously stirred for 10 mins, then the phases were separated. The watery phase was washed with diethyl ether (3x50 mL), then was basified to pH=12 with NaOH 3M and extracted with diethyl ether (3x150ml).

The combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to give 840 mg of impure material.

MS (*m/z*): 272 $[MH]^+$.

Method B:

To a stirred solution of methyl 6-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxo-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylate (P16, 0.5 g) in THF (2.5 mL), at 0°C and under a nitrogen atmosphere, BH_3·THF complex (1M/THF, 12.8 mL) was added dropwise, then the reaction mixture was

allowed to reach RT and stirred at reflux for 5h. 1 mL of MeOH and 5 mL of HCl 1.0M in Et2O were added to the reaction mixture and the solution was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by FC (eluting with DCM/methanol/aqueous 28% NH4OH 9/1/0.1) to give 82 mg of the title compound as a yellow oil.

Method C:

(1S,6R/1R,6S)- 1,1-dimethylethyl-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P5, 50 mg, impure compound obtained as described in P5, Method A) was purified by preparative HPLC (Column:Luna C18, 250 x 21 mm, 10 mm; mobile phase: ,A: H2O + 0.1% TFA; B: CH_3CN + 0.1% TFA; gradient: from 15% (B) to 35 % (B) in 30 min, -> 100% in 3 min, then 100% (B) for 2 min; flow rate: 17 ml/min; UV wavelength range: 210-350 nm) obtaining its trifluoroacetate salt (23 mg). To a stirred solution of this product (23 mg) in dry diethyl ether (10 mL) under argon atmosphere, at 0°C, NaOH (1M, 10 mL) was added dropwise and the mixture was vigorously stirred for 10 minutes at room temperature then the phases were separated and the watery one was extracted with diethyl ether (2x10 mL). The combined organic phases were dried on anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed at reduced pressure obtaining the free base of the title compound (16 mg).

Example 5a and 6a: [(1S,6R or 1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (E5a) and [(1R,6S or 1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (E6a)

[(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (E4, 82 mg) was submitted to semi-preparative HPLC (chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 4.6 cm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol +0.1% isopropylamine 70/30 v/v, flow rate 0.8 ml/min. , detection UV at 230 nm.) obtaining:

[(1S,6R or 1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (**E5a**, Enantiomer 1, **Rt**. = 6.263min) and [(1R,6S or 1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (**E6a**, Enantiomer 2, **Rt**. = 15.699min).

Example 5b: [(1S,6R or 1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol hydrochloride (E5b)

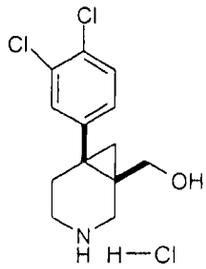
To a solution of [(1S,6R or 1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (E5a, amount obtained from the preparation described above) in DCM was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 30 mg of the corresponding hydrochloride salt as a white slightly hygroscopic solid.

Example 6b: [(1R,6S or 1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (E6b)

To a solution of [(1R,6S or 1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (E6a, amount obtained from the preparation described above) in DCM was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 30 mg of the corresponding hydrochloride salt as a white slightly hygroscopic solid.

NMR (^{1}H, DMSO-d6): d ppm 8.78 (d, 2 H) 7.76 (d, 1 H) 7.58 (dd, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 4.75 (t, 1 H) 3.49 - 3.60 (m, 1 H) 3.06 - 3.23 (m, 2 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 2.72 - 2.88 (m, 2 H) 1.99 - 2.21 (m, 2 H) 1.15 - 1.26 (m, 2 H)

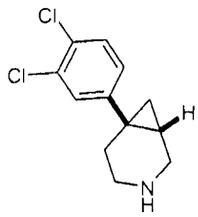
Example 7: (1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]-methanol hydrochloride (E7)



To a stirred solution of [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol (E4, 16 mg) in dry diethyl ether (1.5 mL) under argon atmosphere, at 0°C, HCl (1M in diethyl ether, 0.12 ml) was added dropwise, the mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and for 30 minutes at room temperature. The solvent was removed by decantation and the precipitate was dried under high vacuum for 30 minutes to give the titled compound as white solid (18 mg).

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ 8.66 (br. s., 2 H) 7.73 (d, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 4.75 (t, 1 H) 3.52 (d, 1 H) 3.06 - 3.18 (m, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 1 H) 2.70 - 2.83 (m, 2 H) 1.99 - 2.17 (m, 2 H) 1.15 - 1.24 (m, 2 H); **MS (*m/z*):** 272 $[MH]^+$

Examples 8: (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E8)



To a solution of (1R,6R/1S,6S)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-4-one and (1R,6S/1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-4-one (640 mg, P11) in dry tetrahydrofurane (16 ml) borane THF (1M in THF, 7.53 ml) was added under N_2 and the mixture heated at reflux for 3 h and at room temperature over night and then heated at reflux for 2h. The mixture was then cooled to 0 °C and methanol (8 mL) followed by hydrochloric acid (1M/ether, 25mL) were cautiously added monitoring gas evolution and the solution stirred at room temperature over night. Solvents were then removed *in vacuo* and potassium carbonate (10% solution) was added to the residue. The aqueous layer was extracted with dichloromethane, then the organic phase was washed with a NaCl saturated solution, dried and concentrated under reduced pressure. The title compound was separated by aminic cartridge (eluting with cyclohexane/ethyl acetate from 9/1 to 7/3) to give the title compound in 150 mg yield.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.37 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.94 (m, 1H); **MS (*m/z*):** 242 $[MH]^+$.

Example 9a and 10a: (1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E9a) and (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E10a)

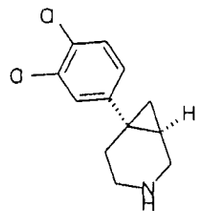
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E8, 150 mg) was submitted to semi-preparative HPLC (chiral column Chiralpak AD-H, 25 x 4.6 cm, eluent A: n-hexane; B: isopropanol +0.1% isopropylamine 99/1 v/v, flow rate 1 ml/min. , detection UV at 230 nm.) obtaining:

Example 9a (E9a, Enantiomer 1, **Rt**. = 15.22 min) and Example 10a (E10a, Enantiomer 2, **Rt**. = 15.33 min).

Determination of the absolute configuration of 9a and 10a:

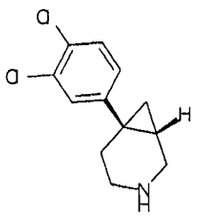
A new batch of E9a (7 mg) and E10a (9 mg)(prepared following an analogous procedure to that described below for 9B and 10B and then treating the corresponding hydrochloride salts with NaOH to obtain the free bases) was submitted to *Ab Initio* VCD (vibrational circular dichroism) and comparative VCD analysis to determine the absolute configuration of these optical isomers.

Example 9a (enantiomer 1) corresponded to (1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane



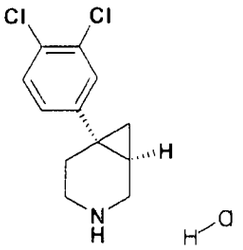
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.32 - 7.37 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 3.07 (d, 1 H), 2.51 - 2.79 (m, 2 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.21 - 1.36 (m, 1 H), 0.92 - 1.01 (m, 1 H), 0.81 - 0.91 (m, 1 H)

Example 10a (enantiomer 2) corresponded to (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane:



NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.32 - 7.37 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 3.07 (d, 1 H), 2.51 - 2.79 (m, 2 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.21 - 1.36 (m, 1 H), 0.92 - 1.01 (m, 1 H), 0.81 - 0.91 (m, 1 H)

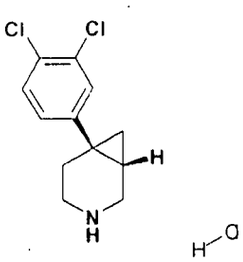
Example 9b: (1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E9b)



To a solution of (1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E9a, 40 mg) in DCM was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 45 mg of the title compound as a white slightly hygroscopic solid.

NMR (^{1}H, MeOH-d_4): δ ppm 7.52 (d, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 7.28 (dd,1.52 Hz, 1 H) 3.46 - 3.65 (m, 7.07 Hz, 1 H) 3.10 (d, 1 H) 2.88 - 3.04 (m, 1 H) 2.49 - 2.82 (m, 1 H) 1.97 - 2.28 (m, 2 H) 1.37 - 1.56 (m, 1 H) 1.07 - 1.19 (m, 1 H) 0.92 - 1.06 (m, 1 H)

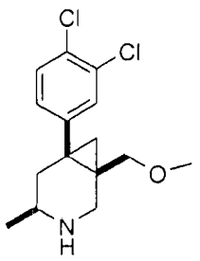
Example 10b: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E10b)



To a solution of (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E10a, 40 mg) in DCM was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 45 mg of the title compound as a white slightly hygroscopic solid.

NMR (^{1}H, MeOH-d_4): δ ppm 7.52 (d, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 7.28 (dd,1.52 Hz, 1 H) 3.46 - 3.65 (m, 7.07 Hz, 1 H) 3.10 (d, 1 H) 2.88 - 3.04 (m, 1 H) 2.49 - 2.82 (m, 1 H) 1.97 - 2.28 (m, 2 H) 1.37 - 1.56 (m, 1 H) 1.07 - 1.19 (m, 1 H) 0.92 - 1.06 (m, 1 H)

Example 11: (1*S*,4*R*,6*R*/1*R*,4*S*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E11)



1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-(hydroxymethyl)-4-methyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P68, 70 mg) was dissolved in DMF (30 mL) and cooled to 0 C°; then sodium hydride 60% dispersed on mineral oil (10.9 mg) was added portionwise. The mixture was stirred at 0°C for 30 min and then iodomethane (0.017 mL) was added. The mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 1.5h. Further 7.2 mg of sodium hydride 60% dispersed on mineral oil and 0.017 mL of iodomethane were added and the mixture was stirred for an additional hour. The reaction mixture was then quenched with a saturated solution of NH_4Cl (30 mL) and Et_2O (30 mL) added. The aqueous phase was washed with Et_2O (3 X 30 mL), the organic phases combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by chromatography on silica gel eluting with a gradient 10%-30% ethyl acetate/cyclohexane afforded a compound (50 mg) that was dissolved in DCM (1.2 mL), cooled to 0 °C and reacted with trifluoroacetic acid (0.22 mL). The mixture was slowly warmed to room temperature and stirred at this temperature for 2 h. The volatiles were evaporated under vacuum and the residue purified by SCX cartridge eluting first with MeOH and then with 2.0M NH_3 in MeOH. Further purification by preparative HPLC afforded the title compound, 20 mg.

XBridge PREP C18, 100 x 19 mm, 5 µm

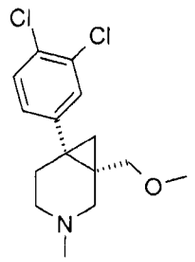
Mobile phase:H_2O + 0.1% TFA; B: CH_3CN

Gradient:20(B) for 1 min, 20% to 35% (B) in 12 min, 35% to 100% (B) in 0.5 min, 100% (B) for 1.5 min

Flow rate:17 mL/min

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.46 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.06 - 3.17 (m, 3 H), 2.89 - 3.01 (m, 2 H), 2.72 (d, 1 H), 2.27 - 2.53 (m, 1 H), 1.91 - 2.07 (m, 1 H), 1.27 - 1.46 (m, 1 H), 1.04 (d, 3 H), 0.87 - 0.98 (m, 2 H).**MS (*m/z*):** 300 $[M+H]^+$.

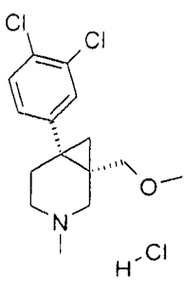
Example 12: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E12)



(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E2a, 25 mg) was dissolved in methanol (1 mL); acetic acid (0.015 mL) was added followed by sodium triacetoxyborohydride (27.8 mg) and formaldehyde 37% in water (0.06 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Volatiles were then evaporated and the residue partitioned between DCM (20 mL) and aqueous sat $NaHCO_3$ (20 mL) solution, dried and concentrated. Purification by chromatography (NH column) eluting with a gradient 0-100% ethyl acetate-cyclohexane afforded the title compound (16 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.44 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.90 (dd, 2 H), 2.78 (d, 1 H), 2.70 (d, 1 H), 2.23 - 2.30 (m, 5 H), 1.96 - 2.13 (m, 2 H), 1.05 (d, 1 H), 1.01 (d, 1 H); **MS (*m/z*):** 300 $[M+H]^+$.

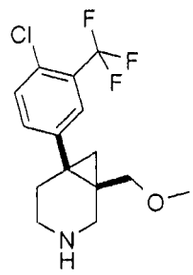
Example 13: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E13)



(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E12, 16 mg) was treated with hydrochloric acid 1.0M in diethyl ether (0.064 mL). 0.5 mL of diethyl ether were added and a colourless solid formed. Organic phase was removed after decantation of the solid. Colourless solid obtained as a 5:1 mixture of isomers due protonation on the nitrogen atom (16 mg).

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ . 10.49 (br. s., 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 3.68 - 3.66 (m, 1 H), 3.22 - 3.35 (m, 1 H), 3.00 - 3.17 (m, 5 H), 2.76 - 2.93 (m, 2 H), 2.68 - 2.75 (m, 3 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 1.32 (d, 1 H), 1.27 (d, 1H) (peaks referred to the main species); **MS (*m/z*):** 300 $[MH]^+$.

Example 14: (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E14)



Step A

1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P27, 0.3g) was dissolved in DMF (5 mL) and cooled to 0°C; NaH 60% in mineral oil (39 mg) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. Iodomethane (92 µl) was then added and mixture slowly warmed to room temperature. Further 2 addition of NaH (20 mg) and MeI (50 µl) each were done and the mixture stirred for an overall time of 1.5 hours. The reaction mixture was then quenched at 0°C with a saturated solution of NH_4Cl (5 mL) and diluted with diethyl ether (20 mL); the organic phase was separated, washed with brine (20 mL), dried and concentrated under vacuum. The crude mixture was then purified by chromatography on silica gel eluting with a gradient 10-50% ethylacetate/cyclohexane to afford 1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate as colourless oil (107 mg).

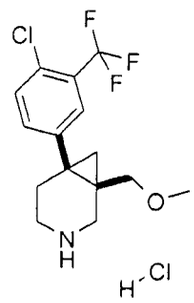
MS (*m/z*): 420 $[MH]^+$, 363 $[M-56]^+$.

Step B

1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate coming from step A was dissolved in DCM (4 mL) and TFA (0.2 mL) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then volatiles were evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (10 mL), washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (10 mL), brine (10 mL), dried and concentrated under vacuum. The residue was purified initially on a SCX cartridge eluting first with MeOH followed by 2.0N NH_3 in MeOH and then by chromatography on silica gel eluting with a gradient 3% MeOH/DCM to 8% MeOH/DCM + 2% 2.0N NH_3 in MeOH to give 55 mg of the title compound.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.42 - 7.46 (m, 1 H), 3.42 (d, 1 H), 3.08 - 3.14 (m, 4 H), 3.04 (d, 1 H), 2.81 - 2.90 (m, 1 H), 2.66 - 2.76 (m, 2 H), 1.97 - 2.06 (m, 1 H), 1.85 - 1.93 (m, 2 H), 1.11 (d,1 H), 1.04 (d, 1 H);); **MS (*m/z*):** 320 $[MH]^+$.

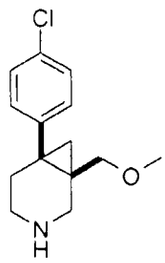
Example 15: (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E15)



To a solution of (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E14, 55 mg) in DCM was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 61 mg of the title compound as a white solid.

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ 8.48 - 8.86 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.63 - 7.77 (m, 2 H), 3.51 (d, 1 H), 3.13 - 3.22 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.73 - 2.88 (m, 2 H), 2.72 - 2.88 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 1.26 - 1.36 (m, 2 H)); **MS (*m/z*):** 320 $[MH]^+$.

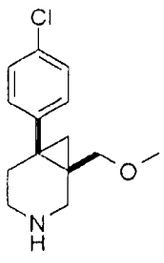
Example 16: (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(4-chlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E16).



To an ice cooled solution of 1,1-dimethylethyl (1R,6S/1S/6R)-6-(4-chlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P32, impure compound obtained with a similar procedure to that previously described for P32, 280 mg) in dichloromethane (5 mL) under nitrogen, trifluoroacetic acid (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to room temperature and then stirred for 1 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified through a SCX (5 g) column, then was submitted to preparative HPLC (column: Luna AXIA C18, 100 x 21 mm, 5 um; Mobile phase: A: H2O + 0.1% TFA ; B: CH_3CN; Gradient: 15% (B) → 35% (B) in 15 min (curve 7*), 35% (B) → 100% (B) in 2 min, 100% (B) for 0.1 min; Flow rate 17 ml/min; UV range: 210-350 nm; Mass range: 100-900 amu (ES+); Ionization: ES+). The compound obtained was passed through a SCX column to afford the title compound (70 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.25 (s, 4 H) 3.30 (d, 1 H) 3.08 - 3.14 (m, 4 H) 2.85 - 2.91 (m, 2 H) 2.63 - 2.80 (m, 2 H) 1.81 - 1.99 (m, 2 H) 0.99 - 1.05 (m, 2 H).

Example 17: (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(4-chlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E17)



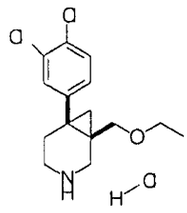
H−Cl

To a solution of (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(4-chlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E16, 70 mg) in anhydrous dichloromethane (2 mL) was added

HCl 1.0M in anhydrous diethylether (0.278 mL). The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting solid was triturated with anhydrous diethylether to give the title compound (76 mg).

NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ ppm 8.33 - 9.07 (m, 2 H) 7.44 (d, 2 H) 7.38 (d, 2 H) 3.47 (d, 1 H) 3.15 (d, 1 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.00 - 3.07 (m, 3 H) 2.94 (d, 1 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.58 (d, 1 H) 2.09 - 2.23 (m, 1 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H) 1.27 (d, 1 H) 1.21 (d, 1 H)

Example 18: (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E18)



Step A

To a stirred solution of 1,1-dimethylethyl (1R,6S/ 1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P51, 78 mg) in dry DCM (5 mL), under a nitrogen atmosphere, trifluoroacetic acid (1.5 mL) was added and the stirring continued for 2 hrs. After this period of time toluene was added and the solvent evaporated obtaining a crude product that was dissolved in DCM, the organic phase was washed with aqueous concentrated NaHCO3 solution, the organic solvent evaporated. The crude product was purified first by flash-chromatography (eluting with DCM/ (Methanol +1% 2N NH_3 in MeOH) from 0 to 20%) and then by LC-MS to give 27 mg of (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane, the free base of the title compound.

Step B

10 mg of this compound were dissolved in DCM (1 ml) and 1 equivalent of 1N HCl in Et_2O was added. The solvent was removed *in vacuo* to give title compound (12 mg).

NMR (^{1}H, MeOH-d_4): δ 7.58 (d, 1 H) 7.38 (d, 1 H) 7.25 (dd, 1 H) 3.64 (d, 1 H) 3.15 (m, 5 H) 2.79 (m, 1 H) 2.57 (d, 1 H) 2.11 (m, 2 H) 1.19 (d, 1 H) 1.12 (d, 1 H) 0.98 (t, 3 H);
MS (m/z): 300 [MH]+

163

Example 19a and 20a: (1*R*,6*S* *or* *1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E19a) and (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E20a)

(1*R*,6*S*/*1S*,*6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E18, 28 mg) was then submitted to semi-preparative SFC to give the separated enantiomers, by using a chiral column Chiralpak AD-H (25 x 4.6 cm), eluent 2-propanol + 0.1% isopropylamine 13%, T 35°C, P 100 bar, flow rate 2.0 mL/min, detection DAD 210 - 340 nm, CD 225 nm. obtaining:

Example 19a (Enantiomer 1, **Rt**. = 14.36 min, 11 mg, colourless oil, **MS(m/z):** 300 [MH]+) and **Example 20a** (enantiomer 2, **Rt**. = 15.70 min, 7mg, colourless oil, **MS(m/z)**: 300 [MH]+).

Example 19b: **(1*R*,6*S* *or* *1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E19b)**

To a solution of (1*R*,6*S* *or* *1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E19a, 11 mg) in DCM (0.2 ml) was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated under *vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 8.9 mg of the title compound as a white slightly hygroscopic solid.

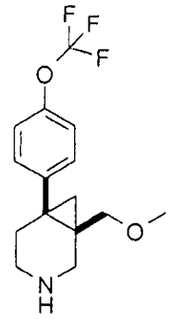
MS (m/z): 300 $[MH]^+$

Example 20b: (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E20b)

To a solution of (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E20a, 7 mg) in DCM (0.2 ml) was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated under *vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 5.8 mg of the the title compound as a white slightly hygroscopic solid.

NMR (^{1}H, MeOH-d_4): δ 7.70 (d, 1 H) 7.49 (d, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 3.75 (d, 1 H) 3.37 (m, 1 H) 3.26 (m, 3 H) 3.15 (m, 1 H) 2.89 (m, 1 H) 2.69 (d, 1 H) 2.23 (q, 2 H) 1.29 (d, 1 H) 1.23 (d, 1 H) 1.13 (t, 3 H); **MS (m/z)**: 300 $[MH]^+$

Example 21: (1*S*,6*R/1R,6S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E21)



To a stirred solution of (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimethylethyl-1-(hydroxymethyl)-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P36,173 mg) in dry THF (3 mL) under N_2 atmosphere, at 0°C, NaH (60% on mineral oil, 24 mg) was added and the stirring continued for 30 minutes. CH_3I (52 µL) was added dropwise and the reaction was slowly warmed to room temperature and stirred for 3 h. Saturated NH_4Cl aqueous solution was added and then the mixture was concentrated *in vacuo*. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 times) and then the combined organic layers were washed with saturated NaCl aqueous solution, dried on anhydrous Na_2SO_4, and evaporated obtaining a crude product. The crude was dissolved in dry DCM (4 mL) and TFA (3.5 mL) was added under N_2 atmosphere at 0°C. The reaction was slowly warmed to room temperature and stirred for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by a SCX cartridge. The crude thus obtained was purified by HPLC chromatography to give the title compound (35 mg).

Conditions LC : Column Luna AXIA C18, 100 x 21 mm, 5 µm

Mobile phase A: H2O + 0.1 % TFA; B: CH3CN

Gradient: from 20% (B) to 35% (B) in 18 min, from 35% (B) to 80% (B) in 7 min, from 75% (B) to 100% (B) in 1 min, 100% (B) for 3 min.

Flow rate 17 ml/min

UV range 210-350 nm

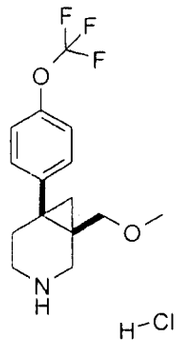
Mass range 100-900 amu (ES+)

Ionization ES+

R_t = 3.37 min

MS (m/z): 302$[M+H]^+$

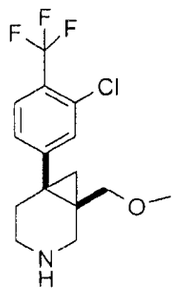
Example 22: (1*S*,6*R/1R,6S)*-1-[(methyloxy)methyl]-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E22)



To a stirred solution of (1S,6R/1R,6S)-1-[(methyloxy)methyl]-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E21, 35 mg) in dry diethyl ether HCl (1M in diethyl ether, 0.12 ml) was added dropwise. The solvent was removed by decantation and the precipitate was dried under vacuum to give the title compound as white solid (30 mg).

NMR (^{1}H, MeOH-d_4): δ ppm 7.52 (d, 2 H) 7.24 (d, 2 H) 3.72 (d, 1 H) 3.27 (d, 1 H) 3.25 - 3.21 (m, 1 H) 3.16 -3.12 (m, 3 H) 3.07 (d, 1 H) 2.97-2.84 (m, 1 H) 2.74 (d, 1 H) 2.32-2.12 (m, 2 H) 1.31 (d, 1 H) 1.22 (d, 1 H)

Example 23: (1S,6R/1R,6S)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E23)



Step A

To a stirred solution of (1S,6R/1R,6S)-phenylmethyl 6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (430 mg) (P41, impure compound coming from preparation above described) in dry THF (6 mL) under N_2

atmosphere, at 0°C, NaH (60% on mineral oil, 59 mg) was added and the stirring was continued for 30 minutes. CH_3I (113 µL) was added dropwise and the reaction was allowed to reach room temperature and stirred overnight. Saturated NH_4Cl aqueous solution was added and then the mixture was concentrated *in vacuo*. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 times) and then the combined organic layers were washed with saturated NaCl aqueous solution, dried on anhydrous Na_2SO_4, and evaporated obtaining a crude product. The crude was purified by flash-chromatography (eluting with cyclohexane/ethyl acetate from 9:1 to 8:2) to give 300 mg of impure phenylmethyl (1*R*,6*S*)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate.

Step B

The impure product thus obtained was dissolved in dry 1,4-dioxane (6 mL) and to the solution a HCl 6N (1 mL) solution was added. The reaction mixture was refluxed for 4h and then further HCl 6 N (2 mL) was added to the solution. It was stirred at RT overnight and then refluxed for 5h. The reaction was quenched with aqueous NaOH 3N (pH= 12) solution and extracted with Et_2O (3 times). The combined organic layers were washed with saturated NaCl aqueous solution, dried and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by a SCX cartridge. The crude thus obtained was purified by HPLC chromatography to give the free base of the title compound (20 mg).

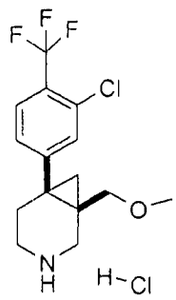
Conditions LC chromatography: Column Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm, 5 µm
Mobile phase A: NH4HCO3 10 mM aq. sol, pH=10; B: CH3CN
Gradient: from 30% (B) to 35% (B) in 1 min, from 35% (B) to 75% (B) in 7 min, from 75% (B) to 100% (B) in 1 min, 100% (B) for 1 min.

Flow rate	17 ml/min
UV range	210-350 nm
Mass range	100-900 amu (ES+)
Ionization	ES+

R_t =3.38 min

MS (m/z): 320[M+H]+

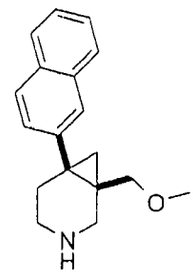
Example 24: (1S,6R/1R,6S)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E24)



To a stirred solution of the (1S,6R/1R,6S)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E23, 20 mg) in dry diethyl ether HCl (1M in diethyl ether) was added dropwise. The solvent was removed by decantation and the precipitate was dried under vacuum to give the titled compound as white solid (21 mg).

NMR (free base, ^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.71 (s, 1 H) 7.46 (dd, 2 H) 3.40 (d, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 2.99 - 3.10 (m, 2 H) 2.76 - 2.91 (m, 1 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 1.91 - 2.07 (m, 2 H) 1.79 - 1.91 (m, 1 H) 1.10 (d, 1 H) 1.02 (d, 1 H); **MS(*m/z*):** 320 $[MH]^+$

Example 25: (1*R*,6*S/1S,6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E25)



Phenylmethyl (1*R*,6*S/1S,6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P44, 600 mg) was dissolved in 1,4-dioxane (7 mL) and aqueous 6.0N HCl (7 mL) was added. The reaction mixture was refluxed for 4 hours and then heated to 85°C for 18 hours. After cooling to room temperature, the aqueous phase was washed with diethyl ether (30 mL), basified with 3.0M NaOH and extracted with DCM (3 X 50 mL). Organics were combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude reaction was purified by chromatography on silica gel eluting with 5% MeOH/DCM at first and then with 5% MeOH/DCM + 2% 2.0M NH_3 in MeOH. The title compound was obtained as colourless oil (145 mg).

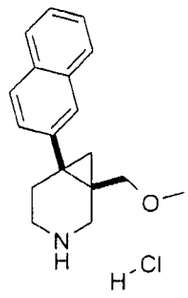
NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.77 - 7.86 (m, 3 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 3 H), 3.37 (d, 1 H), 3.18 (d, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 3.02 (d, 1 H), 2.80 - 2.89 (m, 2 H), 2.70 - 2.79 (m, 1 H), 1.96 - 2.08 (m, 2 H), 1.25 (d, 1 H), 1.11 (d, 1H);); **MS(*m/z*):** 268 $[MH]^+$.

Example 26a and 27a: (1*R*,6*S* *or* *1S,6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E26a) and (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E27a)

(1*R*,6*S*/*1S*,*6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E25, 140 mg) were submitted to semi-preparative HPLC using a chiral column Chiralcel OJ, 25 x 4.6 cm, eluent A: n-hexane; B: ethanol 0.1% isopropylamine85/15, flow rate 0.9 mL/min, detection UV at 228 nm obtaining:

Example 26a (Enantiomer 1, **Rt**. = 5.77 min, 52 mg, colourless oil) and **Example 27a** (Enantiomer 2, **Rt**. = 7.40 min, 40mg, colourless oil).

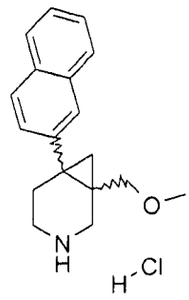
Example 28: (1*R*,6*S*/*1S*,*6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E28)



To a solution (1*R*,6*S*/*1S*,*6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E25, 5 mg) in DCM was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 5 mg of the corresponding hydrochloride salt as a white solid .

MS(*m/z*): 268 $[MH]^+$.

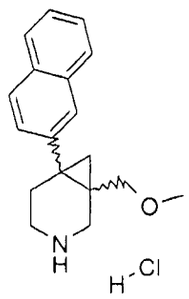
Example 26b: (1*R*,6*S* *or* *1S,6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E26b)



To a solution of (1*R*,6*S* *or* 1*S*,6*R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E26a, 52 mg) in DCM was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 53 mg of the title compound as a white solid.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.24 - 7.32 (m, 4 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 6.90 - 6.98 (m, 2 H), 3.32 (d, 1 H), 2.76 - 2.88 (m, 2 H), 2.60 - 2.65 (m, 1 H), 2.54 - 2.58 (m, 3 H), 2.40 - 2.49 (m, 1 H), 2.24 - 2.29 (m, 1 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 1.76 - 1.84 (m, 1 H), 0.92 - 0.95 (m, 1 H), 0.80 - 0.84 (m, 1 H); **MS (*m/z*):** 268 $[MH]^+$.

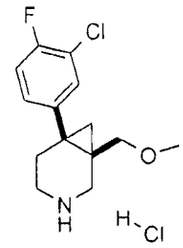
Example 27b: (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E27b)



To a solution of (*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E27a, 40 mg) in DCM was added 1 equivalent of HCl (1M in Et_2O), the solvent evaporated *in vacuo* and the material thus obtained triturated with Et_2O to give 40 mg of the title compound as a white solid.

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ . 7.83 - 7.90 (m, 3 H), 7.80 - 7.83 (m, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 2 H), 3.20 - 3.40 (m, 1 H), 3.13 (d, 1 H), 2.93 - 3.05 (m, 5 H), 2.74 - 2.83 (m, 1 H), 2.63 (d, 1 H), 1.99 - 2.17 (m, 2 H), 1.25 - 1.32 (m, 2 H)); **MS (*m/z*):** 268 $[MH]^+$.

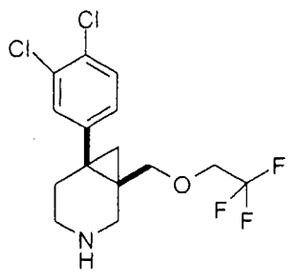
Example 29: (1S,6R/1R,6S)-6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride (E29)



The title compound was prepared according to a similar procedure to that described for Example 18 in 115 mg yield starting from (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimethylethyl 6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (164 mg, P50).

NMR (^{1}H, DMSO-d_6): δ ppm 8.28 (s, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.25 - 7.47 (m, 2 H) 3.41 (d, 1 H) 3.01 - 3.14 (m, 5 H) 2.92 (d, 1 H) 2.75 (d, 1 H) 2.68 (d, 1 H) 1.98 - 2.10 (m, 2 H) 1.17 - 1.26 (m, 2 H); **MS (*m/z*)**: 270 $[MH]^+$

Example 30: (1*R*,6*S*/1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-{[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]methyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E30)



Step a)

To a stirred solution of 2,2,2-trifluoroethanol (12 µl) in DMF (1 mL) sodium hydride (60% in mineral oil, 5.7 mg) was added followed, after 10 min, by a solution of 1-dimethylethyl (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-{[(methylsulfonyl)oxy]methyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P69, 60 mg), in DMF (2 mL). After 4 hrs, further 2,2,2-trifluoroethanol (12 µL) in DMF (1 mL) and sodium hydride (60% in mineral oil, 5.7 mg) were added. After 2 days further 2,2,2-trifluoroethanol (12 µL) in DMF (1 mL), and sodium hydride (5.7 mg) were added and the reaction was heated to 60°C for 5 hrs. DCM and NaHCO3 saturated solution were added and the solvent was removed under reduced

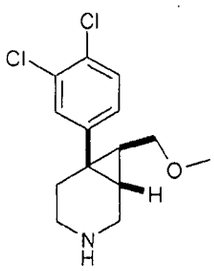
pressure to give 1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*/1*S*, 6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-{[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]methyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate as crude (6 mg).

Step b)

The crude 1,1-dimethylethyl (1*R*,6*S*/1*S*, 6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-{[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]methyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (6 mg, E30, Step a) was dissolved in dry DCM (1 mL) and TFA (0.5 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 2 hrs and after this period of time the solvent was evaporated to give a crude that was redissolved in DCM. The organic phase was washed with NaHCO3 saturated solution, dried and concentrated. The crude product was purified by flash-chromatography (eluting with DCM/Methanol/NH_3/MeOH 2N 49/1/1) to give the title compound (3.9 mg).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.5 (s, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 7.35 (m, 1 H), 3.9 (d, 2 H) 3.7 (d, 1 H) 3.6 (m, 2 H) 3.25 (d, 1 H) 3.15 (m, 2 H) 2.3 (m, 1 H) 2.2 (m, 1 H) 1.25 (m, 2 H).

Example 31: *(1S,6R,7R/1R,6S,7S)*-6-(3,4-dichlorophenyl)-7-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E31)

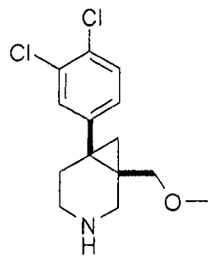


To a stirred solution of 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-7-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate and 1,1-dimethylethyl 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-[2-(methyloxy)ethyl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate (P56, 35 mg) in dry DCM (4 mL) trifluoroacetic acid (0.75 ml) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2h, then the solvent was removed under reduced pressure and the crude purified by flash chromatography (eluting with DCM : MeOH : NH_3aq = 95:5:0.5) to give 10 mg of a mixture containing the title compound. **MS (*m/z*):** 286 $[MH]^+$ (1S,6R,7R/1R,6S,7S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-7-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (3.5 mg) was purified and separated from 4-(3,4-dichlorophenyl)-6-[2-(methyloxy)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine by semi-preparative

HPLC using a chiral column Chiralpak AS-H, eluent A: n-hexane; B: ethanol, gradient isocratic 30% B, flow rate 0.8 ml/min, detection UV at 225 nm.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7.37 (d, 1 H) 7.33 (d, 1 H) 7.13 (dd, 1 H) 4.01 (dd, 1 H) 3.78 (dd, 1 H) 3.44 (s, 3 H) 3.28 - 3.36 (m, 1 H) 3.12 - 3.23 (m, 1 H) 2.79 - 2.89 (m, 1 H) 2.52 - 2.65 (m, 1 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 1.80 - 1.96 (m, 1 H) 1.28 - 1.47 (m, 2 H); **MS (m/z)**: 286 [MH]+

Example 32: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E32)



Method A:

The title compound may be obtained according to an analogous procedure to that described above for compound E2a in Method B, starting from 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (P59).

Method B:

In a round-bottomed flask, 1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane-3-carboxylate (P66, 42.33 g, 110 mmol) was dissolved in DCM (450 ml) to give a colourless solution. Trifluoroacetic acid (103 ml, 1343 mmol) was added dropwise keeping the internal temperature below +5°C with an ice bath. At the end of the addition, the ice bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 2 hrs.

The reaction was quenched by dropwise addition of aqueous potassium carbonate sat. (250ml) keeping the internal temperature below + 10°C with an ice bath. Then the mixture was diluted with water (200ml) and DCM (200ml). The two phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x150ml) and the

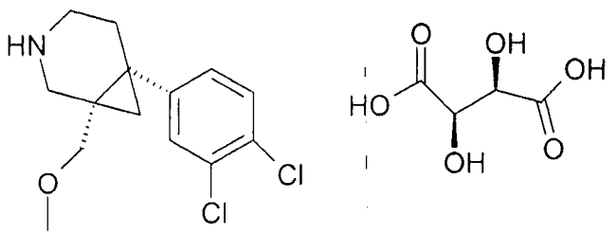
organic (milky solution) was evaporated under vacuum and taken up with ethyl acetate (400ml).

The combined organics were washed with brine (300 ml), dried (Na_2SO_4) and evaporated under vacuum to obtain a yellow oil (34g). It was dissolved in diethyl ether (600ml) and washed with aqueous potassium carbonate 1M solution (3x200ml).The organic phase was dried (Na_2SO_4) and evaporated under vacuum to afford the title compound (28.9 g) as colourless oil.

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.45 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 3.32 (d, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.09 (d, 1 H), 2.96 (d, 1 H), 2.84 (d, 1 H), 2.73 - 2.81 (m, 1 H), 2.64 - 2.71 (m, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 0.97 - 1.07 (m, 2 H).

HPLC (walk-up): Rt = 3.97 min

Example 33: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate (L-tartrate salt) (E33)



Method a)

3.7 grams of material prepared by a procedure analogous to the method of Step A of Example 38, omitting the azeotropic drying step, was dissolved in isopropyl alcohol (60 ml, 16.7 vols), and to the solution was added L-tartaric acid [(2R,3R)-(+)-Tartaric acid](2.7 grams, 18.1 mmol, 1.4 eq) and the solution was then heated to 80°C. Once at temperature water (12 ml, 3.2 vols) was then added and the solution stirred for 10 min. The resulting solution was then cooled to 0 °C at a rate of 0.2 °C/min, and then held at 0 °C for 7 hours. The resulting slurry was then filtered and washed with isopropyl alcohol (10 ml, 2.7 vol) twice. The solid obtained was then dried under high vacuum for 5 hours at 50 °C to give an off white solid of the title compound (3.7 grams, 8.5 mmol, 65% recovery).

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ ppm 1.22 (s, 2 H), 2.03 (t, *J*=5.26 Hz, 2 H), 2.67 - 2.79 (m, 2 H), 2.83 - 2.90 (m, 1 H), 3.04 (s, 4 H), 3.11 (d, *J*=13.19 Hz, 1 H), 3.43 (d, *J*=13.55 Hz, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 7.68 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H).
MS (m/z): 286 [MH]+

Method b)

To 300.1mg of (1*S*, 6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E2a) and 157.3mg of L-tartaric acid, 0.5mL of isopropylalcohol (IPA) was added with stirring. A further 0.5mL was added and the resulting solution heated using an air gun. Heat was removed and a further 2.5mL IPA added, this resulted in a slurry to which an additional 1mL of IPA was added to give mobility (giving a total solvent volume of 4.5mL IPA added). The resulting slurry was temperature cycled between 0 and 40°C for >24 hours. The sample was then filtered and the solid obtained dried under vacuum at 70°C for 24 hours.

Diffractogram of Form 1 of the title compound E33 [batch produced with method b)] is shown in Fig. 3.

XRPD Peaks* of Form 1 (with 5% or greater relative intensity) of the title compound Example 33 are illustrated in the Table 3 below (XRPD angles and d spacings are reported) :

Table 3

Pos.[°2Th.]]	d-spacing[Å]
4.8	18.3
9.5	9.3
11.7	7.6
13.1	6.8
13.6	6.5
15.5	5.7
15.9	5.6
16.9	5.2
17.2	5.2
17.5	5.1
17.9	4.9
18.8	4.7

23.5	3.8
23.9	3.7
24.5	3.6
24.9	3.6
26.3	3.4
26.5	3.4
26.9	3.3

[X-Ray Powder Diffraction (XRPD) analysis performed on a PANalytical X'pert Pro powder diffractometer, Model PW3040/60, serial number DY2599 using an X'Celerator detector. Acquisition conditions: radiation: Cu K_α, generator tension: 40 kV, generator current: 40mA, start angle: 2.0 °2θ, end angle: 45.0 °2θ, step size: 0.017 °2θ , time per step: 32.3024 seconds. Sample prepared using zero background (front fill) technique]

Onset of melting point/decomposition [E33, Form 1, batch produced with method b)]: 198°C (TA instruments Q1000 serial number Q1000-0577. Sample heated at 10 °C min^{-1} in a crimped aluminium pan with a pin-hole lid).

DSC thermogram of Form 1 of the title compound Example 33 [batch produced with method b)] is shown in Fig.4.

Method c)

To 500 mg of material prepared according to Step A of Example 38, dissolved in methanol (5 mL), was charged L-tartaric acid in methanol (1.21 mL, 1 mmol/mL). This was stirred for 15 minutes and a white precipitate formed. This was collected by vacuum filtration and washed with methanol (2 mL) to obtain 246 mg of title compound.

NMR (^{1}H, DMSO-d6): δ ppm 1.24 (s, 2 H) 1.99 - 2.14 (m, 2 H) 2.47 - 2.53 (m, 1 H) 2.67 (d, *J*=9.99 Hz, 1 H) 2.72 - 2.83 (m, 1 H) 2.92 (d, *J*=9.99 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.12 (d, *J*=13.20 Hz, 1 H) 3.47 (d, *J*=13.38 Hz, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 7.39 (dd, *J*=8.34, 2.10 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.29 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H)

Diffractogram of Form 1 of the title compound E33 is shown in Fig. 5.

XRPD Peaks* of Form 1 of the title compound E33 [batch produced with method c)] are illustrated in the Table 4 below (XRPD angles and d spacings are reported):

Table 4

2-theta [°]	d-spacing [ ]
4.7	18.9
9.4	9.4
11.6	7.6
13.0	6.8
15.7	5.6
17.3	5.1
17.8	5.0
18.7	4.8
22.5	3.9
22.8	3.9
23.3	3.8
23.7	3.8
24.3	3.7
25.3	3.5
26.2	3.4
26.4	3.4
26.7	3.3
32.2	2.8
36.5	2.5
40.4	2.2

*Values shown here are rounded to one decimal place. The diffraction pattern can shift to slightly higher or lower 2θ values depending on sample displacement.

[X Ray Powder Diffraction (XRPD) analysis was performed on a PANalytical X'Pert-Pro MPD with Johansson Ka1 monochromator, using X'Celerator detector. The acquisition conditions were as follows: Radiation: Cu (Ka1), 1.540598 angstroms (monochromatic); Detector: X'Celerator; Tension: 45 kV; Current: 40 mA; Start angle: 2.0° 2q; End angle: 50.0° 2q; Step size: 0.02°; Time/step: 40.0 sec; Scan speed: 0.05°/sec; Incident beam: 2° fixed anti-scatter slit, and programmable divergence slit; Diffracted beam: 0.02 rad soller slit, and programmable anti-scatter slit; Samples prepared on silicon zero background sample holder)].

In one embodiment, unique and discriminating peaks* of Form 1 of the title compound E33 have been identified and are illustrated in Table 5 below (XRPD angles and d spacings are reported):

Table 5

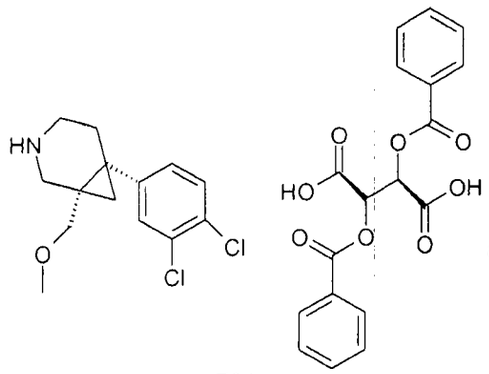
2-theta [°]	d-spacing [ ]
4.7	18.9
9.4	9.4
15.7	5.6
18.7	4.8
22.5	3.9
23.3	3.8
23.7	3.8
24.3	3.7
26.7	3.3
36.5	2.5

Onset of melting point/decomposition [E33, Form 1, batch produced with method c)]: 191.17°C (TA Instruments Model Q1000 DSC; Pan: closed aluminium; Purge gas: N_2, 50 mL/min; Temp range: 30-300°C, 15°C/min).

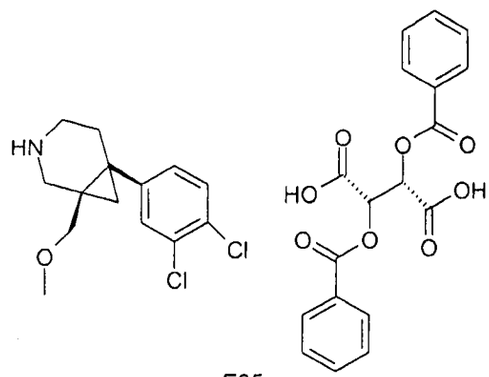
DSC thermogram of Form 1 of the title compound E33 [batch produced with method c)] is shown in Fig.6.

The melt for Form 1 of the title compound E33 is followed by degradation therefore the integration of the peak for different samples can give slightly different Onset, Peak Max and Enthalpy values.

Examples 34 and 35: (2R,3R)-2,3-bis[(phenylcarbonyl)oxy]butanedioic acid - (1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E34) and (2S,3S)-2,3-bis[(phenylcarbonyl)oxy]butanedioic acid –(1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E35)



E34 and



E35

Step a)

To a solution of (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E32, 61.5g, 215 mmol) in acetone (300ml), dibenzoyl-L-tartaric acid (115 g, 322 mmol), dissolved in acetone (622ml), was added dropwise during 1h. A solid precipitated and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solid was filtered, washed with acetone (2x 100ml) and dried under vacuum to give compound E34 (35.8g).

Chiral HPLC (Column : AS-H (25x0.46cm) , 5 micron; Eluent: n-Hexane/ (2-propanol + 0.1 isopropylamine) 95/5 v/v; Flow: 1 ml/min; wavelenght: 225nm; retention times referred to salt analysis): Enant1 (Rt = 12.14min) /Enant2 (Rt = 17.29min) = 86/13 area %

Mother liquors were concentrated under vacuum and the residue was suspended in DCM (700ml). It was washed with aqueous potassium carbonate sat./water 1:1 (700ml). The aqueous phase was back-extracted with DCM (2x500ml). The collected organic phases, dried (Na_2SO_4), were evaporated to give residual 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (45g).

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7.45 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 3.32 (d, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.09 (d, 1 H), 2.96 (d, 1 H), 2.84 (d, 1 H), 2.73 - 2.81 (m, 1 H), 2.64 - 2.71 (m, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 0.97 - 1.07 (m, 2 H).

Chiral HPLC: (Column : AS-H (25x0.46cm) , 5 micron; Eluent: n-Hexane/ (2-propanol + 0.1 isopropylamine) 95/5 v/v; Flow: 1 ml/min; wavelenght: 225nm; retention times referred to free base): Enant1/Enant2 = 34/62 area %

Step b)

To residual 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (45g, 157 mmol), coming from step a), dissolved in acetone (220ml), dibenzoyl-D-tartaric acid (85 g, 236 mmol), dissolved in acetone(450ml), was added dropwise during 45min. A solid precipitated and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2h. The

solid was filtered, washed with acetone (2x100ml) and dried under vacuum to give compound E35 (43.8g).

Chiral HPLC: Enant1/Enant2 = 7.5/90.9 area %

Mother liquors were concentrated under vacuum and the residue was suspended in DCM (700ml).

It was washed with aqueous potassium carbonate sat./water 1:1 (700ml). The aqueous phase was back-extracted with DCM (2x500ml). The collected organic phases, dried (Na2SO4), were evaporated to give residual 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (25.6g).

Chiral HPLC: Enant1/Enant2 = 54/35 area %

Stepc)

To residual 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (25.6 g, 89 mmol), coming from step b), dissolved in acetone (125ml), dibenzoyl-L-tartaric acid (48.1 g, 134 mmol), dissolved in acetone(250ml), was added dropwise during 1h. A solid precipitated and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2hrs. The solid was filtered, washed with acetone (2x 100ml) and dried under vacuum to afford the compound E34 (15g).

Chiral HPLC: Enant1/Enant2 =92.5/5.5 area %

Mother liquors were concentrated under vacuum and the residue was suspended in DCM (350ml). It was washed with aqueous potassium carbonate sat./water 1:1 (350ml). The aqueous phase was back-extracted with DCM (2x300ml). The collected organic phases, dried (Na2SO4), were evaporated to give residual 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (18g).

Chiral HPLC: Enant1/Enant2 = 37.7/49.7 area %

Step d)

To residual 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (18g, 62.89 mmol), coming from step c), dissolved in acetone (90ml), dibenzoyl-D-tartaric acid (33.8g, 94.33mmol), dissolved in acetone(180ml), was added dropwise during 45min. A solid precipitated and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2h. The solid was filtered, washed with acetone (2x80ml) and dried under vacuum to give compound E35 (11g).

Chiral HPLC: Enant1/Enant2 = 14.5/84.5 area %

Mother liquors were concentrated under vacuum and the residue was suspended in DCM (500ml).

It was washed with aqueous potassium carbonate sat./water 1:1 (500ml). The aqueous phase was back-extracted with DCM (2x300ml). The collected organic phases, dried (Na2SO4), were evaporated to give residual 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (12.6g).

Chiral HPLC: Enant1/Enant2 = 49.2/31.2 area %

Step e)

To residual 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (12.6 g, 44 mmol), coming from step d), dissolved in acetone (65ml), dibenzoyl-L-tartaric acid (23.66 g, 66 mmol), dissolved in acetone(125ml), was added dropwise during 1h. A solid precipitated and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2hrs. The solid was filtered, washed with acetone (2x 100ml) and dried under vacuum to afford compound **E34** (3.1g). 10.57% yield.

Chiral HPLC: Enant1/Enant2 = 94.1/5.0 area %

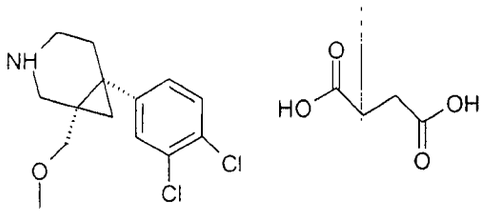
Step f)

(2R,3R)-2,3-bis[(phenylcarbonyl)oxy]butanedioic acid -(1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E34) coming from step a) (35.8g, 55.54mmol), step c) (15g, 23.27mmol), step e) (3.1g 4.8mmol) and a further batch of material (3.1g, 4.8mmol) of the same quality were suspended in acetone (570 ml) and heated gently to reflux for 30 min. The mixture was stirred for 2hrs at room temperature. The solid was filtered to give 47.25g of white solid. This solid was suspended in acetone (470ml) and heated to reflux for 30 min. The mixture was stirred for 2h at room temperature. The solid was filtered to give 41.80g of white solid. This solid was suspended in acetone (420ml) and heated to reflux for 30 min. The mixture was stirred for 2h at room temperature The solid was filtered to give pure compound E34 (38g) as white solid.

NMR (^{1}H, MeOH-d_4): δ ppm 8.14 (d, 4 H), 7.57 - 7.67 (m, 3 H), 7.41 - 7.54 (m, 5 H), 7.29 - 7.38 (m, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 3.61 - 3.76 (m, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 2.79 - 2.92 (m, 1 H), 2.66 - 2.78 (m, 1 H), 2.08 - 2.29 (m, 2 H), 1.12 - 1.31 (m, 2 H)

Chiral HPLC: Enant1/Enant2 = 99/1 area %

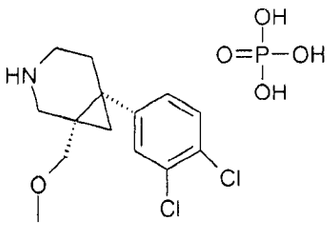
Example 36: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane butanedioate (Mono-Succinate salt) (E36)



To 300.7mg of (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E2a) and 123.4mg of succinic acid, 0.5mL of isopropylalcohol (IPA) was added with stirring. A further 0.5mL was added and heat applied using an air gun to aid dissolution. Further solvent additions of 2x0.5mL, 1mL, 0.5mL and 1mL were added to achieve a mobile slurry (giving a total solvent volume of 4.5mL IPA added). The resulting slurry was temperature cycled between 0 and 40°C for three days. The sample was then filtered and the solid title compound obtained dried under vacuum at 70°C for 24 hours.

NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): 7.67(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 3.40(d, 1H), 3.09(d, 1H), 3.05(s, 3H), 3.01(m, 1H), 2.87(d, 1H), 2.77-2.70(m, 2H), 2.34(s, 4H), 2.01(m, 2H), 1.21(m, 2H) [NMR analysis performed on a batch obtained with an analogous procedure to that above described]

Example 37: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane phosphate (monophosphate salt) (E37)



A solution was prepared with 301.5mg (1*S*, 6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane (E2a, oil) and 0.2mL aqueous isopropylalcohol 5% w/w water (aq. IPA). To this solution 209.6microL of phosphoric acid (5M in water) was added with stirring. A further 0.1mL of solvent was added while stirring yielding a slurry. 0.3mL and then 0.1mL of solvent were added to give a mobile slurry. (Total aq. IPA added 0.7mL). The resulting slurry was temperature cycled between 0 and

40°C for 24 hours. The sample was then filtered and the solid title compound obtained dried under vacuum at 70°C for 24 hours.

The analytical data reported below for E37 were generated using alternative batches of the compound.

NMR (^{1}H, DMSO-*d6*): 7.63(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 3.03(s, 3H), 3.01(d, 1H), 2.90(d, 1H), 2.85(m, 1H), 2.69(d, 1H), 2.64(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.17(m, 2H)

Diffractogram of Form 1 of the title compound E37 is shown in Fig. 7.

XRPD Peaks* of Form 1 (with 5% or greater relative intensity) of the title compound Example 37 are illustrated in the Table 6 below (XRPD angles and d spacings are reported) :

Pos.[°2Th.]	d-spacing[Å]
5.1	17.4
10.2	8.7
12.0	7.3
13.3	6.7
16.8	5.3
18.5	4.8
18.9	4.7
19.9	4.5
20.4	4.4
21.2	4.2
22.0	4.0
22.5	4.0
23.2	3.8
24.0	3.7
25.3	3.5
25.7	3.5
26.6	3.4
27.5	3.2
28.4	3.1
29.6	3.0
30.8	2.9

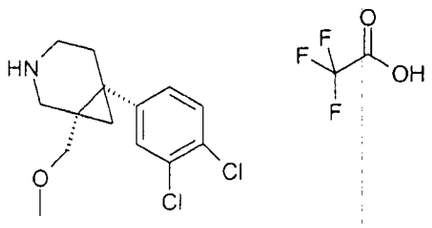
[X-Ray Powder Diffraction analysis performed on a PANalytical X'pert Pro powder diffractometer, Model PW3040/60, serial number DY2599 using an X'Celerator detector. Acquisition conditions: radiation: Cu K_α, generator tension: 40 kV, generator current: 40mA, start angle: 2.0 °2θ, end angle: 45.0 °2θ, step size: 0.017 °2θ , time per step: 32.3024 seconds. Sample prepared using zero background (front fill) technique.].

DSC thermogram of Form 1 of the title compound E37 is shown in Fig.8.

Onset of melting (E37, Form 1): 199 °C (TA instruments Q1000 serial number Q1000-0577. The sample was heated at 10 °C min^{-1} in a crimped aluminium pan with a pin-hole lid).

The melt for Form 1 of the title compound E37 is followed by degradation therefore the integration of the peak for different samples can give slightly different Onset, Peak Max and Enthalpy values.

Example 38: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane trifluoroacetate (ratio ion:counterion not determined) (E38)



Step A:

1,1-dimethylethyl (1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene-3-carboxylate (P60, 11 g) was dissolved in toluene (110 ml). The solution was treated with triethylsilane (5.46 ml, 34.17 mmol), followed by trifluoroacetic acid (14.81 ml, 199.3 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 24 h, then quenched with sodium hydroxide and stirred for 10 min. The pH of the mixture was approximately 13. The phases were separated and the toluene phase concentrated in vacuo to give a product intermediate as an oil, which was further dried by performance of three azeotropes.

Step B, method A:

3 g of the material produced in step A were dissolved in ethyl acetate and heptane was added until the solution became cloudy. The solution was heated until dissolution and then allowed to cool. Crystals' formation was observed. The solid was then filtered and 1 g of title compound was recovered.

Step B, method B:

6 g of the material produced in Step A were dissolved in 12 mL of ethyl acetate. Heptane (60 mL) was added to this solution and the biphasic mixture was then heated to ~70 °C to obtain a single phase solution. To this solution another portion of heptane (60 mL) was added and the solution heated to reflux (90°C). The solution was then allowed to cool while stirring to 67°C, at which temperature it was seeded with crystals of the title compound previously obtained as described in StepB, Method A. The solution was then allowed to cool to room temperature overnight.

The resulting precipitate was then filtered by vacuum filtration and washed with heptane (5 mL). Title compound was obtained (1.5 g) as a crystalline solid (25% recovery)

NMR (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 1.23 (dd, 2 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 2.31 - 2.43 (m, 1 H) 2.84 (d, *J*=9.99 Hz, 1 H) 2.92 - 2.97 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.18 - 3.28 (m, 2 H) 3.76 (d, *J*=13.20 Hz, 1 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.40 - 7.43 (m, 1 H) 7.51 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H) 9.65 (s, 1 H)

Diffractogram of Form 1 of the title compound E38 is reported in Fig. 1.

Peaks* of Form 1 of the title compound Example 38 are illustrated in the Table 1 below (XRPD angles and d spacings are reported)::

Table 1

2-theta [°]	**d-spacing [ ]**
5.1	17.3
10.0	8.8
10.2	8.6
10.6	8.3
15.4	5.7
18.6	4.8
19.3	4.6
20.6	4.3

21.0	4.2
21.4	4.1
22.2	4.0
23.3	3.8
23.5	3.8
25.5	3.5
25.9	3.4
26.0	3.4
30.4	2.9
31.2	2.9
35.5	2.5
39.5	2.3

*Values shown here are rounded to one decimal place. The diffraction pattern can shift to slightly higher or lower 2θ values depending on sample displacement.

[X Ray Powder Diffraction (XRPD) analysis was performed on a PANalytical X'Pert-Pro MPD with Johansson Ka1 monochromator, using X'Celerator detector. The acquisition conditions were as follows: Radiation: Cu (Ka1), 1.540598 angstroms (monochromatic); Detector: X'Celerator; Tension: 45 kV; Current: 40 mA; Start angle: 2.0° 2q; End angle: 50.0° 2q; Step size: 0.02°; Time/step: 40.0 sec; Scan speed: 0.05°/sec; Incident beam: 2° fixed anti-scatter slit, and programmable divergence slit; Diffracted beam: 0.02 rad soller slit, and programmable anti-scatter slit; Samples prepared on silicon zero background sample holder)].

In one embodiment, unique and discriminating peaks* of Form 1 of the title compound Example 38 have been identified and are illustrated in Table 2 below (XRPD angles and d spacings are reported):

Table 2

2-theta [°]	**d-spacing [ ]**
5.1	17.3
10.2	8.6
10.6	8.3

15.4	5.7
18.6	4.8
19.3	4.6
21.4	4.1
22.2	4.0

Onset of melting (E38, Form 1): 123.91°C (TA Instruments Model Q100 DSC; Pan:closed aluminium; Purge gas: N_2, 40 mL/min; Temp range: 30-300°C, 15°C/min).

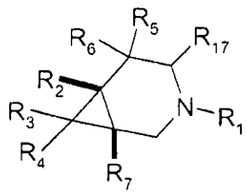
DSC thermogram of Form 1 of the title compound Example 38 is shown in Fig.2.

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.

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (A)' or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



(A)'

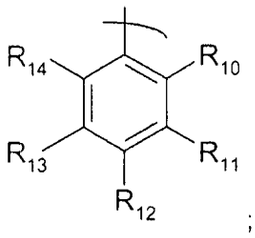
wherein

R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_2 is a group A, K or W

wherein

A is

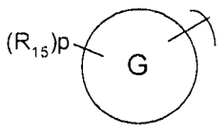


;

K is an α or β naphthyl group, optionally substituted by 1 or 2 groups R_{18}, each of them being the same or different;

and

W is



and wherein

G is a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl, or a 8- to 11-membered heteroaryl bicyclic group; such G may be substituted by $(R_{15})_p$, which can be the same or different;

p is an integer from 0 to 5;

R_3 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

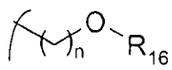
R_4 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

R_5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

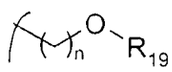
R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X, X_1, X_2 or X_3 ;

wherein

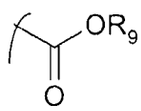
X is



X_1 is

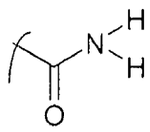


X_2 is



and

X_3 is



R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X or X_1;

R_9 is C_{1-4}alkyl;

R_{10} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_8 is a 5-6 membered heterocycle group, which may be substituted by one or two substituents selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkanoyl;

R_{11} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{12} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{13} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{14} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{15} is 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 and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl;

R_{17} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

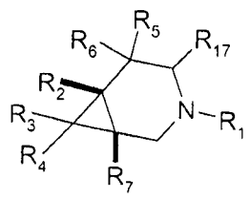
R_{18} is selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl;

R_{19} is haloC_{1-2}alkyl;

n is 1 or 2;

and a pharmaceutically acceptable carrier.

2. A compound of formula (I)' or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:



(I)'

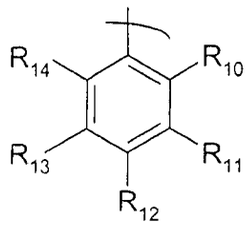
wherein

R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_2 is a group A, K or W

wherein

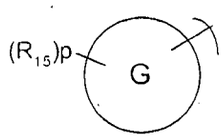
A is



K is an α or β naphthyl group, optionally substituted by 1 or 2 groups R_{18}, each of them being the same or different;

and

W is



and wherein

G is a 5,6-membered monocyclic heteroaryl, or a 8- to 11-membered heteroaryl bicyclic group; such G may be substituted by $(R_{15})_p$, which can be the same or different;

p is an integer from 0 to 5;

R_3 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

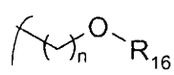
R_4 is selected in the group consisting of: hydrogen, fluorine, and C_{1-4} alkyl; or corresponds to a group X or X_1;

R_5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

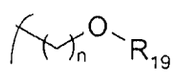
R_7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X, X_1, X_2 or X_3 ;

wherein

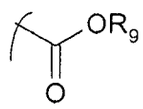
X is



X_1 is

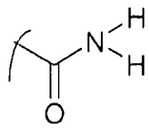


X_2 is



and

X_3 is



R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or is a group X or X_1;

R_9 is C_{1-4}alkyl;

R_{10} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_8 is a 5-6 membered heterocycle group, which may be substituted by one or two substituents selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkanoyl;

R_{11} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{12} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{13} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{14} is selected from a group consisting of: hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{15} is 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 and SF_5; or corresponds to a group R_8;

R_{16} is hydrogen , C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl or C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl;

R_{17} is hydrogen or C_{1-4}alkyl;

R_{18} is selected from a group consisting of: halogen, cyano, C_{1-4}alkyl;

R_{19} is haloC_{1-2}alkyl;

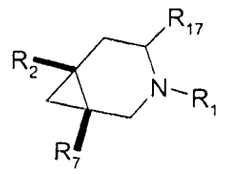
n is 1 or 2;

with the proviso that:

if R_2 is A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13}, R_{14} are hydrogen, and R_{12} is fluorine, R_1 is C_{1-4} alkyl;

if R_2 is A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13}, R_{14} are hydrogen, and R_1 is methyl, R_{12} is halogen, hydroxy, cyano, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkanoyl and SF_5; or corresponds to a group R_8.

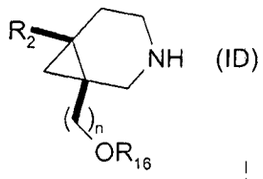
3. A compound as claimed in claim 2, which is a compound of formula (IC)



(IC)

wherein R_1, R_2, R_7 and R_{17} are as defined for compounds of formula (I)', or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

4. A compound as claimed in claim 2 or 3, which is a compound of formula (ID)

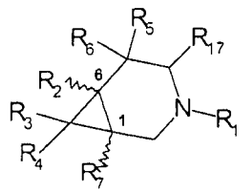


(ID)

wherein R_2, R_{16} and n are as defined for compounds of formula (I)', or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

5. A compound of Formula (ID) according to claim 4, wherein n is 1.

6. A compound as claimed in claim 2, which is a stereochemical isomer, having a single absolute configuration at stereogenic centers named 1 and 6, of formula (I)"



(I)''

wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{17} are defined as above for compounds of formula (I)', or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

7. A compound of formula (I)', as claimed in anyone of claims 2 to 6, selected from the list consisting of:

(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

[(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol;

[(1S,6R or 1R,6S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol;

[(1R,6S or 1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]methanol;

(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,4*S*,6*S/1S,4R,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(4-chlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,6*S or 1S,6R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(ethyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*S*,6*R/1R,6S)*-1-[(methyloxy)methyl]-6-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1S,6R/1R,6S)-6-[3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;

(1*R*,6*S/1S,6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S or 1S,6R*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(*1S,6R* or 1*R*,6*S*)-1-[(methyloxy)methyl]-6-(2-naphthalenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1S,6R/1R,6S)-6-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1*R*,6*S*/1S,6R)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-{[(2,2,2-trifluoroethyl)oxy]methyl}-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
(1S,6R,7R/1R,6S,7S)-6-(3,4-dichlorophenyl)-7-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
and a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof:

8. A compound of formula (I)', as claimed in anyone of claims 2 to 7, which is selected from the list consisting of:
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane;
and a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

9. A method of treating a condition for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of any of claims 2-8.

10. A method as claimed in claim 9, wherein the condition to be treated is depression.

11. Use of a compound as claimed in any of claims 2-8 in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

12. Use as claimed in claim 11, wherein the condition to be treated is depression.

13. A compound as claimed in any of claims 2-8 for use in therapy.

14. A compound as claimed in any of claims 2-8 for use in the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

15. A compound as claimed in any of claims 2-8 for use in the treatment of depression.

16. A method of treating a condition for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE), is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of formula (A) as described in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

17. A method as claimed in claim 16, wherein the condition to be treated is depression.

18. Use of a compound of formula (A) as described in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

19. Use as claimed in claim 18, wherein the condition is depression.

20. A compound of formula (A) as described in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for use in the treatment of a condition in a mammal for which inhibition of serotonin (5-HT), dopamine (DA) and norepinephrine (NE) is beneficial.

21. A compound of formula (A) as described in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for use in the treatment of depression.

22. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any of claims 2-8 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

Fig. 1

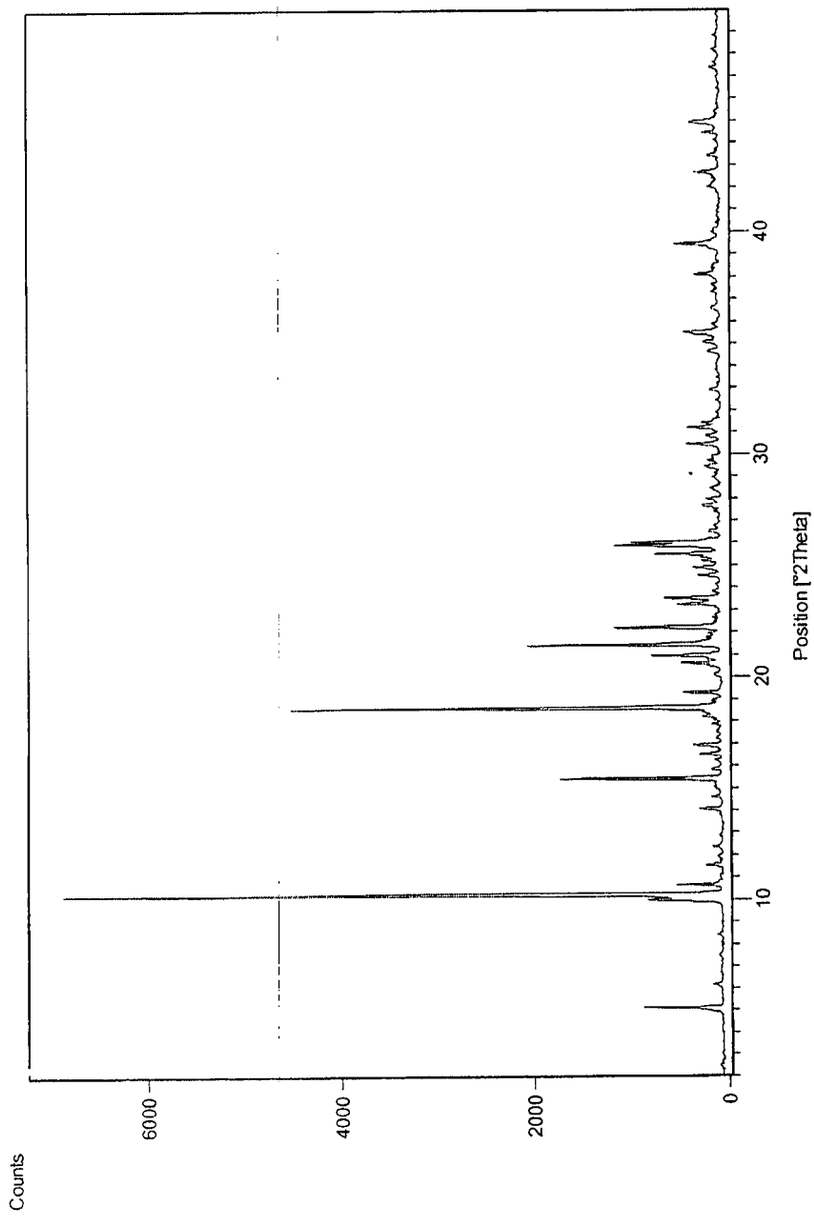


Fig. 2

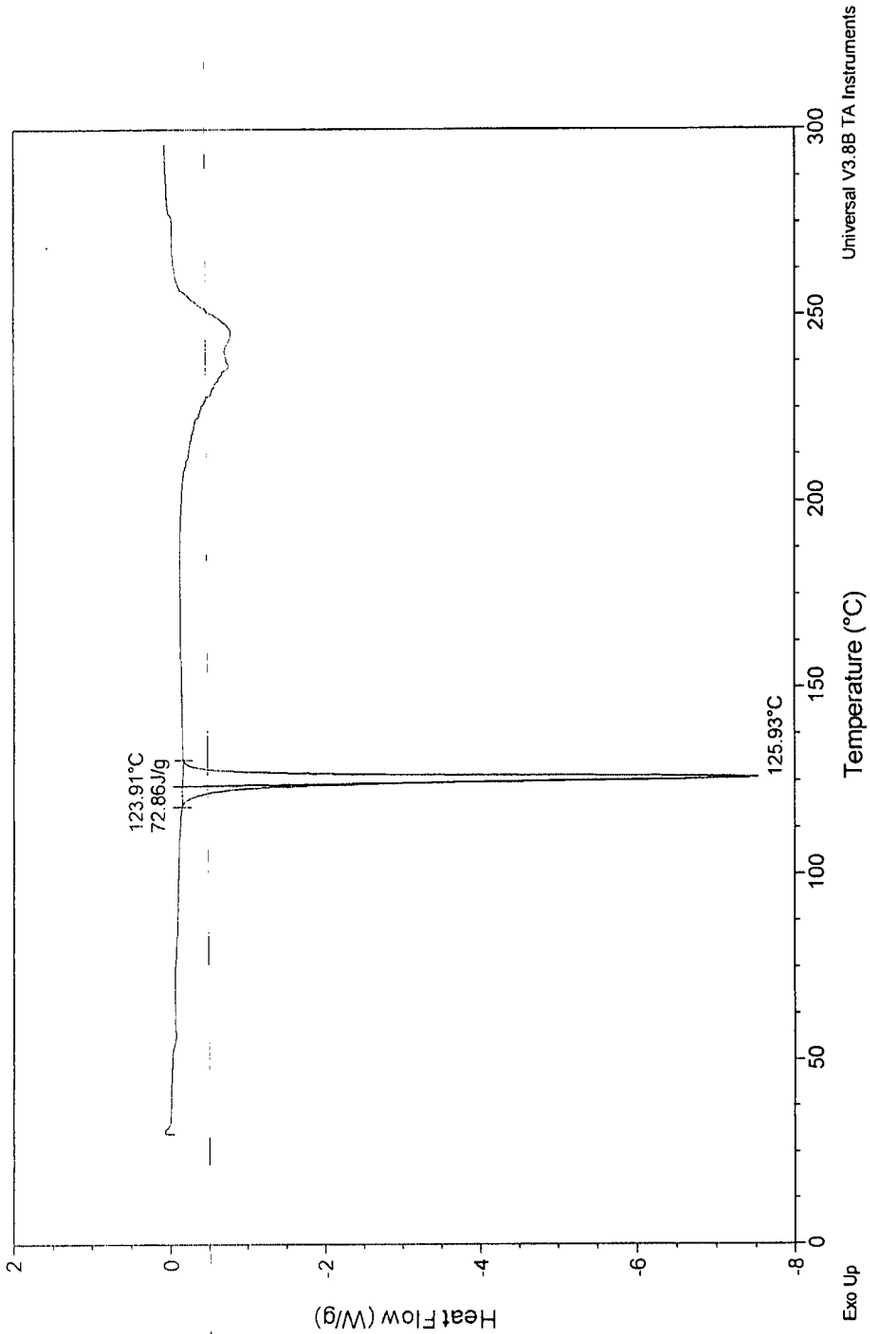
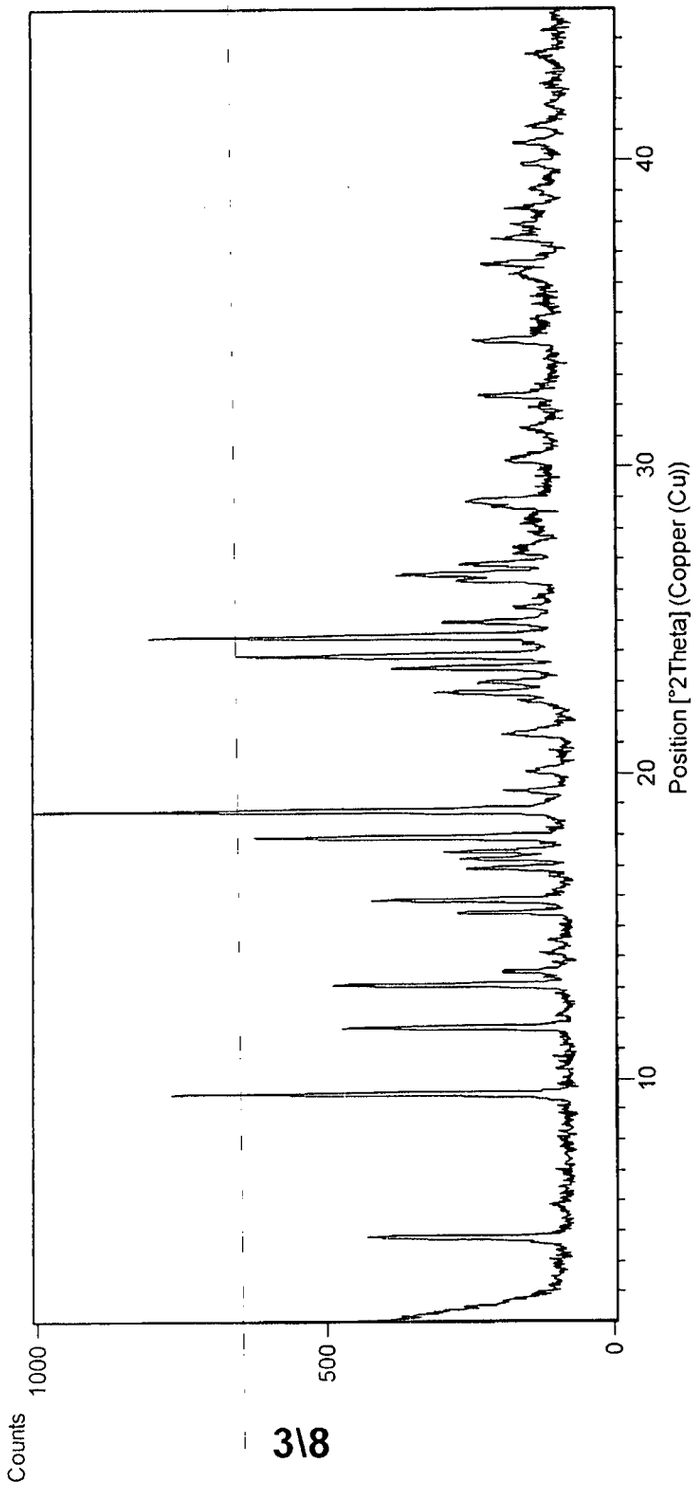
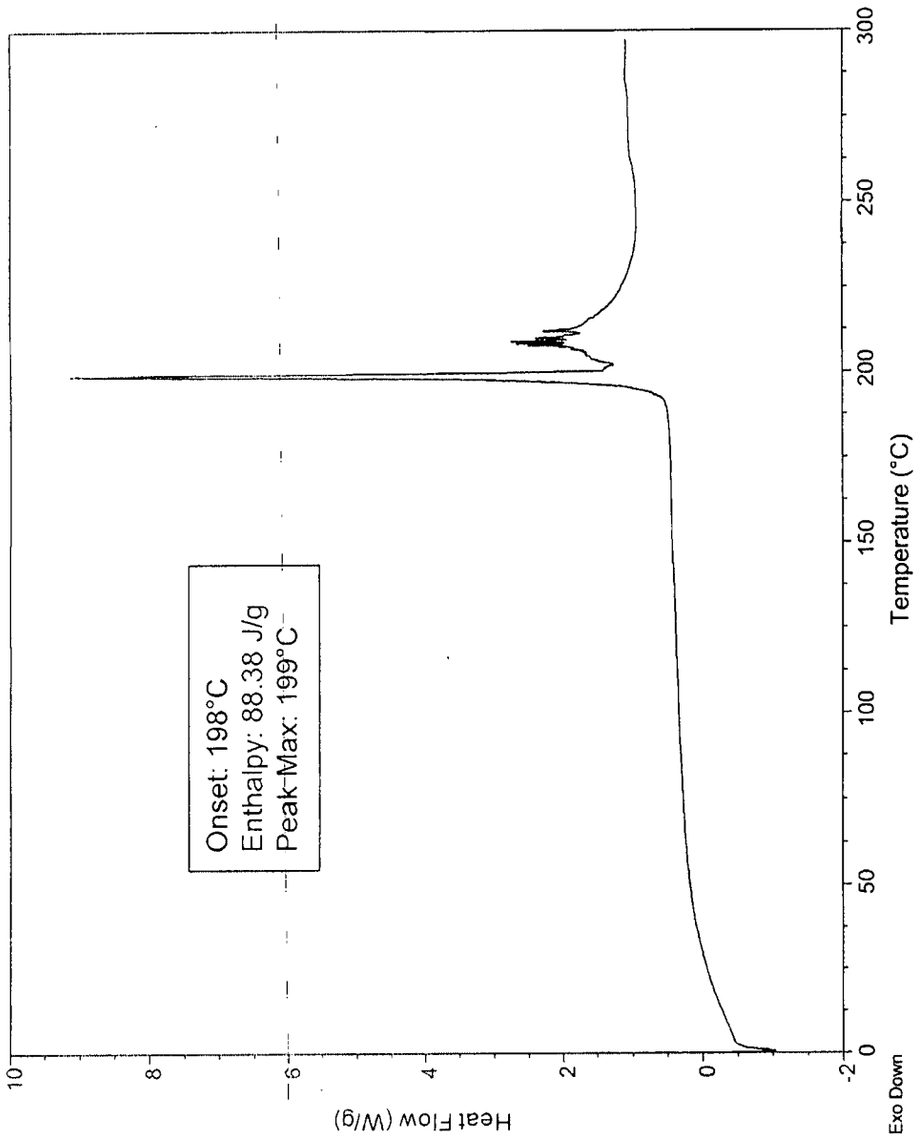

Universal V3.8B TA Instruments
Temperature (°C)
Heat Flow (W/g)
Exo Up
123.91°C
72.86J/g
125.93°C

Fig. 3



199

Fig. 4


Onset: 198°C
Enthalpy: 88.38 J/g
Peak-Max: 199°C
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Down
10
8
6
4
2
0
-2
0
50
100
150
200
250
300

288

Fig. 5

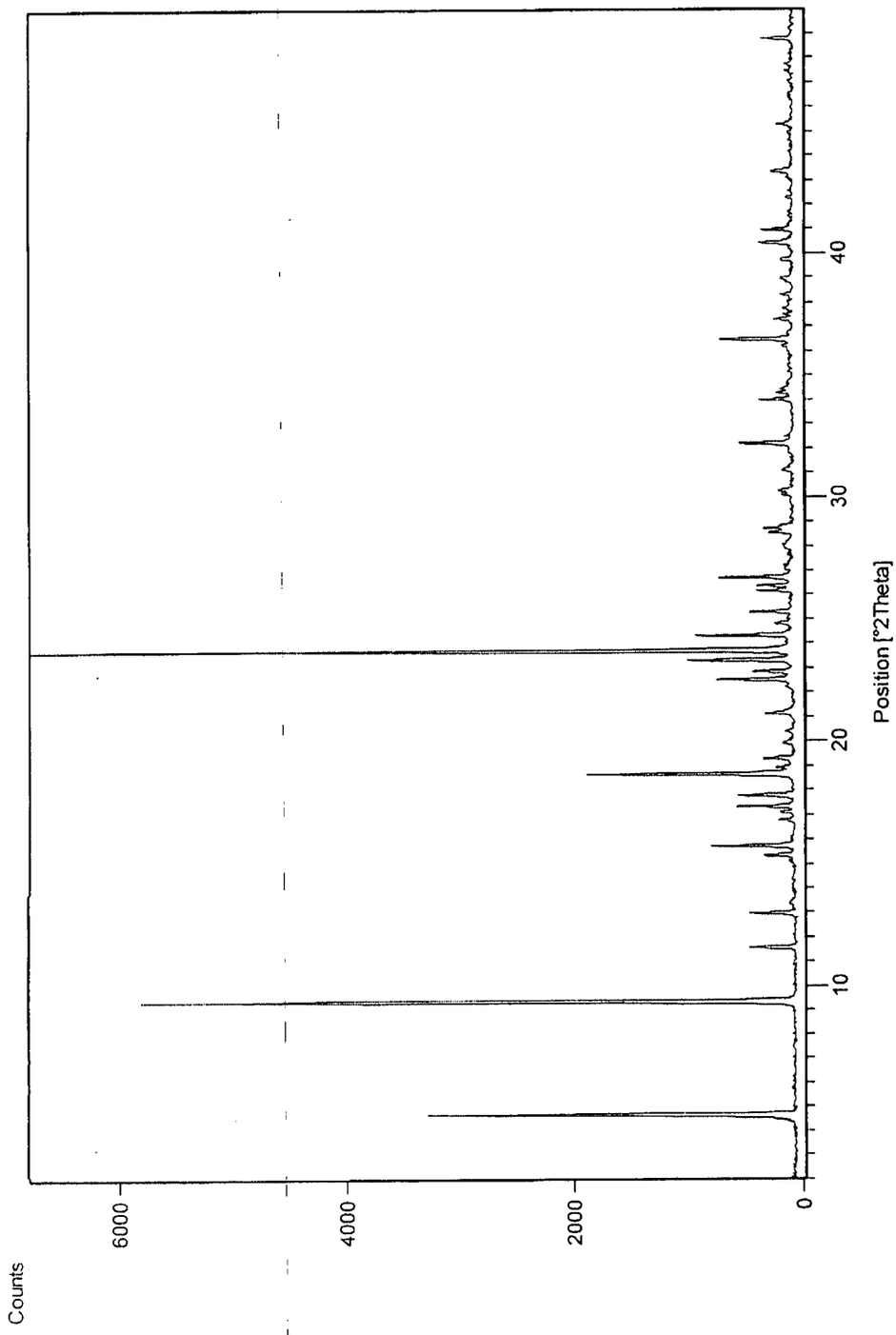
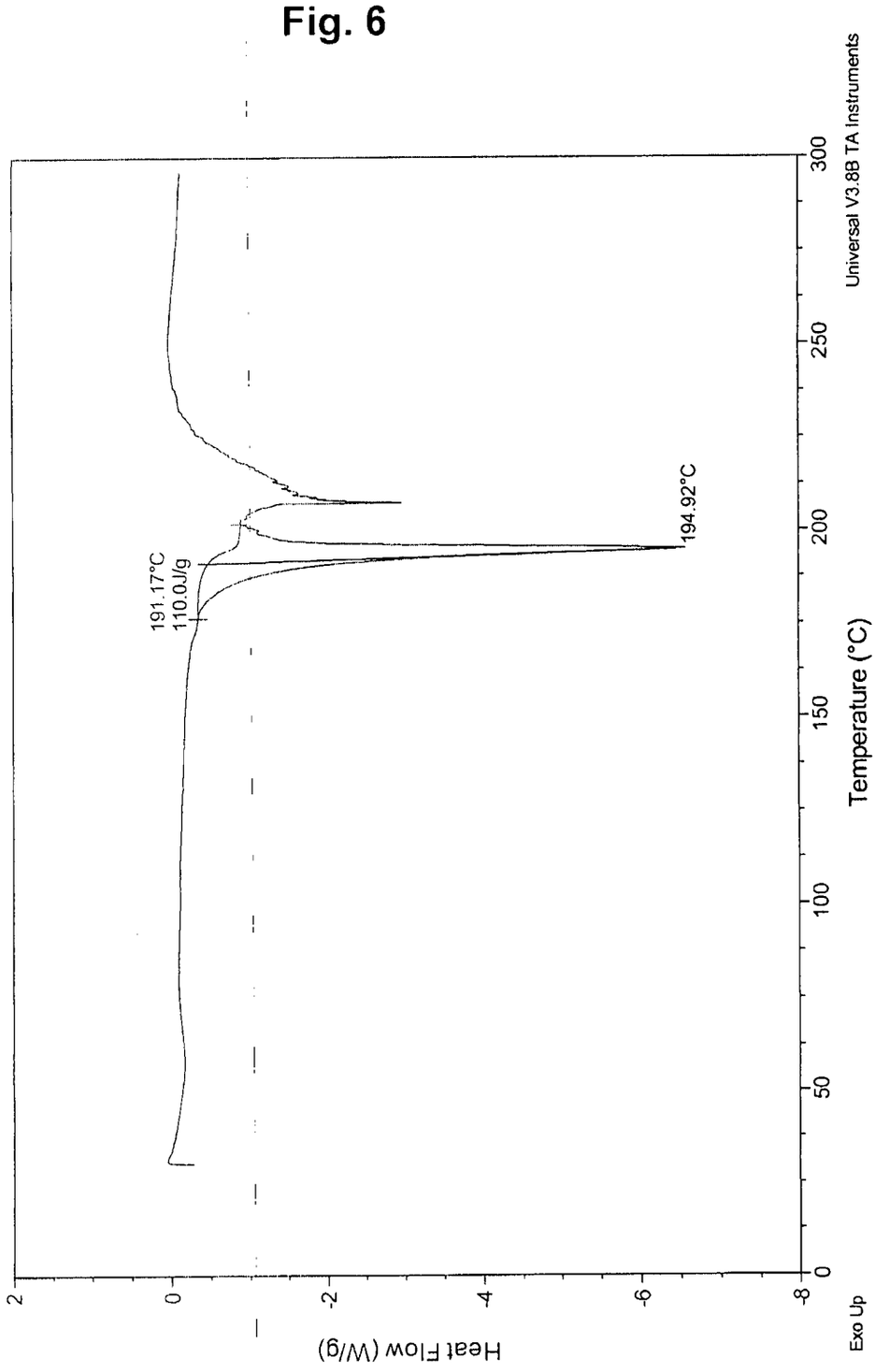


Fig. 6


Universal V3.8B TA Instruments
Exo Up
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
191.17°C
110.0J/g
194.92°C
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

202

Fig. 7

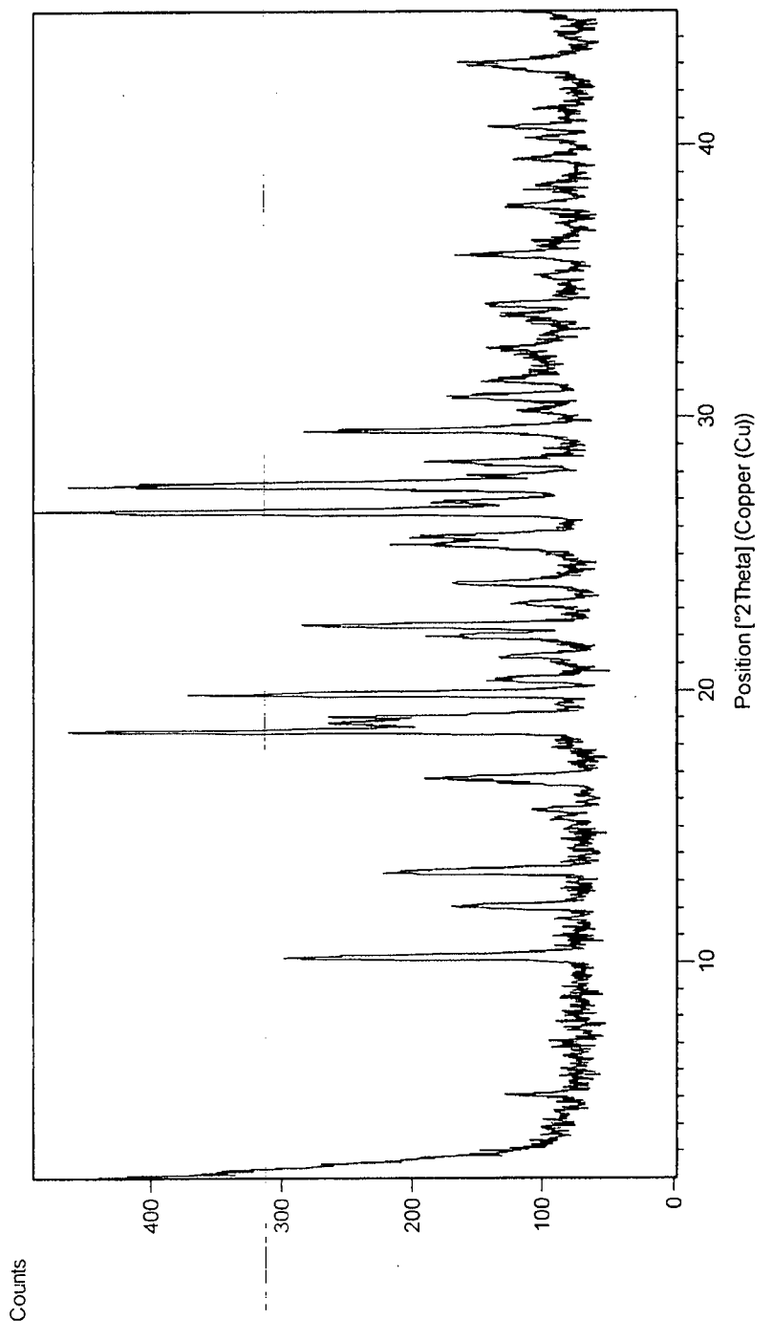
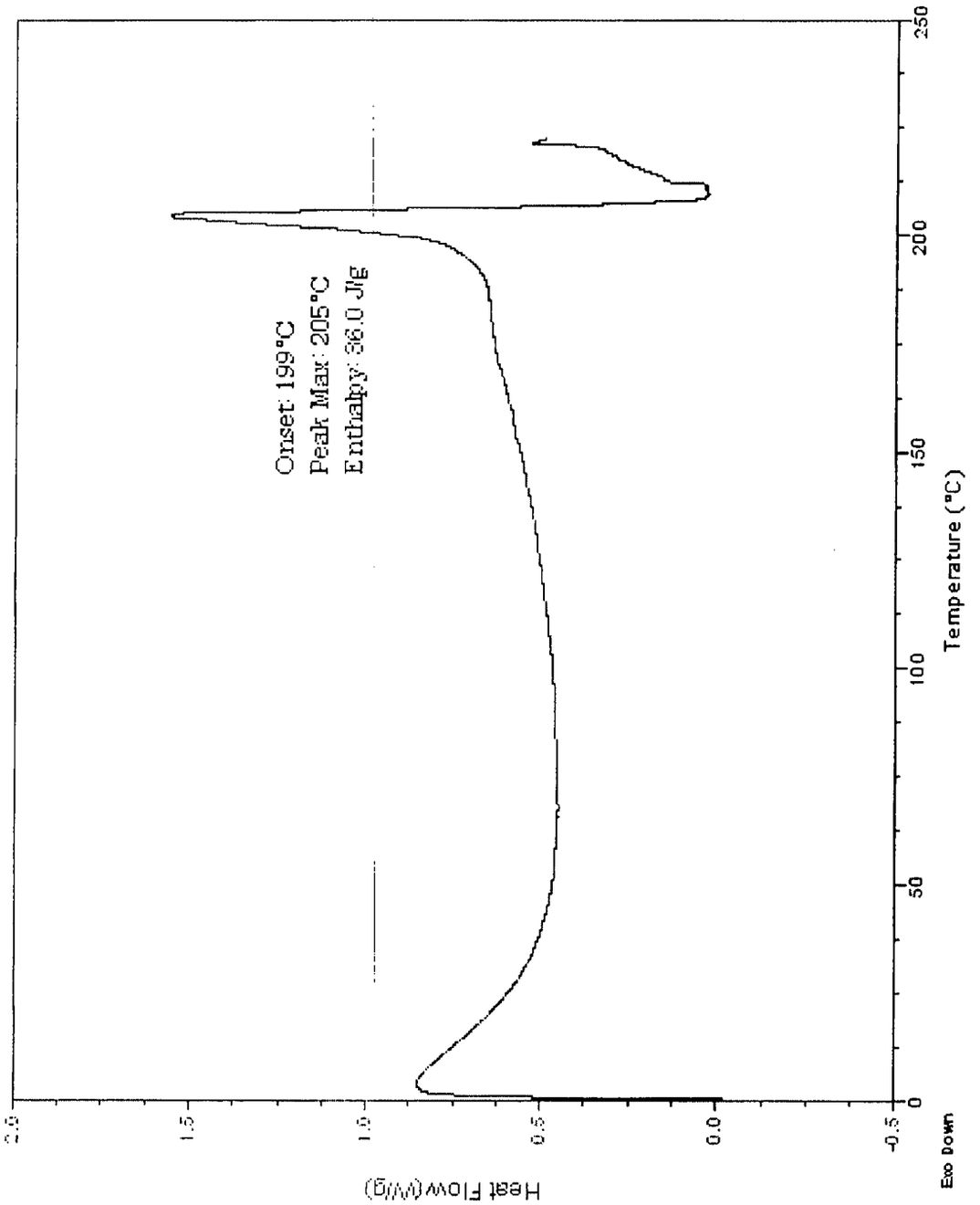


Fig. 8


Onset: 199°C
Peak Max: 205°C
Enthalpy: 36.0 J/g
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Down
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
0
50
100
150
200
250

204

COMPUESTOS AZABICICLICOS COMO INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a procesos para su preparación, a intermedios usados en estos procesos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, como inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

El tejido neuronal está formado por células neuronales que pueden comunicarse entre sí a través de estructuras celulares específicas denominadas sinapsis. El intercambio de señales entre neuronas en las sinapsis se produce a través de mensajeros neuroquímicos denominados neurotransmisores, que actúan sobre moléculas proteicas diana específicas, tanto post- como pre-sinápticas, denominadas receptores. Las monoaminas representan una familia de moléculas neurotransmisoras pequeñas que comparten características químicas comunes e incluyen serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

Los neurotransmisores de monoamina se liberan en la hendidura sináptica entre neuronas e interaccionan con receptores presentes en la membrana de las células diana. El cambio de la señal neuroquímica se produce principalmente por la eliminación de las moléculas neurotransmisoras a través de otras moléculas proteicas denominadas transportadores de monoamina (SERT para 5-HT, DAT para DA y NET para NE). Los transportadores se pueden unir a moléculas de neurotransmisor y llevarlas a las terminales presinápticas, denominándose este mecanismo celular recaptación. La inhibición farmacológica del proceso de recaptación puede producir un aumento de monoamina a nivel sináptico y como consecuencia un aumento de la actividad fisiológica de neurotransmisores.

La neurotransmisión serotonérgica en el cerebro está mediada por una gran familia de receptores que comprenden tanto los receptores acoplados a la proteína G como canales iónicos de apertura por ligando que incluyen 14 subtipos, y está implicada en una amplia diversidad de funciones fisiológicas.

Se prevé que los compuestos dotados de propiedades inhibidoras en SERT tengan la capacidad de tratar en mamíferos, incluyendo los seres humanos, una diversidad de trastornos asociados con este sistema neuronal, por ejemplo, trastornos de la alimentación, depresión mayor y trastornos del estado de ánimo, trastornos

obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico, alcoholismo, dolor, déficits de memoria y ansiedad. Entre estos trastornos se incluyen trastornos relacionados con la depresión, tales como pseudodemencia o síndrome de Ganser, migraña, bulimia, obesidad, síndrome pre-menstrual o síndrome de fase luteal tardía, abuso de tabaco, trastornos de pánico, síndrome postraumático, pérdida de memoria, demencia del envejecimiento, complejo de síndrome de inmunodeficiencia adquirida-demencia, disfunción de memoria en el envejecimiento, fobia social, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, disfunción eréctil, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, autismo, mutismo o tricotilomanía.

La depresión mayor es un trastorno afectivo, o trastorno del estado de ánimo, caracterizado por varios síntomas que incluyen una sensación de profunda tristeza, inutilidad, desesperación y pérdida de interés en todos los placeres (anhedonia), pensamientos recurrentes de muerte, ralentización mental, pérdida de energía e incapacidad de tomar decisiones, a menudo asociada con ansiedad y agitación. Estos síntomas son persistentes y pueden variar de leves a severos.

Se sabe poco sobre la patofisiología de la depresión mayor que es un síndrome multifactorial y, debido a esto, se han implicado varios sistemas neurotransmisores. Sin embargo, generalmente se cree que el trastorno es el resultado de una reducción en la concentración sináptica de neurotransmisores de monoamina, principalmente NE y 5-HT, en áreas cerebrales críticas, lo cual lleva a la "teoría de monoamina" de la depresión.

Varias líneas de pruebas preclínicas y clínicas indican que un aumento de la neurotransmisión mediada por serotonina podría ser eficaz en el tratamiento de la depresión mayor y realmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) han dominado la terapia de la depresión durante las dos últimas décadas. La fluoxetina, el primer SSRI introducido, es el prototipo de este grupo. Otros miembros incluyen Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina y Citalopram.

Sin embargo, no está clara la manera exacta en la que actúan estos agentes para aliviar la depresión. Como ocurre con otras clases de antidepresivos, existe una retraso de varias semanas antes de que aparezca el efecto de elevación del estado de ánimo, a pesar del rápido bloqueo de la recaptación de serotonina. Se supone

que deben producirse cambios adaptativos secundarios en las sinapsis serotonérgicas después de la administración crónica de SSRI, es decir una regulación negativa de autorreceptores reguladores de la liberación y un aumento de la liberación de neurotransmisores. El inicio retardado del efecto antidepresivo se considera un inconveniente grave de los SSRI usados actualmente. Además, aunque generalmente los SSRI se toleran bien, la elevación de los niveles de 5-HT en las sinapsis centrales y periféricas lleva a la estimulación de subtipos de receptores tales como 5-HT_{2C} y 5-HT_3, lo cual contribuye a agitación y nerviosismo, junto con efectos secundarios gastrointestinales y sexuales.

El éxito de los SSRI reanimó el interés en el desarrollo de los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (SNRI) como antidepresivos potenciales. Se han sintetizado varios de estos compuestos, por ejemplo, Nisoxetina, Maprotilina, Tomoxetina y Reboxetina. Además, muchos compuestos, incluyendo los antiguos antidepresivos tricíclicos, tienen un perfil de inhibición mixto de NET y SERT, tales como Imipramina y Amitriptilina (con potencia SERT > NET) y Desipramina, Nortriptilina y Protriptilina (potencia NET > SERT).

La manipulación farmacéutica del DAT puede tener, en principio, la capacidad de elevar los niveles de DA en el sistema mesolímbico e invertir la anhedonia que es un síntoma central de la depresión mayor. Un componente inhibidor de DAT, junto con un bloqueo de SERT y NET, también puede tener la capacidad de mejorar la falta de motivación y atención y mejorar los déficits cognitivos vistos en pacientes deprimidos. Por otro lado, el bloqueo de DAT tiene que tratarse cuidadosamente para evitar los posibles efectos de refuerzo y propensión al abuso. Sin embargo, se han comercializado satisfactoriamente compuestos con inhibición de DAT en su farmacología, tales como Dexmetilfenidato, Metilfenidato y Bupropion.

Ciertos estudios clínicos indican que los pacientes con una respuesta deficiente a los SSRI se benefician de una terapia combinada con agentes que mejoran el tono dopaminérgico. Como resultado, por lo tanto, los compuestos con una fuerte actividad de inhibición de SERT junto con un bloqueo de NET bien equilibrado y una actividad de inhibición de DAT moderada pueden proporcionar un reemplazo de terapias combinadas actuales para el tratamiento de pacientes que no responden, proporcionando una mayor eficacia y flexibilidad terapéutica con un

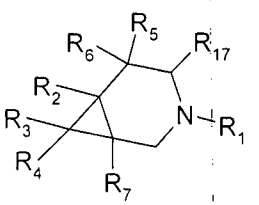
inicio más rápido del efecto antidepresivo.

Debido a su inhibición de DAT valiosa, los compuestos de la presente invención se consideran útiles para el tratamiento del Parkinsonismo, depresión, obesidad, narcolepsia, adicción o mal uso de drogas, incluyendo el abuso de cocaína, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Gilles de la Tourette y demencia senil. Los inhibidores de la recaptación de dopamina potencian indirectamente a través de las neuronas dopaminérgicas la liberación de acetilcolina y, por lo tanto, también son útiles para el tratamiento de déficits de memoria, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, demencia presenil, disfunción de memoria en el envejecimiento y síndrome de fatiga crónica. Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina se consideran útiles para mejorar la atención, estado de alerta, excitación, vigilancia y para tratar la depresión.

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que son inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

Además, el objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que son inhibidores de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo:



(A)

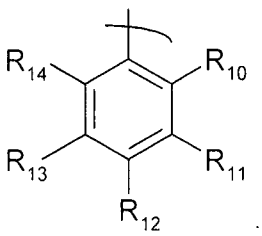
donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_2 es un grupo A, K o W

donde:

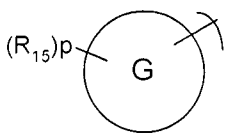
A es



K es un grupo α o β naftilo, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R_{18}, siendo cada uno de ellos igual o diferente;

y

W es



y donde

G es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros; de tal forma que G puede estar sustituido con $(R_{15})_p$, que puede ser igual o diferente;

p es un número entero entre 0 y 5;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

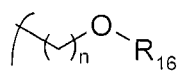
R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

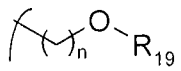
R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X, X_1, X_2 o X_3;

donde:

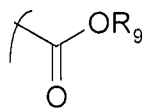
X es



X_1 es

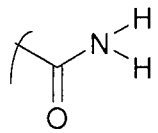


X_2 es



y

X_3 es



R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X o X_1;

R_9 es alquilo C_{1-4};

R_{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_8 es un grupo heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y alcanoílo C_{1-4};

R_{11} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{12} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{13} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{14} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{15} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3};

R_{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

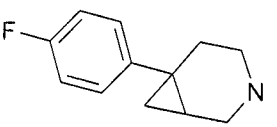
R_{18} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4};

R_{19} es haloalquilo C_{1-2};

n es 1 ó 2;

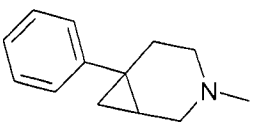
y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto 6-(4-fluorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano que se muestra a continuación



se ha descrito en la solicitud de patente Nº WO 2004072025 (*"Preparation of N-arilheterocicles as melanin concentrating hormone (MCH) antagonists"*) donde se ha usado como un intermedio para la síntesis de compuestos finales. No se ha indicado uso terapéutico para este compuesto en la solicitud de patente.

El compuesto 3-metil-6-fenil-3-azabiciclo[4.1.0]heptano que se muestra a continuación



se ha descrito en la publicación titulada *"A Novel and Selective Monoamina Oxidase B substrate"* Rimoldi, J. *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry (2005), 13 (20), 5808-5813. Sin embargo, no se ha indicado uso terapéutico para este compuesto.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular para el tratamiento de trastornos o enfermedades sensibles a la actividad inhibidora de la recaptación de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE) de los compuestos, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar una afección para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

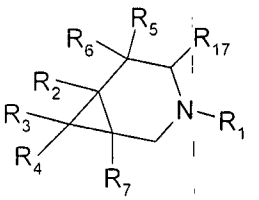
En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo para uso en terapia.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, para uso en el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE)

En otro aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos o enfermedades sensibles a la actividad inhibidora de la recaptación de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE)

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo:



(I)

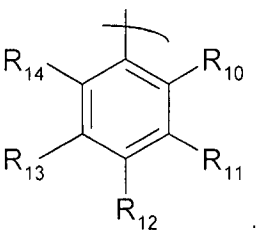
donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_2 es un grupo A, K o W

donde:

A es

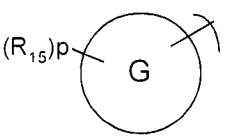


;

K es un grupo α o β naftilo, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R_{18}, siendo cada uno de ellos igual o diferente;

y

W es



y donde

G es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros; de tal forma que G puede estar sustituido con $(R_{15})_p$, que puede ser igual o diferente;

p es un número entero entre 0 y 5;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4};

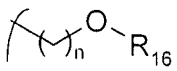
o corresponde a un grupo X o X_1;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

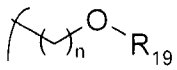
R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X, X_1, X_2 o X_3;

donde:

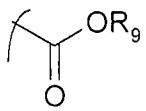
X es



X_1 es

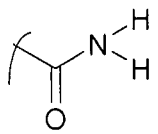


X_2 es



y

X_3 es



R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X o X_1;

R_9 es alquilo C_{1-4};

R_{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_8 es un grupo heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y alcanoílo C_{1-4};

R_{11} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{12} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o

Patente de Invención

09/24346

2/2

corresponde a un grupo R_8;

R_{13} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{14} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{15} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3};

R_{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_{18} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4};

R_{19} es haloalquilo C_{1-2};

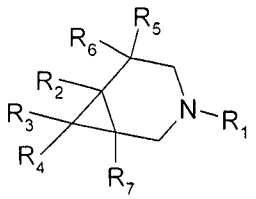
n es 1 ó 2;

con la condición de que:

si R_2 es A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13} y R_{14} son hidrógeno y R_{12} es flúor, R_1 sea alquilo C_{1-4};

si R_2 es A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13} y R_{14} son hidrógeno y R_1 es metilo, R_{12} sea halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponda a un grupo R_8;

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo:



(IF)

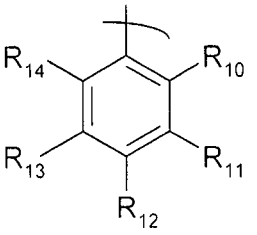
donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_2 es un grupo A o W

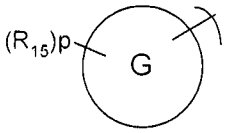
donde:

A es



y

W es



y donde

G es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros; de tal forma que G puede estar sustituido con $(R_{15})_p$, que puede ser igual o diferente;

p es un número entero entre 0 y 5;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

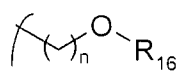
R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

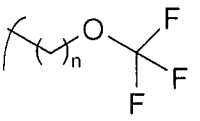
R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X o X_1;

donde:

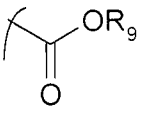
X es



X_1 es

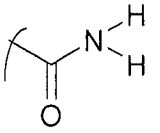


X_2 es



y

X_3 es



y donde

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X, X_1, X_2 o X_3;

R_8 es un grupo heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y alcanoílo C_{1-4};

R_9 es alquilo C_{1-4};

R_{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{11} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{12} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{13} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{14} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{15} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano,

alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3};

n es 1 ó 2;

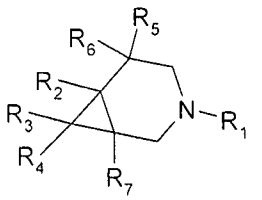
con la condición de que:

si un grupo de R_{11} o R_{13} no es hidrógeno, al menos un grupo de R_{10}, R_{12} o R_{14} no sea hidrógeno;

si R_2 es A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13} y R_{14} son hidrógeno y R_{12} es flúor, R_1 no sea hidrógeno;

si R_2 es A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13} y R_{14} son hidrógeno y R_1 es metilo, R_{12} no sea hidrógeno.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IG) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo:

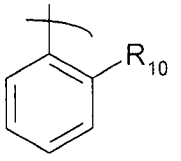


(IG)

donde

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_2 es



p es un número entero de 0 a 5;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógen, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

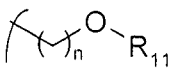
R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

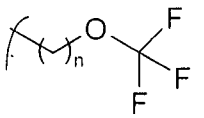
R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X o X_1

donde

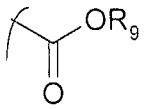
X es



X_1 es

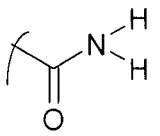


X_2 es



y

X_3 es



y donde

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X, X_1, X_2 o X_3;

R_8 es un grupo heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y alcanoíl C_{1-4};

R_9 es alquilo C_{1-4};

R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

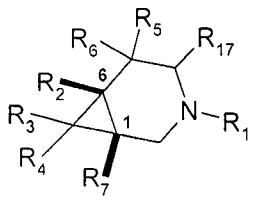
R_{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3};

n es 1 ó 2.

Debido a la presencia del anillo ciclopropano condensado, se cree que los compuestos de fórmula (I) tienen una disposición "*cis*" de los sustituyentes (los dos grupos R_2 y R_7 unidos al sistema de anillos bicíclicos están en el mismo lado de este sistema de anillos bicíclicos).

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) poseen al menos dos centros estereogénicos, concretamente en las posiciones 1 y 6 de la porción 3-azabiciclo[4.1.0]heptano de la molécula. Por lo tanto, los compuestos pueden existir en dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros estereogénicos del anillo ciclopropano. Se valorará también que, como ocurre con la mayoría de moléculas biológicamente activas, el nivel de actividad biológica puede variar entre los estereoisómeros individuales de una molécula dada. Se pretende que el alcance de la invención comprenda todos los estereoisómeros individuales (diastereoisómeros y enantiómeros) y todas sus mezclas, que incluyen pero no se limitan a mezclas racémicas, que demuestran actividad biológica apropiada con referencia a los procedimientos descritos en la presente memoria.

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)' que corresponden a los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, que tienen la disposición "cis", representados por el relieve en negrita de los dos enlaces cercanos al resto ciclopropilo:



(I)'

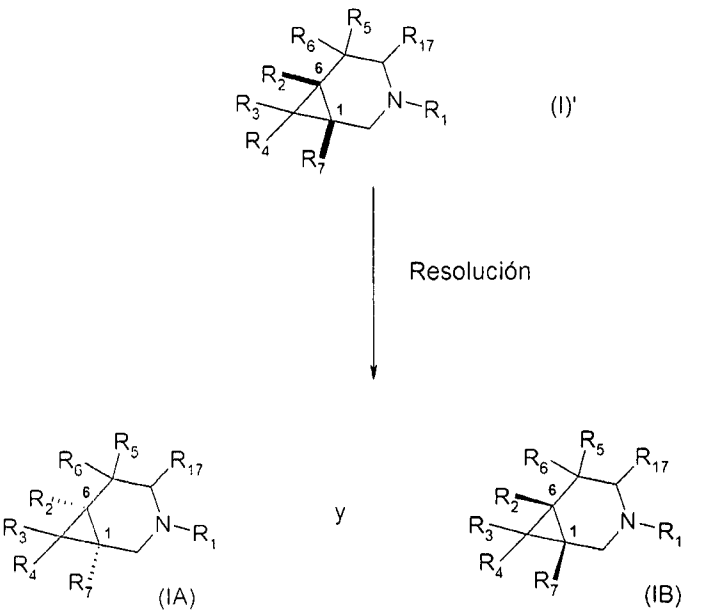
donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_{17} son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Desde ahora y a lo largo de este documento, el símbolo ' (prima) se usa para identificar compuestos que tienen la disposición "cis" para los enlaces que tienen los grupos R_2 y R_7, representados por el relieve en negrita de los dos enlaces cercanos al resto ciclopropilo.

En una realización de la presente invención, el relieve en negrita de los dos enlaces

cercanos al resto ciclopropilo que tienen los grupos R_2 y R_7 indica mezclas (incluyendo, pero sin limitación, mezclas racémicas) de los isómeros cis.

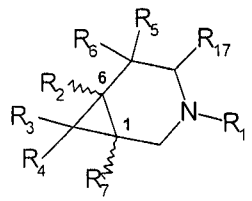
En los compuestos de fórmula (I)', existen al menos dos centros estereogénicos, que se encuentran en la porción ciclopropano, como se representa a continuación; a través de la resolución óptica de una mezcla que contiene los dos estereoisómeros que son enantiómeros con respecto a los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6, pueden obtenerse estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I)' que tienen una configuración absoluta única en los centros estereogénicos denominados 1 y 6, como se muestra en el siguiente esquema:



La configuración absoluta de los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6 puede asignarse usando la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basada en las prioridades de los grupos.

En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)'' que corresponden a los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, como

isómeros estereoquímicos que tienen una disposición "cis" para los enlaces que tienen los grupos R_2 y R_7 y una configuración única pero desconocida en los centros estereogénicos denominados 1 y 6:



(I)''

donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_{17} son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En el contexto de la presente invención, la representación mostrada anteriormente en los compuestos de fórmula (I)'' para los dos enlaces cercanos al resto ciclopropilo que tienen los grupos R_2 y R_7 indica un estereoisómero cis, que tiene una configuración absoluta única pero desconocida en los centros estereogénicos denominados 1 y 6.

Se entiende en el contexto de la presente invención que los isómeros estereoquímicos de fórmula (I)'' están enriquecidos en una configuración en los centros denominados 1 y 6. En una realización, los isómeros corresponden al menos al 90% de e.e. (exceso enantiomérico). En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 95% de e.e. En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 99% de e.e.

Desde ahora y a lo largo de este documento, el símbolo " (doble prima) se usa para identificar isómeros estereoquímicos de los compuestos de la invención que tienen la disposición "cis" para los dos enlaces cercanos al resto ciclopropilo que tienen los grupos R_2 y R_7 e indicados con la representación mostrada anteriormente para los compuestos de fórmula (I)'', donde tales estereoisómeros tienen una configuración absoluta única pero desconocida en los centros estereogénicos denominados 1 y 6.

La configuración absoluta de los isómeros ópticos de algunos compuestos de la presente invención se asignó usando *ab initio* VCD (dicroísmo circular vibracional).

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

El espectro de VCD de una molécula quiral depende de su estructura tridimensional. Con mayor importancia, el espectro de VCD de una molécula quiral es una función sensible de su configuración absoluta y, en el caso de moléculas flexibles, de su conformación. En principio, por lo tanto, el VCD permite la determinación de la estructura de una molécula quiral. Los espectros de VCD se midieron primero en los años 1970. Posteriormente, la instrumentación de VCD se ha desarrollado enormemente en el intervalo espectral y en la sensibilidad. Actualmente, los espectros de VCD de líquidos y soluciones pueden medirse sobre la mayor parte del intervalo espectral de infrarrojos (IR) fundamental ($\nu \geq 650$ cm^{-1}) con gran sensibilidad a resolución aceptable (1–5 cm^{-1}) usando instrumentación de VCD dispersa y de Transformada de Fourier (FT). Muy recientemente, está disponible en el mercado la instrumentación de VCD FT, lo que ha mejorado enormemente la accesibilidad de los espectros de VCD.

Actualmente, se ha probado el uso de VCD como un método seguro para la determinación de la configuración absoluta de moléculas quirales (véase, por ejemplo, Shah RD, et al., Curr Opin Drug Disc Dev 2001; 4: 764–774; Freedman TB, et al., Helv Chim Acta 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, 2ª ed. New York: John Wiley & Sons; 2000, p 97–131; Nafie LA, et al. en: Yan B, Gre mlish 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; 366: 727–734; Stephens PJ, et al., Chirality 2000; 12: 172–179; Solladie´ -Cavallo A, et al., Eur J Org Chem 2002: 1788–1796).

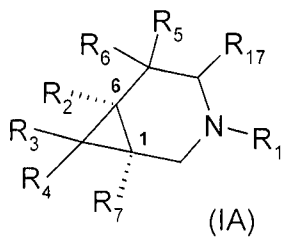
El método implica la comparación de los espectros de IR y VCD observados con cálculos de los espectros para una configuración específica y proporciona información sobre la configuración absoluta y sobre la conformación de la solución.

Dado un espectro experimental de una molécula quiral cuya configuración y/o conformación absoluta son desconocidas y deben determinarse, el procedimiento general es el siguiente:
1) se definen todas las estructuras posibles; 2) se predicen los espectros de estas estructuras; y 3) los espectros predichos se comparan con el espectro experimental. La estructura correcta dará un espectro de acuerdo con el experimento; las estructuras incorrectas darán espectros en desacuerdo con el experimento.

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

Para asignaciones ab initio, los espectros de VCD e IR no polarizados se calcularon usando el paquete de software Gaussian 98.

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IA) que corresponden a isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I)', que tienen la configuración mostrada en la siguiente figura en los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6:



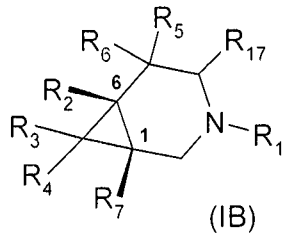
(IA)

donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_{17} son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

Se entiende en el contexto de la presente invención que los isómeros estereoquímicos de fórmula (IA) están enriquecidos en una configuración en los centros estereogénicos denominados 1 y 6. En una realización, los isómeros se corresponden en una realización al menos con 90% de e.e. (exceso enantiomérico). En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 95% de e.e. En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 99% de e.e.

Desde ahora y a lo largo de este documento, el sufijo "A" entre paréntesis se usa para identificar isómeros estereoquímicos de los compuestos de la invención que tienen la configuración mostrada anteriormente para los compuestos de fórmula (IA) en los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6.

En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (IB) que corresponden a isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I)', que tienen la configuración mostrada en la siguiente figura en los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6:



(IB)

donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_{17} son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

Se entiende en el contexto de la presente invención que los isómeros estereoquímicos de fórmula (IB) están enriquecidos en una configuración en los centros denominados 1 y 6. En una realización, los isómeros se corresponden en una realización al menos con 90% de e.e. (exceso enantiomérico). En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 95% de e.e. En otra realización, los isómeros se corresponden al menos con 99% de e.e.

Desde ahora y a lo largo de este documento, el sufijo "B" entre paréntesis se usa

para identificar isómeros estereoquímicos de los compuestos de la invención que tienen la configuración mostrada anteriormente para los compuestos de fórmula (IB) en los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6.

La expresión "alquilo C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

La expresión "grupo cicloalquilo C_3-C_6", como se usa en este documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico, no aromático, de 3 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; mientras que los cicloalquilos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo y similares.

La expresión "cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}", como se usa en este documento, se refiere a un alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo cicloalquilo C_3-C_6 como se ha definido anteriormente, por ejemplo metilciclopropano.

La expresión "alcoxi C_{1-4}" se refiere a un grupo alcoxi (o "alquiloxi") de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

La expresión "grupo alcanoílo C_{1-4}", como se usa en este documento, puede ser un grupo alcanoílo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo acetilo, etilcarbonilo, *n*-propilcarbonilo, *i*-propilcarbonilo, *n*-butilcarbonilo o *t*-butilcarbonilo y similares.

La expresión "haloalquilo C_{1-4}", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más átomos de carbono y donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por halógeno, preferiblemente flúor, tal como por ejemplo un grupo trifluorometilo y similares.

La expresión "grupo alcoxi C_{1-4}", como se usa en este documento, puede ser un grupo alcoxi C_{1-4} como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un halógeno, tal como OCH_2CF_3, $OCHF_2$ o OCF_3.

La expresión "haloalquilo C_{1-2}", como se usa en este documento, puede ser un grupo alquilo C_{1-2} como se ha definido anteriormente, sustituido al menos con un halógeno, preferiblemente flúor, tal como $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$ o $-CF_3$.

El término "SF_5" se refiere a pentafluorosulfanilo.

El término "halógeno" y su abreviatura "halo" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando se usa el término "halo" antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

La expresión "heteroarilo monocíclico de 5,6 miembros", como se usa en este documento, se refiere a un anillo heterociclo monocíclico, aromático, de 5 ó 6 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono.
Los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 ó 6 miembros representativos incluyen (pero sin limitación): furilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, oxazolilo, isooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo.

La expresión "heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros", como se usa en este documento, se refiere a un anillo heterociclilo, bicíclico, aromático, de 8 a 11 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono.

Los grupos heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros representativos incluyen (pero sin limitación): benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo y ftalazinilo.

La expresión "heterociclo de 5-6 miembros" se refiere a un anillo heterocíclico, monocíclico, de 5-6 miembros, que está saturado, insaturado o es aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar

opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterociclos incluyen grupos heteroarilo como se han definido anteriormente. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Por lo tanto, el término incluyen (pero sin limitación) morfolinilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamaílo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

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

En una realización, R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo). En otra realización, R_1 es hidrógeno.

En una realización, R_2 es un grupo A o K. En otra realización, R_2 es un grupo A. En una realización más, R_2 es un grupo K.

En una realización, el grupo K es un grupo β naftilo.

En una realización, R_3 es hidrógeno o un grupo X. En otra realización, R_3 es hidrógeno. En una realización más, R_3 es un grupo X.

En una realización, R_4 es hidrógeno.

En una realización, R_5 es hidrógeno.

En una realización, R_6 es hidrógeno.

En una realización, R_7 es hidrógeno o un grupo X, X_1 o X_2. En otra realización, R_7 es hidrógeno. En una realización más, R_7 es un grupo X, X_1 o X_2.

En una realización, R_7 es un grupo X.

En una realización, R_7 es un grupo X_1.

En una realización, R_7 es un grupo X_2.

En una realización, n es 1 ó 2. En otra realización, n es 1.

En una realización, R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}. En otra realización, R_{16} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En una realización más, R_{16} es hidrógeno. En otra realización adicional, R_{16} es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo o etilo).

En una realización, R_{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En otra realización, R_{17} es hidrógeno. En una realización más, R_{17} es alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

En una realización, R_{18} es halógeno. En otra realización, R_{18} es cloro.

En una realización, R_{10} es hidrógeno.

En una realización, R_{14} es hidrógeno.

En una realización, R_{10} es hidrógeno.

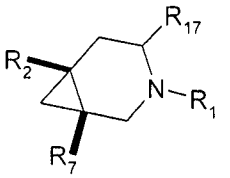
En una realización, R_{11} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}. En otra realización, R_{11} es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, cloro) o haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo, trifluorometilo). En una realización más, R_{11} es halógeno (por ejemplo, cloro) o haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo, trifluorometilo). En otra realización adicional, R_{11} es cloro.

En una realización, R_{12} es halógeno, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}. En otra realización, R_{12} es halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo, trifluorometilo) o haloalcoxi C_{1-4} (por ejemplo, trifluorometoxi). En otra realización más, R_{12} es cloro.

En una realización, R_{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}. En

otra realización, R_{13} es hidrógeno.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, donde R_1, R_2, R_7 y R_{17} son como se han definido para la fórmula (I):

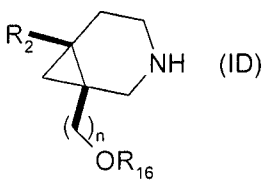


(IC)

En la Fórmula (IC), en una realización, R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo), R_2 es un grupo A o K, R_7 es hidrógeno o un grupo X, X_1 o X_2 y R_{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

En la Fórmula (IC), en una realización adicional, R_1 es hidrógeno, R_2 es un grupo A o K, R_7 es hidrógeno o un grupo X, X_1 o X_2 y R_{17} es hidrógeno.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (ID) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, donde R_7 es un grupo X y R_2, R_{16} y n son como se han definido para la fórmula (I):



(ID)

En la Fórmula (ID), en una realización, R_2 es un grupo A.

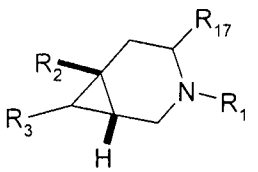
En la Fórmula (ID), en otra realización, R_2 es un grupo A, R_{16} es hidrógeno, alquilo

C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, R_{10} es hidrógeno, R_{14} es hidrógeno, R_{11} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, R_{12} es halógeno, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, R_{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} y n es 1.

En la Fórmula (ID), en una realización, R_2 es un grupo K.

En la Fórmula (ID), en otra realización, R_2 es un grupo K, que es un anillo β-naftilo sin sustituir, R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3} y n es 1.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IE) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, donde R_1, R_2, R_3 y R_{17} son como se han definido para la fórmula (I):



(IE)

En la Fórmula (IE), en una realización, R_1 es hidrógeno, R_2 es un grupo A o K, R_3 es un grupo X o X_1 y R_{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

En la Fórmula (IE), en otra realización, R_1 es hidrógeno, R_2 es un grupo A, R_3 es un grupo X, R_{17} es hidrógeno, R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, R_{10} es hidrógeno, R_{14} es hidrógeno, R_{11} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, R_{12} es halógeno, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, R_{13} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} y n es 1.

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (IC), (ID) y (IE) como se ha definido anteriormente, que tienen una configuración única pero desconocida

231

en los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6. Tales compuestos se denominan (IC)", (ID)" y (IE)".

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (IC), (ID) y (IE) como se ha definido anteriormente, que tienen la configuración mostrada anteriormente para los compuestos de fórmula (IA) en los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6. Tales compuestos se denominan (ICA), (IDA) y (IEA).

En una realización más, se proporcionan compuestos de fórmula (IC), (ID) y (IE) como se ha definido anteriormente, que tienen la configuración mostrada anteriormente para los compuestos de fórmula (IB) en los centros estereogénicos de las posiciones denominadas 1 y 6. Tales compuestos se denominan (ICB), (IDB) y (IEB).

En el contexto de la presente invención, todos los aspectos y realizaciones de la invención descritos para los compuestos de fórmula (I) pretenden aplicarse también a los compuestos de fórmula (A).

Por ejemplo, también se proporcionan realizaciones correspondientes a las descritas para los compuestos de fórmula (I) para los compuestos de fórmula (A) [es decir, compuestos de fórmula (A)', (A)", (AA), (AB), (AC), (AD), (AE) etc.], sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de los mismos, incluyéndose en la presente invención.

Ciertos grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos estos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros, tautómeros y mezclas de los mismos.

Ciertos grupos de los compuestos de fórmula (I) o de intermedios usados para la preparación de los mismos pueden existir en una o más formas tautoméricas. La presente invención incluye dentro de su alcance todas estas formas tautoméricas, incluyendo las mezclas.

Como se usa en este documento, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto de acuerdo con la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánica u orgánica, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente y también incluye sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos parentales. Evidentemente, tales sales deben tener un anión o catión fisiológicamente aceptable.

Pueden prepararse sales de los compuestos de fórmula (I) por métodos convencionales y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácidos o bases con uno o más equivalentes del ácido o de la base. La presente invención incluye dentro de su alcance todos las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

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

Adecuadamente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, naftoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, múcico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y

sales internas. Las sales que tienen un anión o catión que no es farmacéuticamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

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

Además, dentro del contexto de esta invención se incluyen profármacos. Como se usa en este documento, el término "profármaco" se refiere a un compuesto que se convierte, en el interior del cuerpo, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la 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.

Los profármacos generalmente se preparan modificando grupos funcionales de tal manera que se escinda la modificación, por una manipulación rutinaria o in vivo, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a éstos) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-

COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los que se degradan con facilidad en el cuerpo humano para dejar el ácido de origen o su sal.

En lo sucesivo, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en los procesos químicos) se denominan "compuestos de la invención".

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

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

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y siguientes, pero en los que uno o

más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^{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 no farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de fotones unitarios), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención y sales no farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

En una realización, los compuestos de la invención se seleccionan entre la lista que consiste en:

(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;

(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol;

(1*R*,6S/1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la invención se seleccionan entre la lista que consiste en:

(1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-fenil-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*)-6-fenil-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(*1S*,6*R*)-6-fenil-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-(1-metiletil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

En otra realización, los compuestos de la invención se seleccionan entre la lista que consiste en:

(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
[(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol;
[(1S,6R o 1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol;
[(1R,6S o 1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol;
(1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(*1S*,*4R*,*6R*/*1R*,*4S*,*6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-4-metil-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(4-clorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S* o *1S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(*1S*,6*R* o 1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*/*1R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-

azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1S,6R/1R,6S)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S* o 1*S*,6*R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1S,6R/1R,6S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*/1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-{[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]metil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*,7*R*/1*R*,6*S*,7*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

En una realización más, los compuestos de la invención se seleccionan entre la lista que consiste en:
(1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S* o 1*S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R* o 1*R*,6*S*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1S,6R/1R,6S)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1S,6R o 1R,6S)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1R,6S o 1S,6R)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

En otra realización adicional, los compuestos de la invención se seleccionan entre la lista que consiste en::

(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la invención es (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización más, el compuesto de la invención es (*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
hidrocloruro de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxibutanodioato (sal L-tartrato);
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano butanodioato (sal mono-succinato);
fosfato de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
o su solvato.

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

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una diversidad de maneras. En los siguientes esquemas de reacción y en lo sucesivo, a menos que se indique otra cosa, de R_1 a R_{19}, A, K, W, G, p, X, X_1, X_2, X_3 y n son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

En toda la memoria descriptiva, las fórmulas generales están designadas por los números romanos (I), (II), (III), (IV) etc. Los subconjuntos de estas fórmulas generales se definen como (Ia), (Ib), (Ic) etc .... (IVa), (IVb), (IVc) etc.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas sintéticos.

Esquemas Sintéticos

Los compuestos de fórmula (Ib), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_1 = alquilo C_{1-4}, R_7 = un grupo X (en el que n = 1 y R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}) pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (Ia) en la que R_1 = H y R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, de acuerdo con el Esquema 1, siguiendo procedimientos de alquilación convencionales, por ejemplo, usando un agente de alquilación RY (R = alquilo C_{1-4}, Y = halógeno), tal como CH_3I, una trialquilamina, tal como TEA, en DCM, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Como alternativa, pueden obtenerse compuestos de fórmula (Ib) por aminación reductora usando un aldehído adecuado RCHO (R = alquilo C_{1-3}), un agente reductor tal como $NaCNBH_3$, en un disolvente aprótico o prótico (por ejemplo, Tolueno, THF o MeOH), a una temperatura comprendida entre 80°C y la temperatura ambiente.

Esquema 1



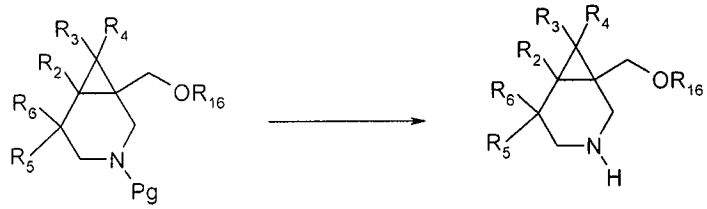
Los compuestos de fórmula (Ia), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_7 = un grupo X (en el que n = 1), pueden obtenerse, de acuerdo con el Esquema 2, partiendo de compuestos de fórmula (II), en la que Pg es un grupo protector de N adecuado, típicamente Boc o bencilo, por desprotección del grupo N-Pg.

Por ejemplo, para la retirada de Boc, puede usarse TFA en DCM a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Por ejemplo, para la retirada de N-bencilo, puede usarse H_2 y Pd/C o cloroformiato

de alfa-cloroetilo a la temperatura de reflujo en DCE y después en MeOH.

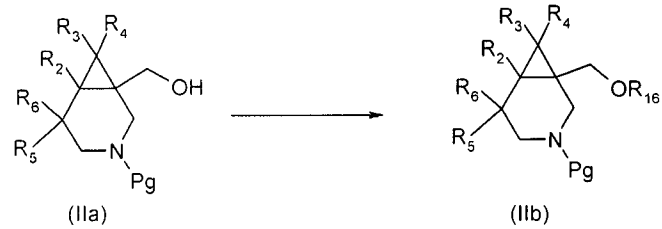
Esquema 2



(II) (Ia)

Los compuestos de fórmula (IIb), es decir, compuestos de fórmula (II) en la que R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6} y donde Pg es un grupo protector de N adecuado, típicamente Boc o bencilo, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (IIa), en la que R_{16} = H, de acuerdo con el Esquema 3, siguiendo procedimientos de alquilación convencionales, por ejemplo, usando un agente de alquilación $R_{16}Y$ (R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, Y = halógeno), tal como CH_3I, en presencia de una base fuerte, tal como NaH, en un disolvente aprótico, por ejemplo, DMF, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

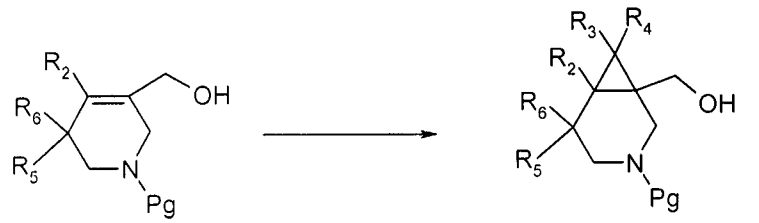
Esquema 3



(IIa) (IIb)

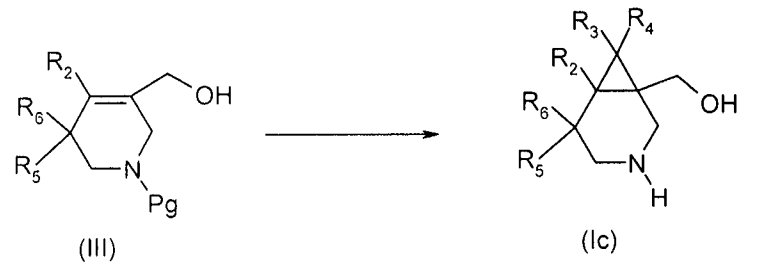
Los compuestos de fórmula (IIa_1), es decir, compuestos de fórmula (IIa) en la que R_3 = R_4 = H, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (III), en la que Pg es un grupo protector de N adecuado, típicamente Boc o bencilo, de acuerdo con el Esquema 4, por el procedimiento de ciclopropanación de Simmons-Smith convencional (usando $ZnEt_2$, CH_2I_2 en DCM).

Esquema 4



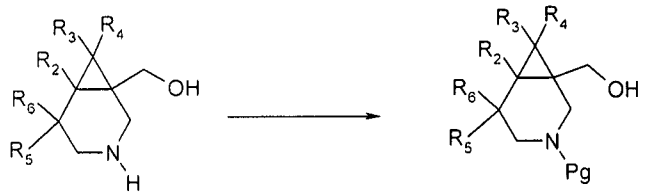
Los compuestos de fórmula (Ic), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_1= R_3 = R_4 = R_{16} = H, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (III) en la que Pg es un grupo protector de N adecuado, típicamente Boc, de acuerdo con el Esquema 5, por el procedimiento de ciclopropanación de Simmons–Smith (usando $ZnEt_2$, CH_2I_2 en DCM) modificado por la adición de una amina tal como 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilpiridina.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula (IIa_1), es decir, compuestos de fórmula (IIa), en la que R_3 = R_4 = H y en la que Pg es un grupo protector de N adecuado, típicamente Boc, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (Ic), de acuerdo con el Esquema 6, siguiendo los procedimientos convencionales, por ejemplo usando anhídrido de Boc y TEA en DCM a una temperatura comprendida entre 0ºC y la temperatura ambiente.

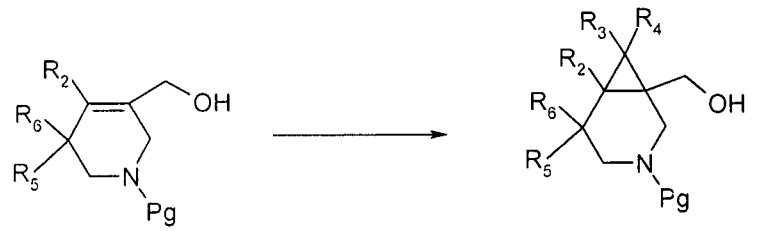
Esquema 6



(Ic) (IIa)

Los compuestos de fórmula (IIa_2), es decir, compuestos de fórmula (IIa) en la que R_3 = R_4 = F, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (III), de acuerdo con el Esquema 7 usando dibromodifluorometano siguiendo el método informado en el Journal of Fluorine Chemistry (2003), 119(1), 75-80.

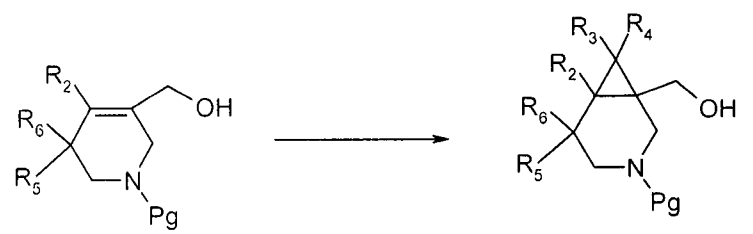
Esquema 7



(III) (IIa")

Los compuestos de fórmula (IIa_3), es decir, compuestos de fórmula (IIa) en la que R_3 = R_4 = CH_3 pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (III), de acuerdo con el Esquema 8 de forma análoga al método informado en Synlett (2002), (1), 176-178, un procedimiento de ciclopropanación de Simmons–Smith modificado en el que se usa 2,2-diyodopropano.

Esquema 8

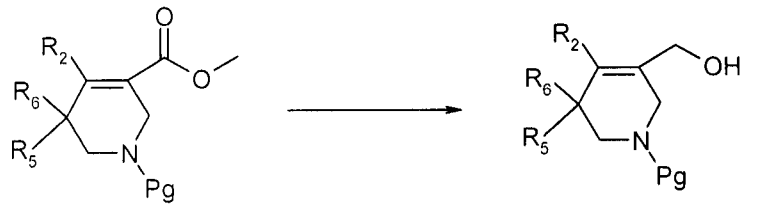


(III) (IIa''')

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (IV), en la que Pg es un grupo protector de N adecuado, típicamente Boc,

de acuerdo con el Esquema 9, usando agentes reductores apropiados, tales como, por ejemplo, $LiAlH_4$, en un disolvente aprótico, por ejemplo, éter dietílico o THF, a una temperatura comprendida entre -40 y -10°C.

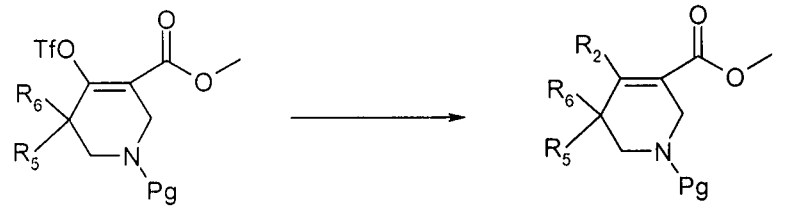
Esquema 9



(IV) (III)

Los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (V), de acuerdo con el Esquema 10, siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki convencional usando los ácidos arilborónicos o ésteres de boronato adecuados, $Pd(PPh_3)_4$ y una base, por ejemplo, Na_2CO_3 en una mezcla de disolventes, por ejemplo, tolueno, etanol y agua a 80°C.

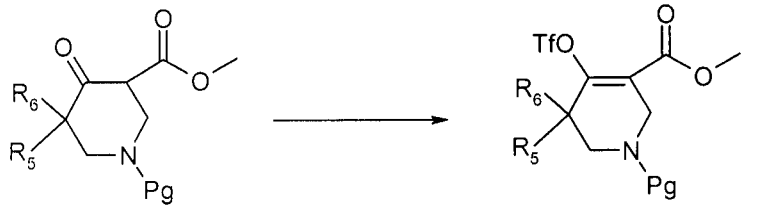
Esquema 10



(V) (IV)

Los compuestos de fórmula (V), en la que –OTf representa un grupo triflato, pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 11, partiendo de compuestos de fórmula (VI), en la que Pg es un grupo protector de N adecuado, típicamente Boc, por reacción con una base (por ejemplo, hidruro sódico), y después con un agente de triflación, tal como N-feniltrifluorometanosulfonimida, en un disolvente aprótico (por ejemplo, DMF), a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

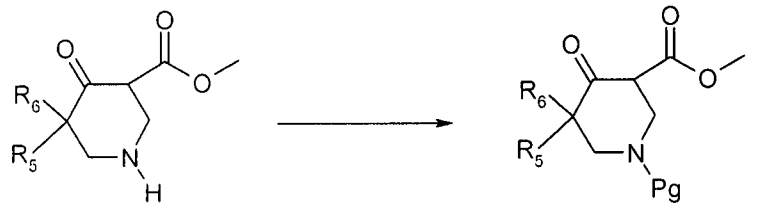
Esquema 11



(VI) (V)

El compuesto de fórmula (VIa), en la que $R_5 = R_6 = H$, y Pg es un grupo protector adecuado, tal como Boc, puede obtenerse, de acuerdo con el Esquema 12, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VII) disponible en el mercado, donde $R_5 = R_6 = H$, con anhídrido de Boc y TEA en DCM, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

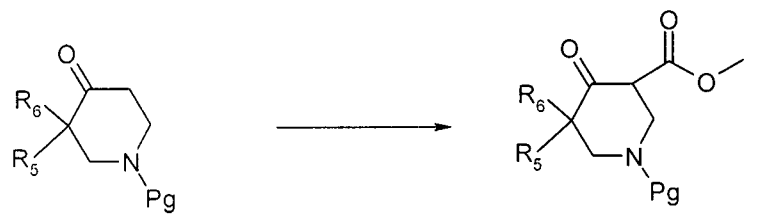
Esquema 12



(VII) (VIa)

Los compuestos de fórmula (VIb), en la que $R_5 = R_6 = CH_3$ y Pg es un grupo protector adecuado, pueden obtenerse, de acuerdo con el Esquema 13, por acilación del compuesto (VIII), en el que $R_5 = R_6 = CH_3$ y Pg es un grupo protector adecuado, de forma análoga al método informado en *J.Org.Chem.*, 1995, 60, 5825.

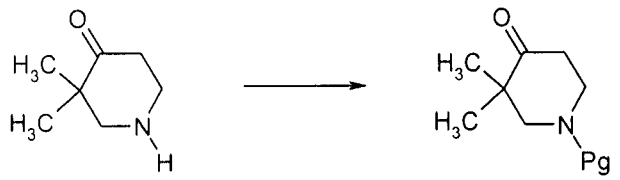
Esquema 13



(VIII) (VIb)

Los compuestos de fórmula (VIII), en la que $R_6 = R_5 = CH_3$ y Pg es un grupo protector adecuado, tal como Boc, pueden prepararse partiendo del compuesto (IX), en el que $R_6 = R_5 = CH_3$, de acuerdo con el Esquema 14, como se ha informado en el documento WO 2002085886.

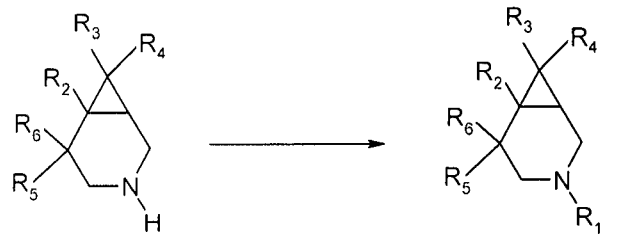
Esquema 14



(IX) (VIII)

Los compuestos de fórmula (Id), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_1 = alquilo C_{1-4}, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (Ie), de acuerdo con el Esquema 15, con procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Esquema 1.

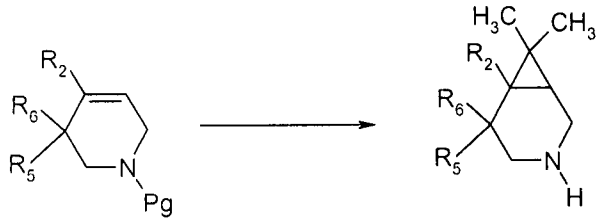
Esquema 15



(Ie) (Id)

Los compuestos de fórmula (Ie_1), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que $R_6 = R_5$ = H o CH_3 y $R_3 = R_4 = CH_3$ pueden obtenerse, de acuerdo con el Esquema 16, partiendo de compuestos de fórmula (X), de forma análoga al método informado en Synlett (2002), (1), 176-178, un procedimiento de ciclopropanación de Simmons–Smith modificado en el que se usa 2,2-diyodopropano, seguido de desprotección de N-Pg convencional.

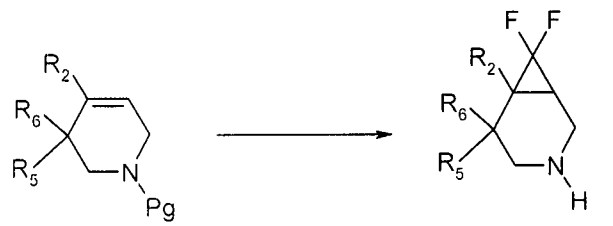
Esquema 16



(X) (Ie')

Los compuestos de fórmula (Ie_2), en la que $R_6 = R_5 = H$ o $-CH_3$ y $R_3 = R_4 = F$, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (X), de acuerdo con el Esquema 17, usando dibromodifluorometano, como se describe en el Journal of Fluorine Chemistry (2003), 119(1), 75-80, seguido de desprotección de N-Boc convencional.

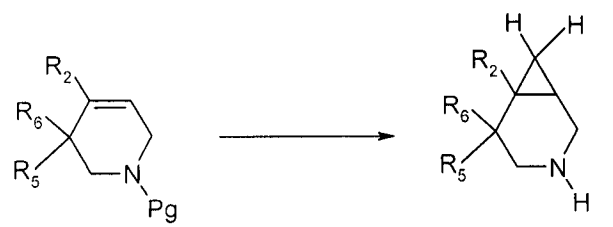
Esquema 17



(X) (Ie'')

Los compuestos de fórmula (Ie_3), es decir, compuestos de fórmula (I), en la que $R_6 = R_5 = H$ o $-CH_3$ y $R_3 = R_4 = H$, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (X), de acuerdo con el Esquema 18, por el procedimiento de ciclopropanación de Simmons–Smith convencional, seguido de desprotección de N-Pg convencional.

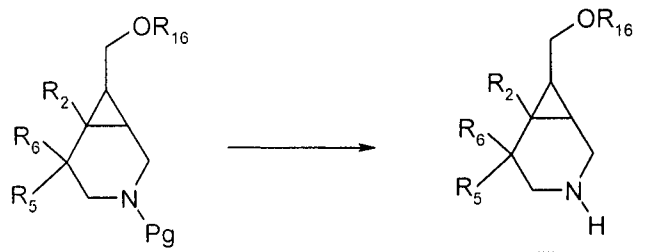
Esquema 18



(X) (Ie''')

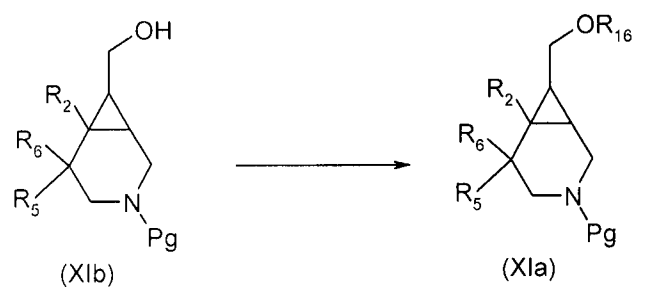
Los compuestos de fórmula (Ie_4), es decir, compuestos de fórmula (I), en la que R_6 = R_5 = H o $-CH_3$ y R_{16} = H, alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (XI), en la que R_6 = R_5 = H o $-CH_3$ y R_{16} = H, alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6} y Pg es un grupo protector adecuado, de acuerdo con el Esquema 19, después de la desprotección de N-Pg convencional.

Esquema 19



Los compuestos de fórmula (XIa), es decir, compuestos de fórmula (XI), en la que R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (XIb), como se define a continuación, de acuerdo con el Esquema 20, por procedimientos de alquilación convencionales, por ejemplo, usando un agente de alquilación $R_{16}Y$ (R_{16} = alquilo C_{1-4}, Y = halógeno), tal como CH_3I, en presencia de una base fuerte, tal como NaH, en un disolvente aprótico, por ejemplo, DMF, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

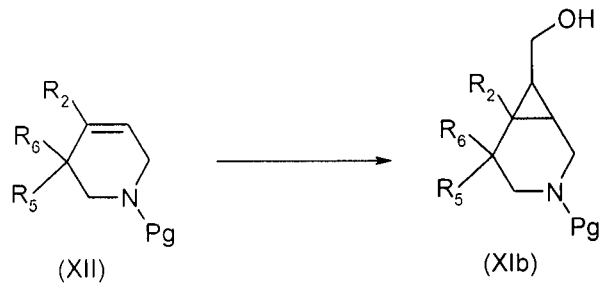
Esquema 20



Los compuestos de fórmula (XIb), es decir, compuestos de fórmula (XI), en la que R_{16} = H, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (XII), en la que R_6

= R_5 = H o CH_3 y Pg es un grupo protector adecuado, de acuerdo con el Esquema 21, de forma análoga al método informado en Synlett (2002), (1), 176-178, usando diazoacetato de etilo y acetato de rodio, en un disolvente aprótico (por ejemplo, DCE, DCM o MeCN), a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 80°C, seguido de reducción del éster con un agente reductor apropiado, tal como $LiAlH_4$ o BH_3 THF, a una temperatura comprendida entre -20°C y 70°C.

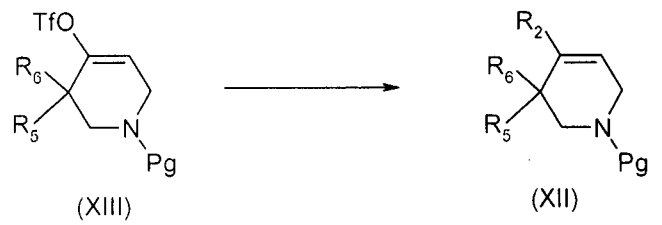
Esquema 21



(XII) (XIb)

Los compuestos de fórmula (XII), en la que R_6 = R_5 = H o CH_3 y Pg es un grupo protector adecuado, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (XIII), de acuerdo con el Esquema 22, siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki citado anteriormente, usando los ácidos o ésteres arilborónicos adecuados.

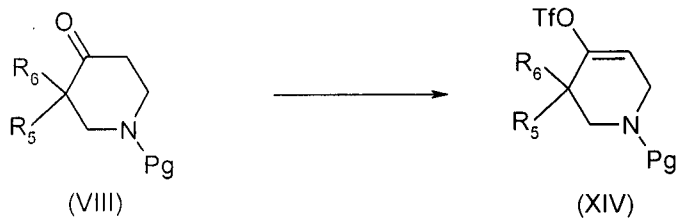
Esquema 22



(XIII) (XII)

Los compuestos de fórmula (XIII), en la que R_6 = R_5 = H o CH_3, –OTf representa un grupo triflato y Pg es un grupo protector adecuado, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (VIII), en la que R_6 = R_5 = H o CH_3 y Pg es un grupo protector adecuado, de acuerdo con el Esquema 23, por reacción con una base (por ejemplo, hidruro sódico) y después con un agente de triflación, tal como N-feniltrifluorometanosulfonimida, en un disolvente aprótico (por ejemplo, DMF), a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Esquema 23

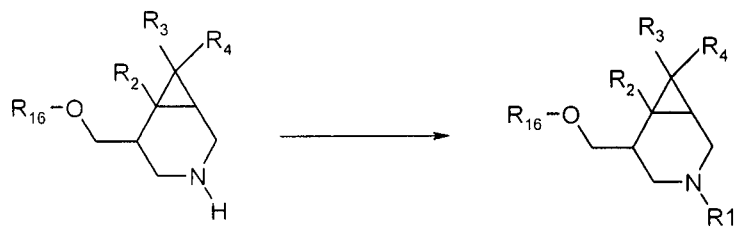


(VIII) (XIV)

Los compuestos de fórmula (If), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_1 = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, R_5 = H, R_6 = un grupo X (en el que n = 1, R_{16} = alquilo C_{1-4}) y R_7 = H, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (Ig), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_1 = H, R_5 = H, R_6 = un grupo X (en el que n = 1, R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}) y R_7 = H, de acuerdo con el Esquema 24, por procedimientos de alquilación convencionales, por ejemplo, usando un agente de alquilación R_1Y (R_1 = alquilo C_{1-4}, Y = halógeno), tal como CH_3I, una trialquilamina, tal como TEA, en DCM, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (If) pueden obtenerse por aminación reductora usando un aldehído adecuado RCHO (R = alquilo C_{1-3}) y un agente reductor tal como $NaCNBH_3$, en un disolvente aprótico o prótico, por ejemplo, tolueno, THF o MeOH, a una temperatura comprendida entre 80°C y la temperatura ambiente.

Esquema 24

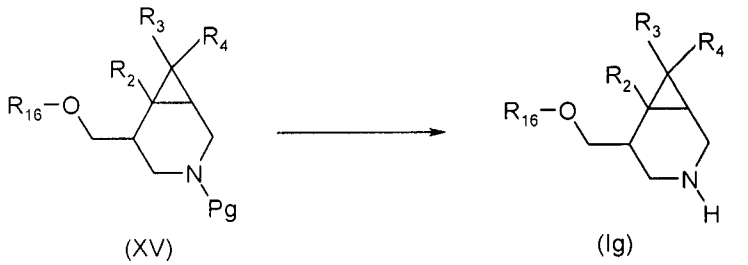


(Ig) (If)

Los compuestos de fórmula (Ig), en la que R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (XV), por procedimientos de desprotección de N-Pg convencionales de acuerdo con el

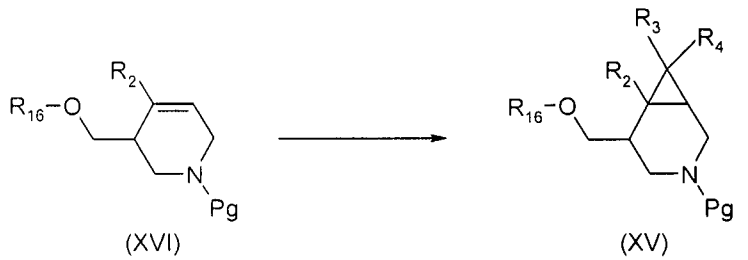
Esquema 25.

Esquema 25



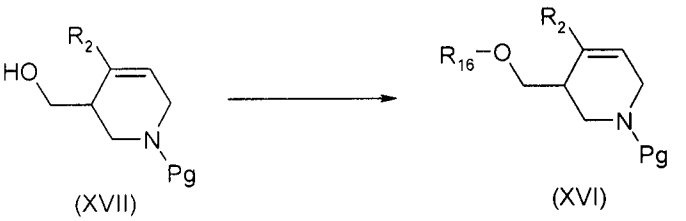
Los compuestos de fórmula (XV), en la que R_3 = R_4 = H, F o $-CH_3$, R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, pueden obtenerse, de acuerdo con el Esquema 26, partiendo de compuestos de fórmula (XVI), en la que R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, por el método descrito respectivamente en los Esquemas 5, 6 y 7.

Esquema 26



Los compuestos de fórmula (XVI), en la que R_{16} = alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-6}, pueden obtenerse, de acuerdo con Esquema 27, partiendo de compuestos de fórmula (XVII), por el procedimiento de alquilación usando un agente de alquilación adecuado (por ejemplo, MeI) en presencia de una base fuerte (por ejemplo, NaH) en un disolvente aprótico tal como THF o DMF a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Esquema 27

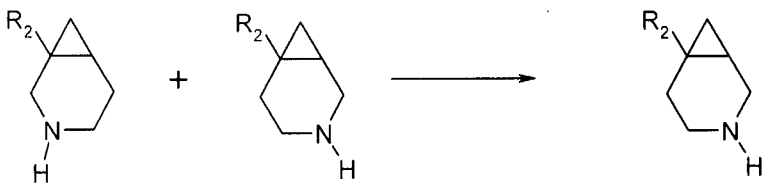


(XVII) (XVI)

Los compuestos de fórmula (XVII), en la que Pg es un grupo protector adecuado tal como $-CH_2$-Ph, pueden obtenerse por la reacción de Prins como se informa en *European J. of Org. Chemistry*, (15), 3336, 2004.

Los compuestos de fórmula (Ih), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_6 = R_6 = R_5 = R_4 = R_3 = R_1 = H, pueden aislarse por separación cromatográfica de los regioisómeros correspondientes de fórmula (XVIII), como se representa en el Esquema 28.

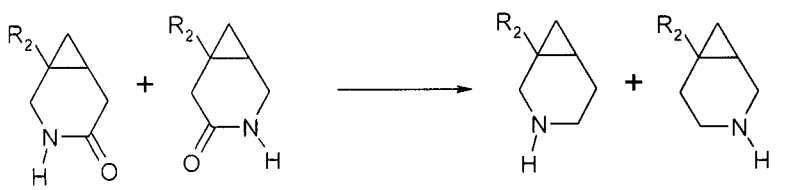
Esquema 28



(XVIII) (Ih) (Ih)

Los compuestos de fórmula (Ih), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_6 = R_5 = R_4 = R_3 = R_1 = H, y los compuestos de fórmula (XVIII) pueden obtenerse con precursores respectivos, es decir, compuestos de fórmula (XIX) y (XXX), por reducción por ejemplo con borano en THF a la temperatura de reflujo, de acuerdo con el Esquema 29.

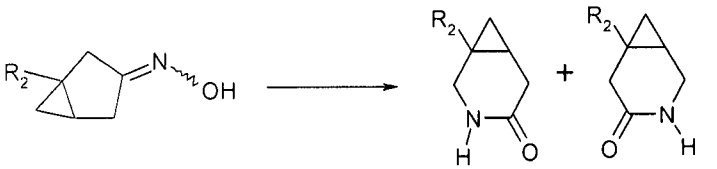
Esquema 29



(XIX) (XXX) (XVIII) (Ih)

Los compuestos de fórmula (XIX) y (XXX) pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (XXXI) por redisposición de Beckmann, por ejemplo, usando cloruro de tosilo en acetona de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, de acuerdo con el Esquema 30.

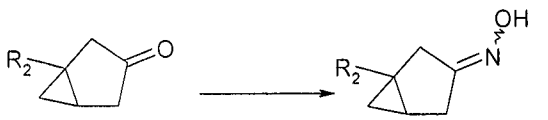
Esquema 30



(XXXI) (XIX) (XXX)

Los compuestos de fórmula (XXXI) pueden prepararse partiendo de compuestos de fórmula (XXXII), de acuerdo con el Esquema 31, usando por ejemplo hidroxilamina monohidrato en etanol a temperatura ambiente.

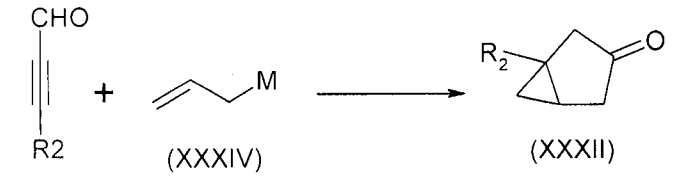
Esquema 31



(XXXII) (XXXI)

Los compuestos de fórmula (XXXII) pueden prepararse partiendo de compuestos de fórmula (XXXIII), de acuerdo con el Esquema 32, por redisposición del aldehído propargílico apropiado después de la reacción con el derivado alílico (XXXIV) en el que M puede ser $SiMe_2Cl$ o MgBr, como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 8654.

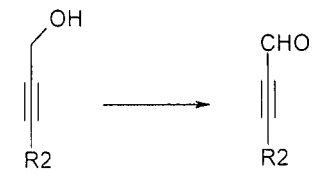
Esquema 32



(XXXIII) (XXXIV) (XXXII)

Los compuestos de fórmula (XXXIII) pueden prepararse por oxidación, por ejemplo, con peryodinano de Dess-Martin en DCM a temperatura ambiente a partir del alcohol apropiado (XXXV) de acuerdo con el Esquema 33.

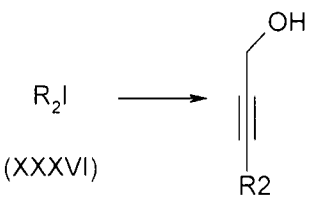
Esquema 33



(XXXV) (XXXIII)

Los compuestos de fórmula (XXXV) pueden prepararse a partir de alcohol propargílico y el yodoareno apropiado (XXXVI), de forma análoga al método descrito en JOC, 2005, 70, 4043 y de acuerdo con el Esquema 34.

Esquema 34

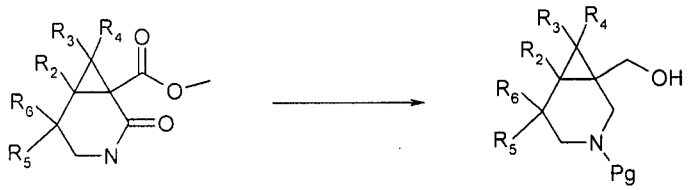


(XXXVI)

(XXXV)

Los compuestos de fórmula (IIa_1), es decir, compuestos de fórmula (IIa) en la que $R_3 = R_4 = H$, Pg es un grupo protector de N adecuado (típicamente Boc), pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (XXXVII) como se define a continuación, por reducción con borano en THF a la temperatura de reflujo, de acuerdo con el Esquema 35.

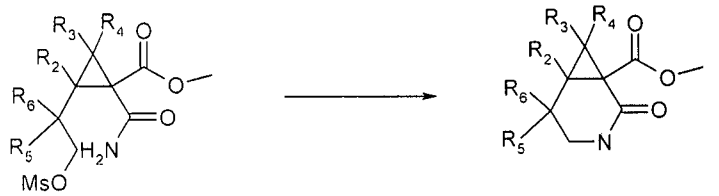
Esquema 35



(XXXVII) (IIa)

Los compuestos de fórmula (XXXVII), en la que $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, pueden obtenerse partiendo de compuestos (XXXVIII), en los que $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, por reacción con hidruro sódico en DMF, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiente, durante 1-3 h, de acuerdo con el Esquema 36.

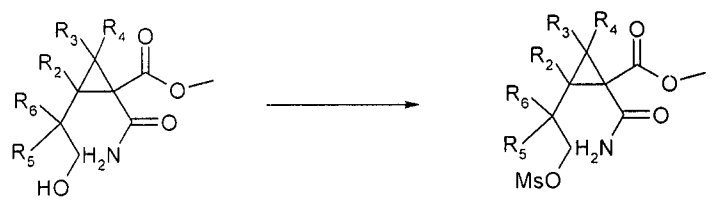
Esquema 36



(XXXVIII) (XXXVII)

Los compuestos de fórmula (XXXVIII), en la que $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, pueden obtenerse partiendo de compuestos (XXXIX) en los que R_2 es un grupo aromático o heteroaromático y $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, por reacción con cloruro de mesilo y TEA en DCM, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiente, de acuerdo con el Esquema 37.

Esquema 37

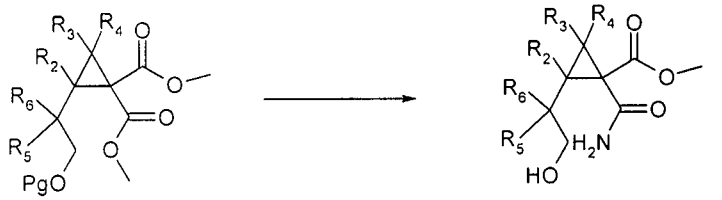


(XXXIX) (XXXVIII)

Los compuestos de fórmula (XXXIX), en la que $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$, pueden obtenerse partiendo de compuestos (XL) en los que $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ y Pg es

un grupo protector de sililo (por ejemplo: 1,1-dimetiletil)difenilsilano), por ejemplo por retirada de Pg convencional con TBAF en THF seguido de reacción con hidróxido de amonio en una mezcla de disolventes, tales como THF y metanol, a temperatura ambiente durante varias horas, de acuerdo con el Esquema 38.

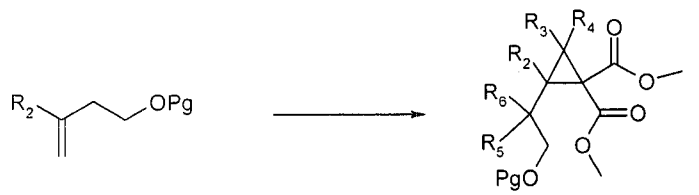
Esquema 38



(XL) (XXXIX)

Los compuestos de fórmula (XL), en la que $R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ y Pg es un grupo protector de sililo (por ejemplo: 1,1-dimetiletil)difenilsilano), pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos (XLI) con diazomalonato (preparado como se describe en *Synthetic Comunication*, 1987, 17, 1709-1716) y acetato de rodio (II), a 100°C, de forma análoga al método informado en el documento WO/2005/058884, de acuerdo con el Esquema 39.

Esquema 39

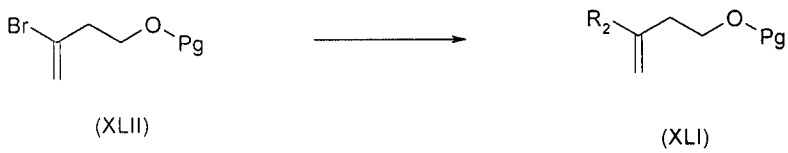


(XLI) (XL)

Los compuestos de fórmula (XLI), en la que Pg es un grupo protector de sililo (por ejemplo: 1,1-dimetiletil)difenilsilano), pueden obtenerse partiendo de compuestos (XLII), en los que Pg es como se ha definido anteriormente, por el procedimiento de acoplamiento de Suzuki usando los ácidos aril o heteroarilborónicos o ésteres de boronato apropiados, $Pd(PPh_3)_4$ y una base (por ejemplo, Na_2CO_3), en una mezcla de disolventes (por ejemplo, tolueno, etanol y agua) a 80°C, de acuerdo con el Esquema 40.

256

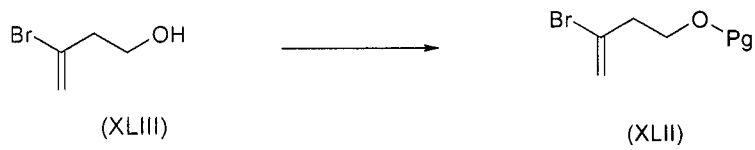
Esquema 40



(XLII) (XLI)

Cuando Pg corresponde al significado definido anteriormente en los Esquemas 39 y 40, el compuesto correspondiente de fórmula (XLII), [(3-bromo-3-buten-1-il)oxi](1,1-dimetiletil)difenilsilano, puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto correspondiente de fórmula (XLIII), 3-bromo-3-buten-1-ol, con cloro(1,1-dimetiletil)difenilsilano e imidazol en DCM, a temperatura ambiente, de acuerdo con el Esquema 41.

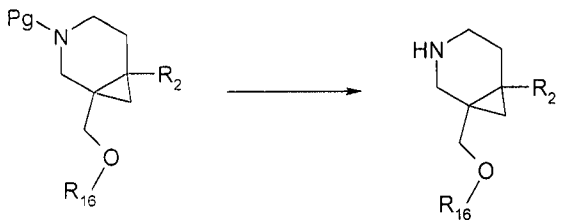
Esquema 41



(XLIII) (XLII)

Como alternativa, los compuestos de fórmula (Im), es decir, compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que R_1, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno y R_7 es un grupo X (en el que n = 1), pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XLIV) en la que Pg es un grupo protector de N, típicamente Boc, por desprotección del grupo N-Pg de acuerdo con el Esquema 42. Por ejemplo, cuando Pg es Boc, usando TFA en DCM a una temperatura comprendida entre 0ºC y la temperatura ambiente.

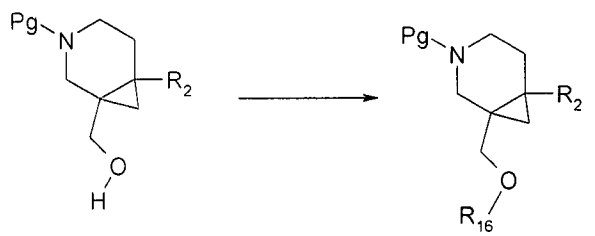
Esquema 42



(XLIV) (Im)

Los compuestos de fórmula (XLIV) como se ha definido anteriormente pueden obtenerse partiendo de compuestos de fórmula (XLV), en la que R_{16} = H, siguiendo procedimientos de alquilación convencionales de acuerdo con el Esquema 43, por ejemplo usando un agente de alquilación $R_{16}Y$ tal como MeI en presencia de una base fuerte, tal como NaH, en un disolvente aprótico, por ejemplo, DMF o THF, a una temperatura comprendida entre 0ºC y la temperatura ambiente.

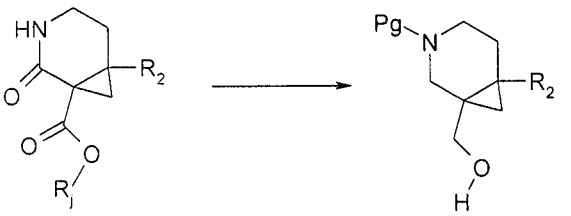
Esquema 43



(XLV) (XLIV)

Los compuestos de fórmula (XLV) como se ha definido anteriormente pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XLVI) en la que R_j es un grupo alquilo, de acuerdo con el Esquema 44, por reducción simultánea de los grupos amida y éster con BH_3 o $LiAlH_4$ en un disolvente aprótico, principalmente THF, a la temperatura de reflujo y posteriormente protección de nitrógeno "in situ" con un grupo Pg, típicamente Boc, por ejemplo usando anhídrido de Boc en condiciones básicas a temperatura ambiente.

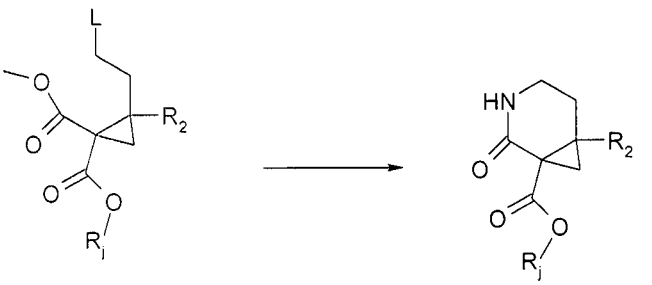
Esquema 44



(XLVI) (XLV)

Los compuestos de fórmula (XLVI) pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 45 a partir de compuestos de fórmula (XLVII) en la que R_j es como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente adecuado, por desplazamiento nucleófilo del grupo saliente (L), por ejemplo, mesilato, con NH_3 en MeOH a presión en un aparato de hidrogenación (por ejemplo, Parr), seguido en las mismas condiciones por ciclación intramolecular de la amina intermedia para dar la amida.

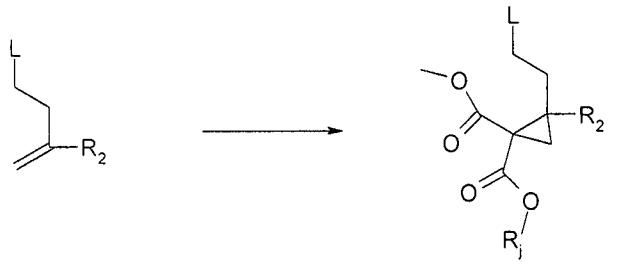
Esquema 45



(XLVII) (XLVI)

Los compuestos de fórmula (XLVII) como se ha definido anteriormente, pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 46 a partir de compuestos de fórmula (XLVIII), en la que L es como se ha definido anteriormente, por ciclopropanación mediada por carbeno con diazopropandioato de dimetilo y un catalizador de rodio, por ejemplo $Rh_2(OAc)_2$, en un disolvente clorado, por ejemplo, clorobenceno o DCE, a una temperatura comprendida entre 40°C y 80°C. Si se usa un catalizador de rodio asimétrico, la reacción puede ser estereoespecífica.

Esquema 46



(XLVIII) (XLVII)

Los compuestos de fórmula (XLVIII), como se ha definido anteriormente, pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 47 a partir de compuestos de fórmula (XLIX) por funcionalización adecuada del oxígeno para obtener un grupo saliente tal como mesilato o tosilato, por ejemplo, usando cloruro de metanosulfonilo o cloruro de tosilo en DCM en condiciones básicas a 0°C o a la temperatura ambiente.

Esquema 47

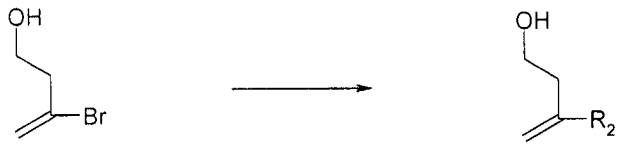


(XLIX) (XLVIII)

Los compuestos de fórmula (XLIX) pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 48 a partir de compuestos de fórmula (L) siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Suzuki convencional usando ácidos borónicos adecuados, $Pd(PPh_3)_4$ y una base, por ejemplo, Na_2CO_3 en una mezcla de disolventes, por ejemplo, tolueno, etanol y agua a 80°C.

960

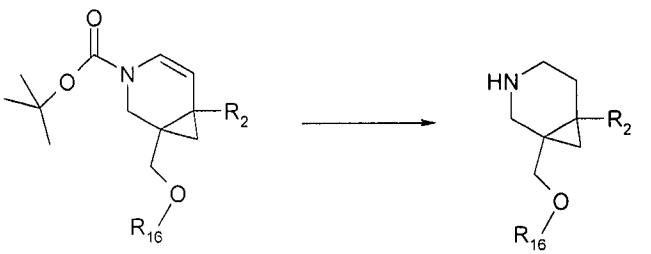
Esquema 48



(L) (XLIX)

Como alternativa, los compuestos de fórmula (Im), es decir, compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que R_1, R_3, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno y R_7 es un grupo X (en el que n = 1), pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (LXIV), en la que los grupos R_2 y R_{16} son como se han definido para la fórmula (I), por desprotección del grupo protector de t-butoxicarbonilo y reducción simultánea del doble enlace de acuerdo con el Esquema 49. Por ejemplo, las condiciones de reacción pueden comprender tratamiento con ácido trifluoroacético y trietilsilano en tolueno a temperatura ambiente. Pueden usarse agentes reductores alternativos, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico. También pueden usarse disolventes alternativos, por ejemplo diclorometano, trifluorotolueno o clorobenceno.

Esquema 49

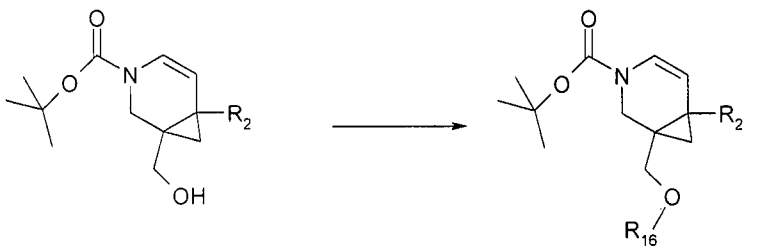


(LXIV) (Im)

Los compuestos de fórmula (LXIV), como se ha definido anteriormente, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (LI), en la que el grupo R_2 es como se ha definido para la fórmula (I), por alquilación del grupo hidroxilo con un agente de alquilación $R_{16}Y$ [donde Y es un grupo saliente, un halógeno o un grupo $-OSO_2R$

(R= grupo arilo o alquilo)] de acuerdo con el Esquema 50. Por ejemplo, las condiciones de reacción pueden comprender tratamiento con hidróxido potásico en DMSO a temperatura ambiente del compuesto de fórmula (LI) y posterior adición de $R_{16}Y$. Pueden usarse bases alternativas, por ejemplo hidróxido sódico, t-butóxido potásico, hidróxido de cesio o hidróxido de litio. También pueden usarse disolventes alternativos, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano.

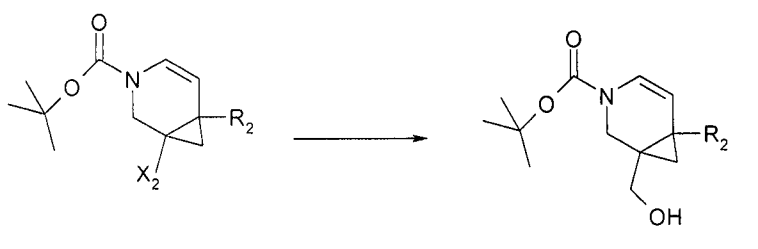
Esquema 50



(LI) (LXIV)

Los compuestos de fórmula (LI), como se ha definido anteriormente, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (LII), en la que los grupos R_2 y X_2 son como se han definido para la fórmula (I), por reducción del resto éster del grupo X_2 de acuerdo con el Esquema 51. Por ejemplo, las condiciones de reacción pueden comprender tratamiento con borohidruro de litio y EtOH en THF a temperatura ambiente. Pueden usarse otros agentes reductores alternativos, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio.

Esquema 51

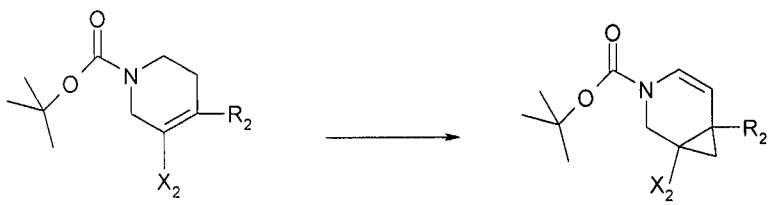


(LII) (LI)

Los compuestos de fórmula (LII), como se ha definido anteriormente, pueden

obtenerse a partir de compuestos de fórmula (LIII), en la que los grupos R_2 y X_2 son como se han definido para la fórmula (I), por reacción con una base apropiada en presencia del agente de alquilación apropiado de acuerdo con el Esquema 52. Por ejemplo, las condiciones de reacción pueden comprender tratamiento con t-butóxido de litio y CH_2ICl en N-metilpirrolidona a una baja temperatura (por ejemplo, de -20 a +10°C). Pueden usarse agentes de alquilación alternativos, por ejemplo CH_2I_2. Pueden usarse disolventes alternativos, por ejemplo DMF o THF. Pueden usarse bases alternativas, por ejemplo LDA o NaH.

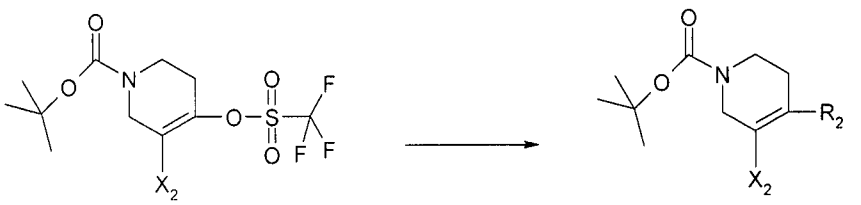
Esquema 52



(LIII) (LII)

Los compuestos de fórmula (LIII), como se ha definido anteriormente, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (LIV), en la que el grupo X_2 es como se ha definido para la fórmula (I), por una reacción de acoplamiento con un ácido borónico apropiado $R_2B(OH)_2$, donde R_2 es como se ha definido para los compuestos de fórmula (I), de acuerdo con el Esquema 53. Por ejemplo, las condiciones de reacción pueden comprender tratamiento con $R_2B(OH)_2$ como se ha definido anteriormente, en presencia de $Pd(OAc)_2$, PPh_3 y diisopropiletilamina, tolueno y agua a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C. Pueden usarse catalizadores alternativos, por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$ o $PdCl_2(dppf)$.

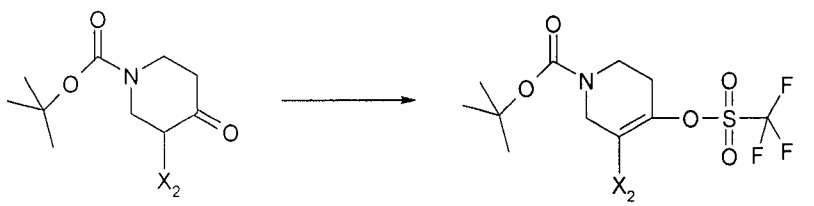
Esquema 53



(LIV) (LIII)

Los compuestos de fórmula (LIV), como se ha definido anteriormente, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (LV), en la que el grupo X_2 es como se ha definido para la fórmula (I), por formación del derivado de triflato de acuerdo con el Esquema 54. Por ejemplo, las condiciones de reacción pueden comprender tratamiento con anhídrido tríflico, en presencia de diisopropiletilamina y en tolueno a una temperatura que varía de 0ºC a la temperatura ambiente.

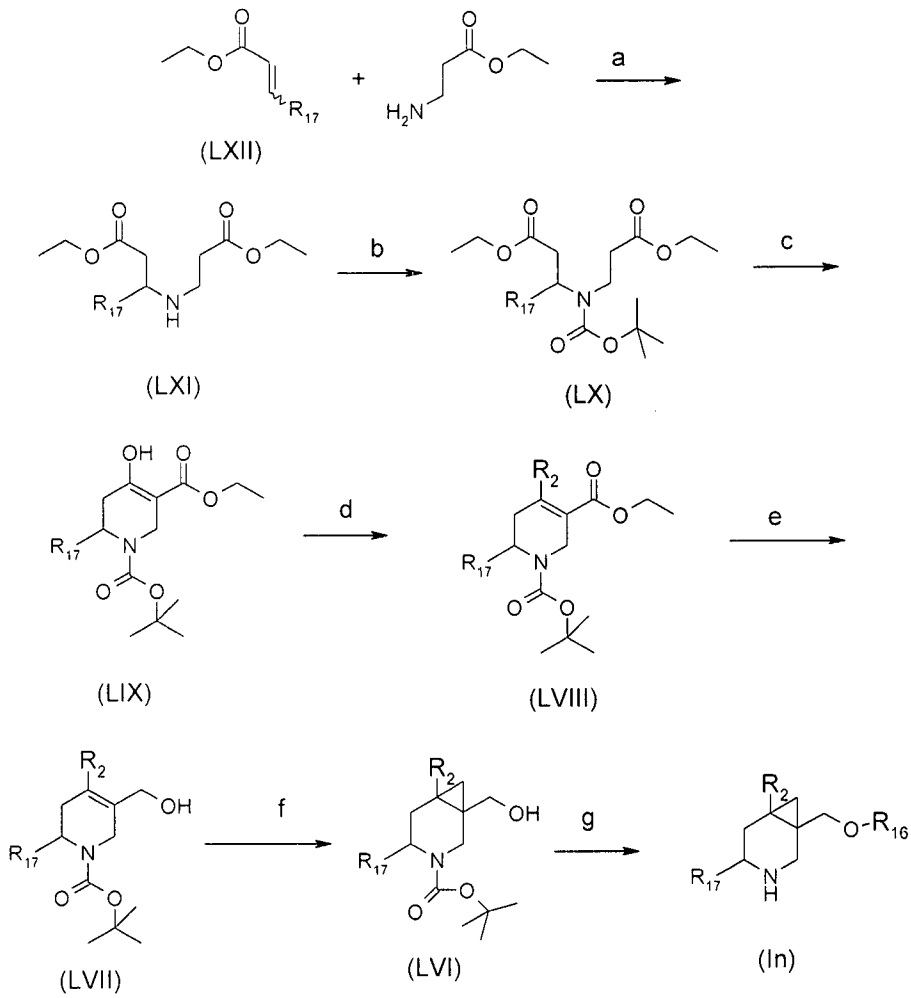
Esquema 54



(LV) (LIV)

Los compuestos de fórmula (In), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_1, R_5, R_6, R_3 y R_4 son hidrógeno y R_7 es un grupo X en el que n es 1, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 55, por los procedimientos que se describen a continuación, partiendo del compuesto de fórmula (LXII):

Esquema 55

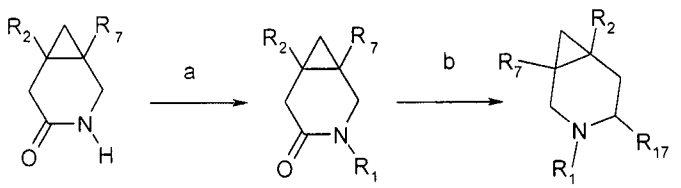


Ejemplo de Condiciones de reacción: a = EtOH, 8 h, TA; b = BOC_2O; K_2CO_3, de 0ºC a TA durante 48 h; c = EtONa, Tolueno, de 0ºC a TA, durante una noche; d = 1) NaH y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida, DMF, 1 h; 2) tolueno/EtOH; $R_2B(OH)_2$, K_2CO_3, $Pd(Ph_3P)_4$, 80ºC, 1 h. ; e = $LiAlH_4$,THF de -20ºC a TA, 2 h; f = Et_2Zn, CH_2I_2 DCM, TA, durante una noche.; g = NaH, $R_{16}I$, DMF, 0ºC a TA.

Los compuestos de fórmula (Io), es decir, compuestos de fórmula (I) en la que R_1, R_5, R_6, R_3 y R_4 son hidrógeno y R_1 es un grupo alquilo, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 56, partiendo de compuestos de fórmula (XXX) por los

procedimientos que se describen a continuación:

Esquema 56



(XXX) (LXIII) (Io)

Ejemplo de Condiciones de reacción: a = R_1Y, NaH, DMF; b = $R_{17}MgBr$, THF, $NaCNBH_3$.

Cuando se necesita un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de fórmula (I)' o sales del mismo, puede obtenerse, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica o diastereoisomérica correspondiente usando métodos convencionales.

Por lo tanto, por ejemplo, pueden obtenerse enantiómeros o diastereoisómeros específicos de los compuestos a partir de la correspondiente mezcla enantiomérica o diastereoisomérica usando métodos cromatográficos quirales tales como, por ejemplo, HPLC quiral (en relación con el procedimiento de referencia véase, por ejemplo, la separación de E2a y E3a, de E5a y E6a, de E9a y E10a, de E19a y E20a, de E26a y E27a).

Como alternativa, pueden obtenerse enantiómeros o diastereoisómeros específicos de los compuestos a partir de la mezcla enantiomérica o diastereoisomérica correspondiente usando métodos de cristalización quiral tales como precipitación con ácidos quirales (en relación con el procedimiento de referencia véase, por ejemplo, E34 y E35).

Además, un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto de la invención puede sintetizarse a partir del intermedio ópticamente activo apropiado usando cualquiera de los procesos generales descritos en este documento.

Como alternativa, un enantiómero o diastereoisómero específico de un compuesto

la invención puede sintetizarse a partir del intermedio estereoquímicamente enriquecido apropiado usando cualquiera de los procesos generales descritos en este documento y combinándolo con cualquiera de los métodos de resolución convencionales descritos anteriormente.

Los intermedios ópticamente activos o los intermedios estereoquímicamente enriquecidos pueden generarse por resolución de una mezcla enantiomérica o diastereomérica correspondiente usando métodos convencionales (en relación con el procedimiento véase, por ejemplo, P60), o por la realización de reacciones estereoselectivas (en relación con el procedimiento de referencia véase, por ejemplo, P67) o por una combinación de diferentes técnicas de resolución.

También pueden obtenerse enantiómeros o diastereoisómeros específicos de los compuestos combinando métodos convencionales descritos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades sensibles a la actividad inhibidora de la recaptación de neurotransmisores de monoamina de los compuestos. Esta actividad de los compuestos de la invención puede hacer que sean útiles en el tratamiento del Parkinsonismo, depresión, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de ansiedad, deterioro cognitivo, disfunciones sexuales, trastornos de espectro obsesivo-compulsivo, enfermedad de Gilles de la Tourette y demencia senil, así como otros trastornos sensibles a la actividad inhibidora de la recaptación de neurotransmisores de monoamina de los compuestos.

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

El término "depresión" incluye:

- depresión y trastornos del estado de ánimo que incluyen el episodio depresivo principal, episodio maníaco, episodio mixto y el episodio hipomaníaco; trastornos depresivos, que incluyen trastorno depresivo principal, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo los trastornos del estado de ánimo debidos a una afección generalizada (293.83) que comprende los subtipos con manifestaciones depresivas, con episodios de tipo depresivo principal, con manifestaciones maníacas y con manifestaciones mixtas), trastorno del estado de ánimo inducido por fármacos (incluyendo los subtipos con manifestaciones depresivas, con manifestaciones maníacas y con manifestaciones mixtas) y trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296.90):
trastornos bipolares, que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos recurrentes principales con episodios hipomaníacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80);

El término "trastornos de ansiedad" incluye:

trastornos de ansiedad, incluyendo ataque de pánico; trastorno de pánico, que incluye trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, antes fobia simple), que incluyen los subtipos de tipo animal, de tipo ambiental, de tipo sangre-inyección-daño, de tipo situacional y de otros tipos), fobia social (trastorno de ansiedad social, 300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizado (300.02), trastorno de ansiedad debido a un trastorno médico general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastornos de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00):

El término "trastornos relacionados con sustancias" incluye:

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los trastornos por uso de sustancias tales como la dependencia de sustancias, ansia de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como la intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia al alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o similares a anfetaminas) tales como la dependencia de las anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado de otra manera relacionado con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína, tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado de otra manera relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con el cannabis, tales como la dependencia del 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 el cannabis no especificado de otra manera (292,9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como la dependencia de la

cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304,50), abuso de alucinógenos (305,30), intoxicación con alucinógenos (292,89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292,89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado emocional inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292,9); trastornos relacionados con inhaladores tal como la dependencia de inhaladores (304,60), adicción a inhaladores (305,90), intoxicación con inhaladores (292,89), delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado de ánimo inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastorno relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292,9); trastornos relacionados con la nicotina tal como la dependencia de la nicotina (305,1), abstinencia de nicotina (292,0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292,9); trastornos relacionados con opioides, tales como la dependencia de opioides (304.00), abuso de opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado emocional inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o similares a la fenciclidina), tales como dependencia de la fenciclidina (o similares a la fenciclidina) (304.60), abuso de la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado emocional 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 tal como la dependencia de sedantes, hipnóticos

o ansiolíticos (304.10), adicción a sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo 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 polifármacos tal como la dependencia de polifármacos (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidos), tales como los esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y óxido nitroso:

El término "trastorno del sueño" incluye:

Trastornos del sueño incluyendo los trastornos primarios del sueño como por ejemplo los disomnios tales como el insomnio primario (307,42), hipersomnio primario (307,44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780,59), trastorno del ritmo circadiano del sueño (307,45) y disomnio no especificado de otra manera (307,47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terrores nocturnos (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificadas de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, tales como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a una afección generalizada; y trastorno del sueño inducido por sustancias incluyendo los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnio, de tipo parasomnio y de tipo mixto;

El término "trastorno de la alimentación" incuye:

Trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos de tipo restrictivo y de tipo comer en exceso/vomitar; bulimia nerviosa (307.51) incluyendo los subtipos de tipo con vómito y de tipo sin vómito; obesidad; trastorno de la alimentación compulsiva; trastorno de atracones; y trastorno de la alimentación no especificado de otra manera (307,50).

El término "trastorno de déficit de atención/hiperactividad" incluye:

Trastorno de falta de atención/hiperactividad incluyendo los subtipos del trastorno de tipo combinado de falta de atención/hiperactividad (314,01), el trastorno de falta de atención/hiperactividad predominantemente de tipo de falta de atención (314,00), el trastorno de falta de atención/hiperactividad de tipo impulso hiperactivo (314,01) y trastorno de falta de atención/hiperactividad no especificado de otra manera (314,9); trastorno hipercinético; trastornos del comportamiento destructivo tales como el trastorno de la conducta que incluye los subtipos del tipo de comienzo en la infancia (321.81), del tipo de comienzo en la adolescencia (312.82) y al comienzo no especificado (312.89), trastorno provocativo con resistencia (313.81) y trastorno del comportamiento destructivo no especificado de otra manera; y trastornos de tics, tales como el trastorno de Tourette (307.23);

El término "deterioro cognitivo" incluye:

Deterioro cognitivo incluyendo pérdida cognitiva en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psicóticos y afecciones psicóticas asociadas con el deterioro cognitivo, por ejemplo enfermedad de Alzheimer;

El término "disfunciones sexuales" incluye:

Disfunciones sexuales incluyendo los trastornos del deseo sexual tales como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71) y el trastorno de la aversión sexual (302.79); trastorno de la excitación sexual tales como el trastorno de la excitación sexual femenina (302.72) y el trastorno eréctil masculino (302.72); trastornos del orgasmo tales como el trastorno del orgasmo femenino (302.73), trastorno del

orgasmo masculino (302.74) y la eyaculación precoz (302.75); trastorno del dolor sexual tales como la dispareunia (302.76) y el vaginismo (306.51); la disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); parafilias, tales como el exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotadorismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo travéstico (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilias no especificadas de otra manera (302.9); trastornos de identidad sexual tales como el trastorno de identidad sexual en los niños (302.6) y el trastorno de identidad sexual en los adolescentes o en los adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302.9);

El término "trastorno de espectro obsesivo-compulsivo" incluye:

trastorno de espectro obsesivo-compulsivo incluyendo trastornos obsesivo-compulsivos (300.3), trastornos somatoformes incluyendo trastorno dismórfico corporal (300.7) e hipercondriasis (300.7), bulimia nerviosa (307.51), anorexia nerviosa (307.1), trastornos de la alimentación no clasificados de en otras partes (307.50) tales como comer en exceso, trastornos del control de impulsos no clasificados en otras partes (incluyendo trastorno explosivo intermitente (312.34), compra compulsiva, automutilación repetitiva, onicofagia, excoriación psicogénica, cleptomanía (312.32), juego patológico (312.31), tricotilomanía (312.39) y adicción a internet), parafilia (302.70) y adicciones sexuales no parafílicas, corea de Sydeham, tortícolis, trastornos autistas (299.0), acumulación compulsiva y trastornos del movimiento, incluyendo síndrome de Tourette (307.23).

Todas las diversas formas y subformas de los trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención.

En una realización, los compuestos de la invención pueden ser útiles como analgésicos. Por ejemplo, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio crónico (por ejemplo, dolor asociado con la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil); dolor musculoesquelético; lumbalgia y dolor cervical; esguinces y distensiones musculares; el dolor neuropático; dolor mantenido simpáticamente; miositis; dolor asociado a cáncer y fibromialgia; dolor asociado a migraña; dolor asociado a gripe u otras infecciones

víricas, tales como el resfriado; fiebre reumática; dolor asociado a trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia sin úlcera, dolor de pecho extracardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado a isquemia miocárdica; dolor post-operatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; y dismenorrea.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Se pueden desarrollar síndromes de dolor neuropático después de una lesión neuronal, y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que se haya curado la lesión original. Puede producirse una lesión neuronal en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula ósea o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o caso que hizo que precipitaran. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; lumbalgia no específica; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia postherpética; neuralgia del trigémino; y dolor debido a un trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o trastornos inflamatorios crónicos. Estos trastornos son difíciles de tratar y aunque se sabe que varios fármacos tienen una eficacia limitada, rara vez se consigue un control completo del dolor. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y a menudo se describen como dolor punzante y penetrante espontáneo o quemazón en curso. Además, existe el dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestesias y disestesias), una mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuada después de la eliminación del estímulo (hiperpatía) o una ausencia o déficit en la vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la mejoría de trastornos inflamatorios, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como: glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas en el tejido del ojo (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de

insuficiencia respiratoria, enfermedad de colombófilo, pulmón del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de reflujo gastroesofágico); otros trastornos con un componente inflamatorio, tales como migraña, esclerosis múltiple, isquemia miocárdica.

En una realización, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la depresión y trastornos de ansiedad.

En otra realización, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la depresión.

El "tratamiento" incluye la profilaxis, donde ésta es apropiada para la(s) afección(es) pertinentes.

En un aspecto alternativo o adicional se proporciona un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular en el tratamiento de trastornos o enfermedades sensibles a la actividad inhibidora de la recaptación de neurotransmisores de monoamina de los compuestos, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar una afección para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar una afección para la que es beneficiosa la inhibición de la serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad eficaz de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización más, la invención proporciona un método para tratar la depresión, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad eficaz de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar una afección para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita, una cantidad eficaz de (*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en terapia.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

En un aspecto, la invención proporciona el uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos o enfermedades sensibles a la actividad inhibidora de la recaptación de neurotransmisores de monoamina.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

En una realización adicional, la invención proporciona el uso de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

En otra realización, la invención proporciona el uso de (*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos. De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con otro agente terapéutico.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos psicóticos: i) antipsicóticos; ii) fármacos para los efectos secundarios extrapiramidales, por ejemplo anticolinérgicos (tales como benzotropina, biperideno, prociclidina y trihexifenidil), antihistaminas (tales como difenhidramina) y dopaminérgicos (tales como amantadina); iii) antidepresivos; iv) ansiolíticos; y v) potenciadores cognitivos, por ejemplo, inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con antidepresivos para tratar o prevenir la depresión y los trastornos del estado emocional.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la enfermedad bipolar: i) estabilizantes del estado emocional; ii) antipsicóticos; y iii) antidepresivos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir los trastornos de ansiedad: i) ansiolíticos;

y ii) antidepresivos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de la nicotina y reducir las ansias de nicotina: i) terapia de sustitución de la nicotina, por ejemplo una formulación sublingual de nicotina beta-ciclodextrina y parches de nicotina; y ii) bupropiona.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia del alcohol y reducir las ansias de alcohol: i) antagonistas del receptor NMDA, por ejemplo acamprosato; ii) agonistas del receptor GABA, por ejemplo tetrabamato; y iii) antagonistas del receptor de opioides, por ejemplo naltrexona.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para mejorar la abstinencia de opioides y reducir las ansias de opioides: i) agonista del receptor mu de opioides/antagonista del receptor kappa de opioides, por ejemplo buprenorfina; ii) antagonistas del receptor opioide, por ejemplo naltrexona y iii) antihipertensivos vasodilatores, por ejemplo lofexidina.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir trastornos del sueño: i) benzodiazepinas, por ejemplo temazepam, lormetazepam, estazolam y triazolam; ii) hipnóticos no benzodiazepínicos, por ejemplo zolpidem, zopiclona, zaleplona e indiplona; iii) barbituratos, por ejemplo aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbita y fenobarbital; iv) antidepresivos; y v) otros sedantes-hipnóticos, por ejemplo de hidrato de cloral y clormetiazol.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar la anorexia: i) estimulantes del apetito, por ejemplo, ciproheptidina; ii) antidepresivos; iii) antipsicóticos; iv) cinc; y v) agentes premenstruales, por ejemplo, piridoxina y progesteronas.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la bulimia: i) antidepresivos; ii)

antagonistas del receptor de opioides; iii) antieméticos, por ejemplo, ondansetrona; iv) antagonistas del receptor de testosterona, por ejemplo, flutamida; v) estabilizantes del estado emocional; vi) cinc; y vii) agentes premenstruales.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir el autismo: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) ansiolíticos; y iv) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir ADHD: i) estimulantes, por ejemplo, metilfenidato, formulaciones de anfetamina y pemolina; y ii) no estimulantes, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de norepinefrina (tal como atomoxetina), agonistas del adrenorreceptor alfa 2 (tal como clonidina), antidepresivos, modafinilo, e inhibidores de colinesterasa (tales como galantamina y donezepilo).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar trastornos de personalidad: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) estabilizantes del estado emocional; y iv) ansiolíticos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los siguientes agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual masculina: i) inhibidores de fosfodiesterasa V, por ejemplo, vardenafil y sildenafil; ii) agonistas de dopamina/inhibidores del transporte de dopamina, por ejemplo, apomorfina y bupropriona; iii) antagonistas de alfa adrenorreceptor, por ejemplo, fentolamina; iv) agonistas de prostaglandinas, por ejemplo, alprostadilo; v) agonistas de testosterona, tales como testosterona; vi) inhibidores del transporte de serotonina, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina; v) inhibidores del transporte de noradrenalina, por ejemplo, reboxetina y vii) agonistas de 5-HT1A, por ejemplo, flibanserina.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con los mismos agentes especificados para la disfunción sexual masculina para tratar o prevenir la disfunción sexual femenina, y además un agonista de estrógenos, tal como

estradiol.

Los fármacos antipsicóticos comprenden antipsicóticos típicos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona y loxapina); y antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida).

Los fármacos antidepresivos comprenden los inhibidores de la recaptación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina); los inhibidores dobles de recaptación de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, duloxetina y milnaciprán); los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina y tranilcipromina); y otros (tales como bupropión, mianserín, mirtazapina, nefazodona y trazodona).

Los fármacos estabilizadores del estado de ánimo comprenden litio, valproato de sodio/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentín, topiramato y tiagabina.

Los ansiolíticos comprenden benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.

Para usar en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica normal. Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable. La composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en esta memoria.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier método conveniente, por ejemplo por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse de acuerdo con esto.

Los compuestos de la invención que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y grageas.

Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal en uno o más vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también pueden contener un agente de suspensión, conservante, aromatizante o colorante.

Una composición en forma de un comprimido se puede preparar usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables usados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Una composición en forma de una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos habituales y después cargarlos en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos, o aceites, y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto o sal en un vehículo acuoso estéril o un aceite parenteralmente

aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinil pirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades de una dosis individual o múltiples dosis en forma estéril en un envase cerrado, que puede tener forma de un cartucho o recargarse para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase cerrado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis individual o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinada a desecharse una vez que se ha terminado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

Las composiciones adecuadas para administración bucal y sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas, en los que el principio activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina.

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

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

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

Cada dosificación unitaria para administración oral contiene por ejemplo de 0,5 a 250 mg (y para administración parenteral contiene por ejemplo de 0,05 a 25 mg) de un compuesto de la invención calculado como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención normalmente se administrarán en un régimen de dosificación diario (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral comprendida entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo entre 1 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular comprendida 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 del mismo, calculada como la base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día, por ejemplo 1 ó 2 veces al día. En una realización, el compuesto de la invención puede administrarse una vez al día.
Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Para la administración oral, una dosis típica puede estar en el intervalo de 1 a 200 mg diarios, por ejemplo de 60 a 200 mg diarios.

Cuando un compuesto de la invención, o su derivado farmacéuticamente aceptable, se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de la empleada cuando el compuesto se utiliza por sí solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza de la afección que se está tratando, de la edad y del estado del paciente y, en último término, se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica, así que las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de

tales formulaciones se pueden administrar ya sea de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

La invención también se refiere a un nuevo kit de partes que es adecuado para uso en el tratamiento de trastornos como los definidos anteriormente, que comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la invención y una segunda forma de dosificación que comprende otro agente terapéutico, para uso simultáneo, separado o secuencial.

Cuando la administración es secuencial, el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico puede administrarse en primer lugar. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, idealmente de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

Ensayos biológicos

Biología celular

a) Generación de líneas celulares LLCPK estables que expresan hSERT, hNET y hDAT

Puede crearse una línea celular estable que expresa el transportador de serotonina (hSERT) transfectando células de carcinoma de pulmón de Lewis o células de túbulo renal porcino (LLC-PK1 o LLCPK) con hSERT clonado en el vector de expresión de mamífero pCDNA3,1 Hygro(+).

Puede crearse una línea celular estable que expresa el transportador de norepinefrina humano (hNET) transfectando células LLCPK con hNET clonado en el vector de expresión de mamífero pRC/CMV.

Puede crearse una línea celular estable que expresa el transportador de dopamina

humano (hDAT) transfectando células LLCPK con hDAT clonado en el vector de expresión de mamífero pDESTCDNA3.1.

Puede encontrarse un ejemplo de procedimiento de referencia para transfectar células LLCPK con hDAT, hSERT y hNET en H. Gu, S.C. Wall y G. Rudnick, J. Biol. Chem. (1994) 269 : 7124-7130).

Cada línea celular se cultiva independientemente en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero bovino fetal (FBS) al 10% suplementado con 400 μg/ml de higromicina (hSERT) o geneticina a 500 μg/ml (hNET) o a 1000 μg/ml (hDAT). Las células se mantienen a 37°C en un medio humidificado que contiene 5% de CO2 en aire.

b) Generación de virus BacMam para la expresión de hSERT, hNET y hDAT en células de mamífero

Se producen membranas para el ensayo de unión a SPA por infección de células HEK-293F con virus BacMam generados para cada transportador individual humano SERT, NET y DAT. hSERT y hDAT se clonan en el vector pFBMRfA, mientras que hNET se clona en el vector pFASTBacMam1. La generación y uso de virus BacMam se describe en Condreay JP et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96:127-132 y Hassan NJ et al, Protein Expression and Purification, 47(2): 591-598, 2006.

Afinidad con los transportadores humanos SERT, NET y DAT

Las afinidades de los compuestos de la invención por el transportador de serotonina humano (SERT), el transportador de norepinefrina humano (NET) y por el transportador de dopamina humano (DAT) puede determinarse por uno de los ensayos descritos más adelante. Esta afinidad típicamente se calcula a partir de la CI_{50} obtenida en experimentos competitivos como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar 50% del ligando radiomarcado del transportador, y se presenta como un valor de "K_i" calculado por medio de la siguiente ecuación:

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

donde L = radioligando y K_D = afinidad del radioligando por el transportador (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973). En el contexto de la presente

invención, se usan valores de pKi (correspondientes al antilogaritmo de Ki) en lugar de Ki; se estima que los resultados de pKi tienen una precisión únicamente de aproximadamente 0,3-0,5.

a) Ensayo de unión de filtración en membranas de líneas celulares LLCPK con hSERT, hNET y hDAT

- Preparación de membranas

Para la preparación de membranas para los ensayos de unión de radioligando se usan líneas celulares hSERT-LLCPK o hDAT-LLCPK o hNET-LLCPK. Cada línea celular se cultiva independientemente en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero bovino fetal (FBS) al 10% suplementado con 400 μg/ml de higromicina (hSERT) o geneticina a 500 μg/ml (hNET) o a 1000 μg/ml (hDAT). Cuando las células están a 70-80% de confluencia, se retira el medio de cultivo y las células se recogen con solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene EDTA 5 mM. La suspensión celular se centrifuga a 900 g durante 5 minutos a 4°C. Los sedimentos resultantes se resuspenden en 30-50 volúmenes de tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,7 que contiene NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pargilina 10 μM y ácido ascórbico al 0,1%) y se homogeneizan usando un homogeneizador Potter de vidrio-teflón y se centrifugan a 48000 g durante 20 minutos a 4°C. Los sedimentos de membrana resultantes se resuspenden en el mismo volumen de tampón de ensayo, se incuban durante 20 minutos a 37°C y se centrifugan como se ha indicado anteriormente a 48000 g. la concentración final de proteína para cada preparación se ajusta para dar aproximadamente 480 μg de proteína/ml para hSERT-LLCPK, hDAT-LLCPK y hNET-LLCPK, como se determina por el kit de ensayo de proteínas Bio-Rad. Las membranas se almacenan a -80°C como alícuotas de 1 ml hasta que se necesitan.

- Protocolo de ensayo de filtración para hSERT, hNET y hDAT

Pueden ser referencias generales para el ensayo de unión de filtración de monoamina: *Michael J. Owens, et al, Neurotrasmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites, JPET, 283:1305-1322, 1997; Per Allard, Jan O. Marcusson, Svate B. Ross, [3H]WIN-35,428 binding en the human brain, Brain Res., 706 :347-350, 1996.*

La afinidad de los compuestos de la invención por la unión al sitio de recaptación

de SERT puede evaluarse usando el ensayo de unión de filtración de [^{3}H]citalopram realizado en membranas de células hSERT-LLCPK. Con detalle, el ensayo de unión competitiva se realiza en placas de 96 pocillos de pocillos profundos (1 ml, NUNC, cod. 260252) en un volumen total de 400 µl, con cada concentración por duplicado. A los pocillos se les añaden 4 µl de compuesto de ensayo (solución 100X en DMSO puro como una curva de 7 puntos que varía de 10^{-6} a 10^{-12}M, concentración final) o DMSO (para definir la unión total) o una concentración final de fluoxetina 10 µM en DMSO (para definir la unión no específica, NSB); después de esto, se añaden a todos los pocillos 200 µl de [N-Metil-^{3}H]citalopram (Amersham Biosciences, 80 Ci/mmol) a la concentración final de 0,25 nM en tampón de ensayo y finalmente la reacción se inicia añadiendo 200 µl/pocillo de membranas diluidas 1:80 en tampón de ensayo a una concentración de aproximadamente 2,5 µg/pocillo de proteína. La reacción se realiza a temperatura ambiente durante 2 horas y después se detiene por una filtración rápida a través de una placa de filtro GF/B Unifilter 96 (Perkin-Elmer) empapada previamente en polietilenimina (PEI) al 0,5% usando un recolector Perkin-Elmer FilterMat-196. La placa de filtro se lava 3 veces con 1 ml/pocillo de solución de NaCl al 0,9% enfriada con hielo. La placa se seca en una estufa durante 60 min a 50°C y después se pone un precinto inferior opaco en la cara inferior de la placa y se añaden a cada pocillo 50 µl de Microscint 20 (Perkin-Elmer). La placa se cierra herméticamente con un TopSeal y se cuenta la radiactividad en las muestras durante 4 minutos usando un contador de centelleo de líquidos TopCount (Packard-Perkin-Elmer) y se registra como cuentas por minuto (CPM).

El ensayo de unión competitiva para hNET puede realizarse esencialmente como se ha indicado previamente para hSERT en formato de 96 pocillos y en un volumen de ensayo final de 400 µl, con la excepción del uso de membranas celulares hNET-LLCPK (dilución 1:40, es decir, 4,8 µg de proteína/pocillo) y [^{3}H]nisoxetina como radioligando ([N-metil-^{3}H]nisoxetina 1,5nM, Amersham Biosciences, 84 Ci/mmol). Para NSB se usa desipramina 10 µM.

El ensayo de unión competitiva para hDAT puede realizarse esencialmente como se ha indicado previamente para hSERT y hNET en un formato de 96 pocillos y en un volumen de ensayo final de 400 µl, excepto el uso de membranas celulares hDAT-LLCPK (1:20, es decir 9,6 µg de proteína/pocillo) y [^{3}H]WIN-35.428 como

radioligando ([N-Metil-^{3}H]WIN-35.428 10 nM, Perkin Elmer, 85,6 Ci/mmol). Además, se usa GBR-12909 10μM para NSB y el tiempo de incubación de la reacción de unión es 1 hora a temperatura ambiente.

b) Ensayo de Centelleo por Proximidad (SPA) para la unión de DAT, NET y SERT humanos

- Transducción de células HEK-293F con virus hSERT/hDAT/hNET BacMam

La línea celular de suspensión HEK-293F (Invitrogen) se cultiva rutinariamente en medio de expresión 293_Freestyle (Invitrogen) en un cultivo en suspensión en matraces de agitación. El cultivo se transduce con el BacMam con el transportador apropiado a una MOI (multiplicidad de infección) de 100 partículas de virus por célula y se incuba durante 48 h a 37°C, con 5% de CO_2 en aire, agitando a 90 rpm en un incubador agitador humidificado. Después, el cultivo se recoge por centrifugación a 1000*g*, a 4°C, durante 10 minutos y el sedimento celular se almacena a -80°C hasta que se necesita.

- Preparación de membranas celulares de BacMam hSERT/hDAT/hNET-HEL293F

Los sedimentos de células transducidas se resuspenden a un volumen 10x con tampón A (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, leupeptina 1 mM, 25 μg/ml de bacitracina, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM, PMSF, pepstatina A 2 μM, pH 7,7) y se homogeneizan con 2 pulsaciones de 15 segundos en un mezclador de vidrio Waring. El homogeneizado después se centrifuga durante 20 minutos a 500 *g*. Después de esto, se reúne el sobrenadante y se centrifuga a 13,000 *g* durante 30 minutos. Después, los sedimentos se resuspenden a 4 veces el volumen original con tampón B (Tris 50 mM pH 7,4, NaCl 130 mM) y se hacen pasar a través de una aguja de 0,8 mm para dar una suspensión homogénea. Se almacenan alícuotas de membrana a -80°C hasta que se necesitan. La concentración de proteína se cuantifica por medio del ensayo de Bradford.

- Protocolo de ensayo de unión a SPA para hSERT, hNET y hDAT

La afinidad de los compuestos de la invención por el hSERT, hNET o hDAT también puede evaluarse usando los ensayos de unión a [^{3}H]citalopram, [^{3}H]nisoxetina o [^{3}H]WIN-35.428 con la tecnología SPA en membranas BacMam-

SERT, NET y DAT humanas recombinantes producidas como se ha descrito anteriormente. Con la tecnología SPA (GE Healthcare, Amersham) sólo la radiactividad unida al transportador puede inducir la excitación de las perlas, por lo que no se requiere separación de radioligando unido/no unido.

El protocolo para el SPA de unión a hSERT se basa en el contador Trilux beta (Wallac, Perkin-Elmer). En resumen, se añaden 0,5 µl de compuesto de ensayo en DMSO puro (o fluoxetina 1 µM como control positivo) por 50 µl de la mezcla de SPA, que contiene 2 mg/ml de perlas SPA (Amersham RPNQ0001), 4 µg/ml de membranas hSERT Bacmam, pluronic F-127 al 0,01%, [^{3}H]citalopram 2,5 nM en el tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 145 mM, KCl 5 mM, pH 7,3). La incubación se realiza a temperatura ambiente durante al menos 2 horas. Los recuentos son estables y pueden leerse hasta 3 días después.

Como alternativa, los ensayos de unión a SPA-hDAT, hNET y hSERT se realizan usando un contador Viewlux beta (Wallac, Perkin-Elmer) con perlas PS-WGA de formación de imágenes (Amersham RPNQ0260) en un volumen de ensayo final de 30 µl y en un formato de placa de 384 pocillos (Greiner 781075). En resumen, se añaden 0,3 µl de compuesto de ensayo en DMSO puro y controles de efecto al 0% y 100% (DMSO para la unión total e indatralina 10 ó 1 µM como control positivo) a los pocillos usando un Hummingbird (Genomic Solutions), seguido de la adición de 30 µl de la mezcla de SPA, que contiene 1 mg/ml de perlas SPA (hSERT) o 2 mg/ml de perlas SPA (hDAT y hNET), 40 µg/ml o 20 µg/ml o 6 µg/ml de membranas hDAT o hNET o hSERT BacMam, pluronic F-127 al 0,02%, [^{3}H]WIN-35.428 10 nM o [^{3}H]nisoxetina 10 nM o [^{3}H]citalopram 3 nM para SPA de unión a hDAT o hNET o hSERT en el tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 145 mM, KCl 5 mM, pH 7,3-7,4). La incubación se realiza a temperatura ambiente durante al menos 2 horas, mejor durante una noche en la oscuridad. La radiactividad unida se registra usando un Binning 6x de 600s y filtro emisor de 613 nm con el instrumento Viewlux.

<u>Intervalo de afinidad de los compuestos para los transportadores humanos SERT, NET y DAT</u>

Los compuestos de fórmula (I)' típicamente muestran un valor de pKi mayor de 4,5 hacia cada uno de los tres transportadores SERT, NET y DAT. En una realización,

los compuestos de fórmula (I) típicamente muestran un valor de pKi mayor de 5,5 para cada uno de los tres transportadores. En otra realización, los compuestos de fórmula (I)' típicamente muestran un valor de pKi mayor de 6,5 para cada uno de los tres transportadores. En una realización más, los compuestos de fórmula (I)' típicamente muestran un valor de pKi mayor de 7,5 para cada uno de los tres transportadores.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)' que tienen un valor de pKi de hSERT comprendido entre 7 y 8,5. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)' que tienen un valor de pKi de hSERT comprendido entre 8,5 y 10.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tienen un valor de pKi de hDAT comprendido entre 6,5 y 7,5. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)' que tienen un valor de pKi de hDAT comprendido entre 7,5 y 8,5.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)' que tienen un valor de pKi de hNET comprendido entre 6,5 y 7,5. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)' que tienen un valor de pKi de hNET comprendido entre 7,5 y 8,5.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)' que tienen un valor de pKi de hSERT comprendido entre 8,5 y 10, un valor de pKi de hNET comprendido entre 7,5 y 8,5 y un valor de pKi de hDAT comprendido entre 7,5 y 8,5.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)' que tienen un valor de pKi de hSERT comprendido entre 9 y 10, un valor de pKi de hNET comprendido entre 8,0 y 8,5 y un valor de pKi de hDAT comprendido entre 7,5 y 8,0.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

En los procedimientos que se muestran a continuación, después de cada material de partida, típicamente se hace referencia por número a una Preparación o Ejemplo. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar" o "análogo", como se apreciará por los especialistas en la técnica, tal procedimiento puede implicar una variación mínima, por ejemplo la temperatura de reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de trabajo o condiciones de purificación cromatográfica.

Los compuestos se nombran usando el programa informático de nomenclatura química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

Todas las temperaturas se refieren a °C.

Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN) se registraron, de forma típica, en instrumentos Varian a 300, 400, 500 ó 600 MHz, o en un instrumento Bruker a 300 MHz y 400 MHz. Los desplazamientos químicos se informan en ppm (d) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de disgregación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de RMN se registraron a temperaturas que varían de 25 a 90°C. Cuando se detectó más de un confórmero, se indican los desplazamientos químicos para el más abundante.

Los espectros de masas (MS) se toman típicamente en un Espectrómetro de Masas triple cuadruplar 4 II (Micromass UK) o en un Espectrómetro de Masas Agilent MSD 1100, que funciona en modo de ionización ES (+) y ES (-) o en un Espectrómetro de Masas Agilent LC/MSD 1100, que funciona en modo de

ionización ES (+) y ES (-) acoplado con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series. En los espectros de masas sólo se presenta un pico en el grupo de iones moleculares.

Cuando se informa el tiempo de retención ascendente de HPLC, el análisis se realiza en un Instrumento HPLC Agilent 1100 Series con el siguiente método: Columna: Luna C18 100A 50 x 2 mm, 3 micrómetros; Fase Móvil: (MeCN + TFA al 0,05%)/(H2O + TFA al 0,05%) gradiente de 0/100 a 95/5 en 8 minutos; Caudal: 1 ml/min.

La cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice se realizó sobre gel de sílice de malla 230-400 (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania) o sobre cartuchos precargados Varian Mega Be-Si o sobre cartuchos de sílice Biotage precargados.

En varias preparaciones, la purificación se realizó usando sistemas de cromatografía ultrarrápida manual Biotage (Flash+) o cromatografía ultrarrápida automática (Horizon o SP1). Todos estos instrumentos funcionan con cartuchos Biotage Silica.

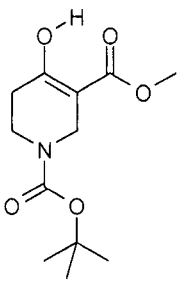
Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD): Se apreciará que los datos espectrales y de difracción variarán ligeramente dependiendo de factores tales como la temperatura, la concentración y la instrumentación usada. El especialista apreciará que las diferencias en la altura de las muestras afectan a las posiciones de los picos de XRPD. Por lo tanto, las posiciones de los picos indicadas en este documento están sometidas a una variación. El especialista también reconocerá que las intensidades relativas de los picos pueden cambiar debido a los efectos de orientación preferidos.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC): Debe apreciarse que el pico endotermo medido depende de varios factores que incluyen la máquina empleada, la velocidad de calentamiento, el patrón de calibrado, la humedad y la pureza de la muestra usada. Los puntos de fusión indicados en la parte experimental están estimados basándose en la aparición de los picos endotermos registrados durante el análisis

DSC.

En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio, DCE = dicloroetano, Tlc se refiere a cromatografía de capa fina sobre placas de sílice, y secado se refiere a una solución secada sobre sulfato sódico anhidro, t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente, Rt = tiempo de retención, DMSO = dimetilsulfóxido; DCM = diclorometano; DMF = N,N'-dimetilformamida; MeOH = metanol; TEA o Et_3N = trietilamina; THF = tetrahidrofurano; EA, AcOEt o EtOAc = acetato de etilo; cy = ciclohexano; EtOH = alcohol etílico; $ZnEt_2$= dietilcinc; MTBE = metil t-butil éter; TFA = ácido trifluoroacético Et_2O = éter dietílico; IPA = alcohol isopropílico; DMPU = 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; Cartucho SPE = Cartucho de Extracción de Fase Sólida; Cartucho SCX = Cartucho de Intercambio Catiónico Fuerte. MCX: cartucho de intercambio catiónico en modo mixto; columna NH: cartucho de sílice funcionalizada con amina secundaria.

Preparación 1: 3-metil-4-hidroxi-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P1)

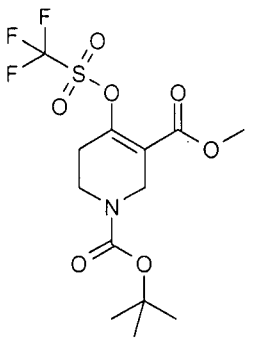


A una solución agitada de hidrocloruro de 4-oxo-3-piperidinacarboxilato de metilo (14,94 g) en DCM seco (250 ml), a 0°C, y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota TEA (43 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos, después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, después se añadió en una porción dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (18,6 g) y la solución se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se vertió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (350 ml) en la solución y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. El matraz de reacción se lavó con DCM (100 ml) y este volumen se vertió en el embudo de

decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con DCM (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar el compuesto del título (19,8 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 11,95 - 12,02 (m, 1 H) 4,07 (s a, 2 H) 3,77 - 3,82 (m, 3 H) 3,58 (t, 2 H) 2,34 - 2,43 (m, 2 H) 1,46 - 1,50 (m, 9 H)

Preparación 2: 3-metil-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P2)



Método A: a una solución agitada de 3-metil-4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (500 mg, P1) en DMF seca (5 ml) a 0ºC y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones NaH (al 60% en aceite mineral, 117 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 10 minutos, después se añadió gota a gota una solución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0,847 g) en DMF seca (2 ml) y la agitación se continuó durante 0,5 h. Se vertieron NH_4Cl saturado (30 ml) y éter dietílico (30 ml) en la mezcla de reacción, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 1,5 g del compuesto del título bruto.

Método B: a una solución agitada de 3-metil-4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (500 mg, P1) en THF seco (12 ml) a 0ºC y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones NaH (al 60% en aceite mineral, 156 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos, después se añadió en una

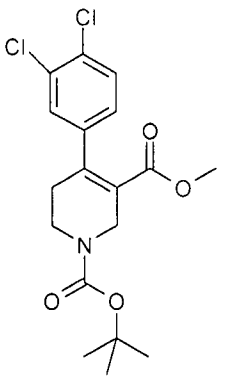
294

porción N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,028 g) y la agitación se continuó a 0°C durante 1 hora y a ta durante una noche. Se vertieron 10 g de hielo en la mezcla agitada y el THF se evaporó a ta a presión reducida. El residuo se recogió con acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se lavó con Na_2CO_3 acuoso (al 10%, 3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo 1,7 g del compuesto del título bruto.

Los productos brutos de los Métodos A y B se combinaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:9 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar 1,340 g del compuesto del título.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 4,29 (s a, 2 H) 3,82 - 3,87 (m, 3 H) 3,64 (t, 2 H) 2,50 - 2,57 (m, 2 H) 1,46 - 1,52 (m, 9 H). **MS (m/z):** 390 $[MH]^+$, 412 $[MNa]^+$.

Preparación 3: 3-metil-4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P3)

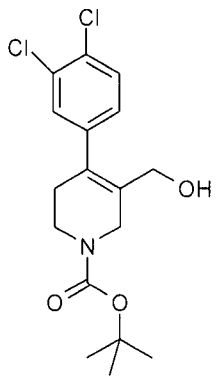


A una mezcla de 3-metil-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (200 mg, P2), ácido 3,4-diclorofenilborónico (108 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron en secuencia tolueno (2,5 ml), etanol (2 ml) y Na_2CO_3 (solución acuosa 2 M, 2 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora y después se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se vertió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml) en la solución y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó, obteniendo un producto bruto que se purificó por cromatografía

ultrarrápida (eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar el compuesto del título (198 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,42 (d, 1 H) 7,25 (d, 1 H) 6,98 (dd, 1 H) 4,26 (s a, 2 H) 3,61 (t, 2 H) 3,55 - 3,58 (m, 3 H) 2,47 (s a, 2 H) 1,50 - 1,54 (m, 9 H)

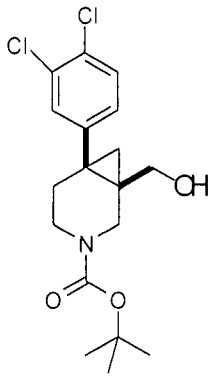
Preparación 4: 4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P4)



A una solución agitada de 3-metil-4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (538 mg, P3,) en éter dietílico seco (10 ml) en una atmósfera de N_2, a -20°C, se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ (1 M en éter dietílico, 1 ml) durante 1 minuto, la mezcla de reacción se dejó en agitación a -20°C durante 15 minutos, después se vertieron en la solución una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y éter dietílico (50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar el compuesto del título (474 mg).

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ 7,62 (d, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,26 (dd, 1 H) 4,90 (t, 1 H) 4,02 (s a, 2 H) 3,79 (d, 2 H) 3,49 (t, 2 H) 2,35 (s a, 2 H) 1,42 - 1,46 (m, 9 H)

Preparación 5: 6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (P5)



Método A:

A una solución agitada de CH_2I_2 (13,39 g) en DCM seco (83 ml) en una atmósfera de argón, a 0°C, se le añadió gota a gota $ZnEt_2$ (1 M en hexano, 25 ml), la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos y después se enfrió a -20°C. En este momento, se añadió gota a gota una solución de 4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (734 mg, P4) en DCM seco (3,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más y después durante 40 min a 0°C y durante una noche a temperatura ambiente. Se vertió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) en el matraz de reacción y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos, las fases se separaron y la capa orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió con éter dietílico (50 ml) y este volumen se añadió a la solución anterior de NH_4Cl: la mezcla total se vertió en un embudo de decantación. La fase orgánica se trató con NH_4Cl saturado (3 x 20 ml) y después con HCl (al 5%) (20 ml) y las fases orgánica y ácida acuosa se separaron y se sometieron a dos procesos diferentes.

La fase orgánica se evaporó, obteniendo un producto bruto (280 mg) que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar el compuesto del título aún impuro (70 mg).

La fase acuosa se lavó con éter dietílico (50 ml) y se basificó fuertemente con NaOH 2 N, después la solución básica se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se

retiró a presión reducida, obteniendo un material bruto (210 mg) que contenía como componente principal [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol)].

MS (m/z): 272 $[MH]^+$.

Una porción de este material bruto (159 mg) se disolvió en DCM seco (5 ml) en una atmósfera de argón y se agitó a ta, se añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (156 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió con éter dietílico (15 ml). Esta solución se lavó con NH_4Cl saturado (15 ml), la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo un producto bruto que se combinó con los 70 mg obtenidos previamente del compuesto del título impuro. Este material se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:2 a 1:1 de éter dietílico/n-hexano) para dar un compuesto del título aún impuro en forma de una mezcla con 4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (170 mg).

MS (m/z): 372 $[MH]^+$.

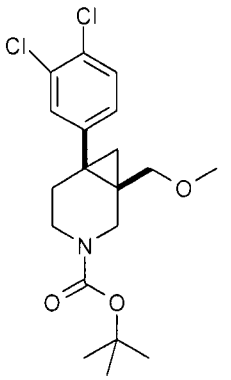
Método B: se añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (838 mg) a temperatura ambiente a una solución de [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (840 mg, E4, compuesto impuro obtenido como se describe en E4, Método A) en DCM seco (25 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se calentó a 40ºC durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron NH_4Cl saturado (50 ml) y DCM (20 ml) y, después de agitar durante 10 min, las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado (3 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite bruto (920 mg) obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:3 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar un compuesto del título impuro en forma de una mezcla con 4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (260 mg) y (1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo impuro (185 mg) **[MS (*m/z*):** 472 $[MH]^+$].

Se disolvió (1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}oxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en MeOH (7 ml) en una atmósfera de argón y la solución agitada se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota NaOH (0,5 M, 3 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, durante 30 min a 50°C y durante 1,5 horas a 70°C. El MeOH se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar otra extracción del compuesto del título aún impuro en forma de una mezcla con 4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (130 mg).

MS (m/z): 372 $[MH]^+$.

Método C: a una solución agitada de 6-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de metilo (P16, 0,19 g) en THF (3 ml), 0°C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota complejo de BH_3·THF (1 M/THF, 2,38 ml), después se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 2-3 con una solución acuosa al 20% de HCl, después el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadió DCM y el pH se llevó a 8-9 con una solución acuosa 2 N de NaOH. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM, se añadió Boc_2O (0,136 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La reacción se extrajo con éter, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO3 y salmuera, se secó sobre Na2SO4 y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 0,195 g del compuesto del título bruto en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

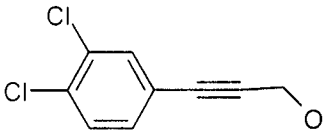
Preparación 6: 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (P6)



A una solución agitada de 6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (110 mg, P5, compuesto impuro obtenido como se ha descrito en P5, Método A) en THF seco (2 ml) en una atmósfera de argón, a 0°C, se le añadió en una porción NaH (al 60% en aceite mineral, 11,7 mg) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Después de este periodo, se añadió gota a gota CH_3I (18,2 µl), se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h y después se añadieron cantidades adicionales de NaH (5,3 mg) y CH_3I (8,3 µl). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, después se enfrió a 0°C, se añadieron una solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml) y éter dietílico (20 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó, obteniendo un producto bruto (106 mg) que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 40:60 de éter dietílico/n-hexano) para dar el compuesto del título aún impuro en forma de una mezcla con 4-(3,4-diclorofenil)-5-[(metiloxi)metil]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (80 mg).

MS (m/z): 386 $[MH]^+$

Preparación 7: 3-(3,4-diclorofenil)-2-propin-1-ol (P7)

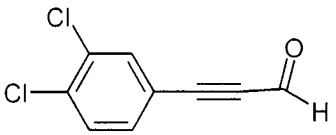


Método A: El compuesto del título (2,94 g) se preparó de forma análoga al método descrito en *JOC* 2005, *70*, 4043-4053 partiendo de 3,4-dicloroyodobenceno (4 g, se realizaron dos preparaciones).

Método B: una mezcla de 3,4-dicloroyodobenceno (300 mg), alcohol propargílico (128 µl), CuI (10 mg), K_2CO_3 (302 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg) en DMF (2 ml) se irradió con microondas a 100ºC durante 20 min. Después, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl seguido de DCM. Después de la separación de las dos fases la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 7/3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (40 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,58 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 1,75 (t, 1H)

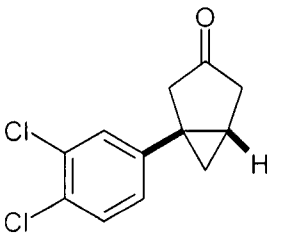
Preparación 8: 3-(3,4-diclorofenil)-2-propinal (P8)



A una solución de 3-(3,4-diclorofenil)-2-propin-1-ol (2,980 g, P7, de los Métodos A y B descritos para P7) en DCM seco (74 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (9,43 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, a la mezcla se le añadieron NaS_2O_3 (19 g) y una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar el producto del título bruto (2,9 g) que se usó sin purificación adicional.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (m, 1H).

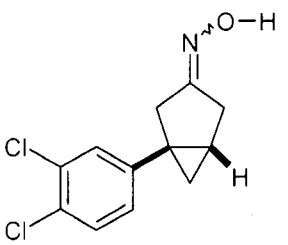
Preparación 9: (1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-1-(3,4-diclorofenil)biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (P9)



El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en *J.Am.Chem.Soc.* 2004, *126*, 8654 a partir de 3-(3,4-diclorofenil)-2-propinal (2,9 g, P8) con un rendimiento de 880 mg en forma de una espuma naranja.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,45 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,70 (d, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 0,72 (m, 1H).

Preparación 10: (1*S*,5*S*/1*R*,5*R*)-1-(3,4-diclorofenil)biciclo[3,1,0]hexan-3-ona oxima (P10)

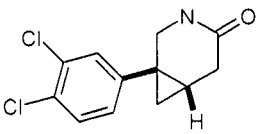


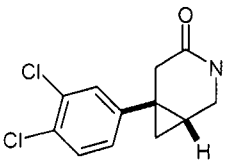
A una solución de hidroxilamina monohidrato (1,26 g) y acetato sódico (2,3 g) en agua (7 ml) se le añadió una solución de (1S,5S/1R,5R)-1-(3,4-diclorofenil)biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (0,860 g, P9) en etanol (18 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después de la eliminación del etanol a presión reducida, la solución acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (870 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,40 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,33-2,60 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,68 (m, 1H). **MS (m/z):** 256 $[MH]^+$.

Preparación 11: (*1R,6R*/1*S*,6*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-4-

ona y (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-4-ona (P11)

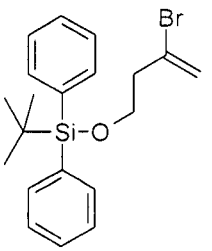




A una solución de (1S,5S/1R,5R)-1-(3,4-diclorofenil)biciclo[3,1,0]hexan-3-ona oxima (0,870 g, P10) en acetona (29 ml) se le añadió carbonato sódico (solución al 5% p/p en agua, 25 ml). Después, con agitación vigorosa, se añadió una solución de cloruro de tosilo (969 mg) en acetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y a temperatura ambiente durante una noche. Después de la eliminación de la acetona a presión reducida, el residuo se disolvió en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 98/2 a 95/5 de DCM/MeOH) para dar 640 mg de la mezcla de los compuestos del título.

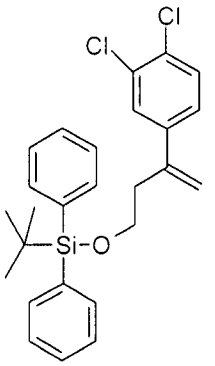
MS (m/z): 256 $[MH]^+$.

Preparación 12: [(3-bromo-3-buten-1-il)oxi](1,1-dimetiletil)difenilsilano (P12)



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 8,7 g en forma de un aceite incoloro, siguiendo un procedimiento análogo al informado en el documento WO 2005058884, partiendo de 3-bromo-3-buten-1-ol (4 g), cloro(1,1-dimetiletil)difenilsilano (8,27 ml), imidazol (2,34 g) y N,N-dimetil-4-piridinamina (0,025 g).

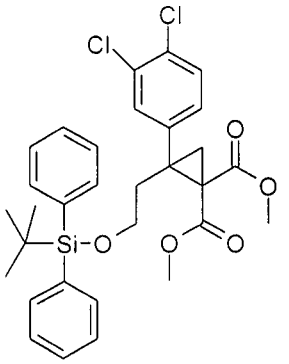
Preparación 13: {[3-(3,4-diclorofenil)-3-buten-1-il]oxi}(1,1-dimetiletil)difenilsilano (P13)



Se disolvieron [(3-bromo-3-buten-1-il)oxi](1,1-dimetiletil)difenilsilano (P12, 3,50 g) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (2,06 g) en tolueno (45 ml), la solución agitada se desgasificó, después se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,363 g) y etanol (33 ml) y la mezcla se desgasificó de nuevo. Se añadió una solución acuosa 2 N de Na_2CO_3 (24 ml) y la mezcla se calentó a 80ºC y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h a esta temperatura. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se extrajo con éter etílico, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 100/0 a 95/5 de cy/EA) para dar el compuesto del título (2,65 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,55 - 7,69 (m, 4 H), 7,40 - 7,47 (m, 3 H), 7,34 - 7,40 (m, 4 H), 7,32 (d, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 5,25 (dd, 2 H), 3,75 (t, 2 H), 2,28 - 3,12 (m, 2 H), 0,62 - 1,26 (m, 9 H).

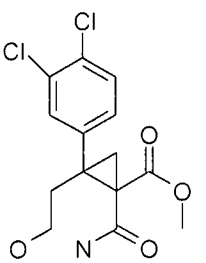
Preparación 14: 2-(3,4-diclorofenil)-2-(2-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}etil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (P14)



Se mezclaron {[3-(3,4-diclorofenil)-3-buten-1-il]oxi}(1,1-dimetiletil)difenilsilano (P13, 2,25 g), diazopropanodioato de dimetilo (1,2 g) (preparado de manera análoga a la informada en *Synthetic Communications*, 17(4), 1709-16, 1987) y dímero de acetato de rodio (II) (0,060 g) y se calentaron a 100°C durante 40 min. Después de un periodo de refrigeración, el residuo se trató con DCM y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 1/0 a 95/5 de Cy/EA) para dar el compuesto del título (2,38 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,51 - 7,61 (m, 4 H), 7,25 - 7,47 (m, 8 H), 7,05 (dd, 1 H) 3,83 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 3,30 - 3,62 (m, 2 H), 2,00 - 2,29 (m, 2 H), 1,83 (d, 1 H), 1,57 (s, 1 H), 0,94 - 1,13 (m, 9 H).

Preparación 15: 1-(aminocarbonil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxietil)ciclopropanocarboxilato de metilo (P15)

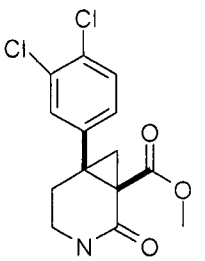


Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (5,6 ml, 1,1 M/TFH) a una solución agitada de 2-(3,4-diclorofenil)-2-(2-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}etil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (P14, 2,38 g) en THF (27 ml) a 0°C.

Después de 4 h, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 3h a TA. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se trató con éter y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó al vacío para dar el intermedio de lactona bruto (2,08 g). Este producto se disolvió en una mezcla de THF (15 ml) y metanol (10 ml) a TA, se añadió gota a gota NH_4OH acuoso (al 28%, 16 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se recogió con DCM y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por FC (eluyendo con 1/0 a 9/1 de DCM/metanol) para dar el compuesto del título (0,89 g) en forma de una espuma blanca.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8,14 (s a, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 5,79 (s a, 1 H), 3,47 - 3,59 (m, 2 H), 3,13 - 3,15 (m, 3 H), 2,29 - 2,33 (m, 1 H), 2,23 - 2,26 (m, 1 H), 2,04 - 2,22 (m, 2 H).

Preparación 16: (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de metilo (P16)

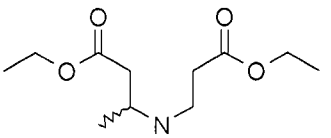


A una solución agitada de 1-(aminocarbonil)-2-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxietil)ciclopropanocarboxilato de metilo (P15, 0,46 g) en DCM (6 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (0,25 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se extrajo con más cantidad de DCM, la fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 0,54 g del mesilato intermedio en forma de una espuma blanca. A una solución agitada de este producto en DMF (6 ml) a TA se le añadió en porciones NaI (0,22 g) seguido de NaH (al 60% en aceite, 63 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con éter y una

solución de NH_4Cl, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por FC (eluyendo con 9/1 a 1/9 de cy/EA) para dar el producto del título (0,19 g).

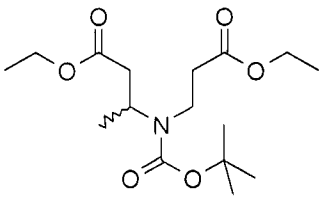
RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,45 (d, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,19 (dd, 1 H) 5,79 (s a, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 3,29 - 3,38 (m, 1 H) 3,20 - 3,28 (m, 1 H) 2,37 (td, 1 H) 2,29 (d, 1 H) 2,12 - 2,17 (m, 1 H) 1,97 (d, 1 H). **MS (m/z):** 314 $[MH]^+$.

Preparación 18: 3-{[3-(etiloxi)-3-oxopropil]amino}butanoato de etilo (P18)



Una solución de 3-aminobutanoato de etilo (4,2 g) y 2-propenoato de etilo (3,83 ml) en EtOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna NH eluyendo con un gradiente de ciclohexano al 100% a acetato de etilo al 90%/ciclohexano. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite incoloro, 3,9 g (**MS (*m/z*):** 232 $[MH]^+$.

Preparación 19: 3-{{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}[3-(etiloxi)-3-oxopropil]amino}butanoato de etilo (P19)

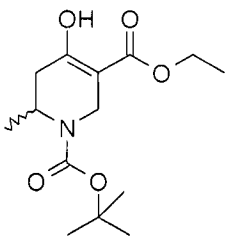


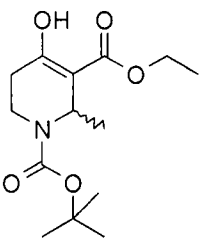
Una mezcla que contenía 3-{[3-(etiloxi)-3-oxopropil]amino}butanoato de etilo (**P18**, 3,5 g), 1,4-dioxano (8,1 ml), agua (16,2 ml) y una solución al 5% de carbonato potásico (8,4 ml) se enfrió con un baño de hielo. Se añadió lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (3,51 ml) con agitación. La agitación se mantuvo durante 15 min y después se continuó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la concentración a presión

reducida, el residuo se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). La fase etérea se lavó primero con HCl 1 N y después con agua (20 ml) y finalmente se secó. a evaporación de los disolventes produjo un material bruto (4,6 g) que se usó después sin purificación adicional.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 4,08 - 4,20 (m, 4 H), 3,64 - 3,72 (m, 1 H), 3,32 - 3,53 (m, 2 H), 2,39 - 2,74 (m, 4 H), 1,43 - 1,52 (m, 9 H), 1,19 - 1,33 (m, 9 H)

Preparación 20: 3-etil-4-hidroxi-6-metil-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 3-etil-4-hidroxi-2-metil-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P20)

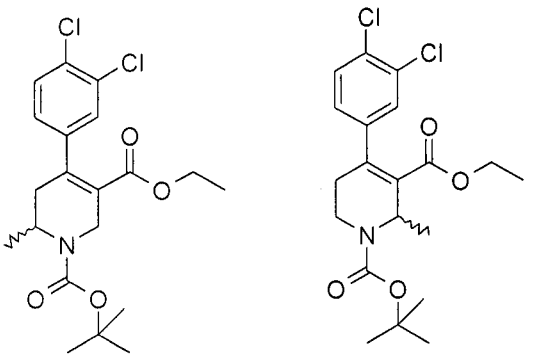




Se disolvió 3-{{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}[3-(etiloxi)-3-oxopropil]amino}butanoato de etilo (P19, 2,5 g) en tolueno (15 ml) y se añadió a 0°C a una solución de etóxido sódico formada previamente añadiendo lentamente y en porciones hidruro sódico al 60% dispersado en aceite mineral (0,453 g) a una solución de etanol (0,7 ml) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con HCl 1 N (20 ml), se secó y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-50%/ciclohexano produjo los compuestos del título en forma de un aceite amarillo pálido (0,7 g) como una mezcla de regioisómeros.

MS (m/z): 230 $[M-56]^+$, 186 $[MH-100]^+$.

Preparación 21: 3-etil-4-(3,4-diclorofenil)-6-metil-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 3-etil-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P21)



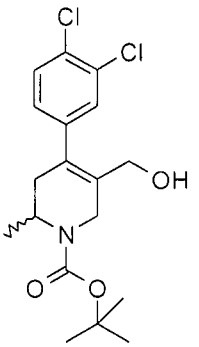
A una solución agitada de una mezcla de regioisómeros 3-etil-6-metil-4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 3-etil-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P20, 0,7 g) en DMF seca (6 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico al 60% dispersado en aceite mineral (0,118 g) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min. Después, se añadió gota a gota una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (0,88 g) en DMF seca (1 ml) y la agitación se continuó durante 1 h. En la mezcla de reacción se vertieron NH_4Cl saturado (10 ml) y éter dietílico (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-50%/ciclohexano.

El material aislado (**MS (*m/z*):** 440 $[M+Na]^+$, 362 $[MH-56]^+$), (0,65 g) se disolvió en una mezcla de tolueno (15 ml) y etanol (11 ml); se añadieron ácido (3,4-diclorofenil)borónico (0,357 g) y una solución 2,0 M de carbonato sódico (4,7 ml) y la suspensión se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante unos minutos. Después, se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,045 g) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h. Después, se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-25%\ciclohexano produjo los compuestos del título en forma de una mezcla de regioisómeros en forma de un aceite amarillo pálido (0,45 g).

MS (m/z): 437 $[M+Na]^+$.

Preparación 22: 4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2*H*)-

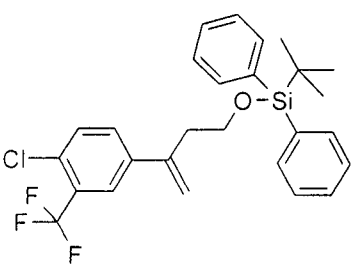
piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P22)



Una mezcla de regioisómeros 3-etil-4-(3,4-diclorofenil)-6-metil-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y 3-etil-4-(3,4-diclorofenil)-2-metil-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P21, 0,45 g) se disolvió en tolueno (15 ml) y se enfrió a -20°C. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 1,0 M en THF (0,869 ml) a -20°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl (10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml); la capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml), se secó y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano al 100%-ciclohexano al 50%/acetato de etilo produjo 240 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. La estructura del regioisómero principal se confirmó por experimentos de RMN nOe.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,42 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 4,52 - 4,63 (m, 1 H), 4,44 - 4,45 (m, 1 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 2,69 - 2,81 (m, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 1,47 - 1,54 (m, 9 H), 1,38 - 1,43 (m, 1 H), 1,19 (d, 3 H).

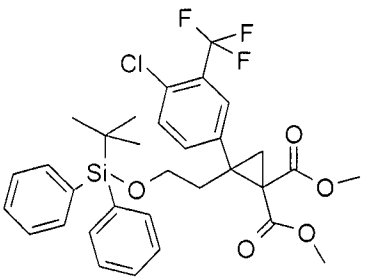
Preparación 23: ({3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-buten-1-il}oxi)(1,1-dimetiletil)difenilsilano (P23)



El compuesto del título (1,85 g) se obtuvo partiendo de [(3-bromo-3-buten-1-il)oxi](1,1-dimetiletil)difenilsilano (P12, 1,0 g) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para la Preparación 13.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 4 H), 6,83 - 6,98 (m, 7 H), 6,77 - 6,80 (m, 1 H), 4,87 - 4,91 (m, 1 H), 4,69 - 4,74 (m, 1 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 2,22 - 2,29 (m, 2 H), 0,50 - 0,56 (m, 9 H).

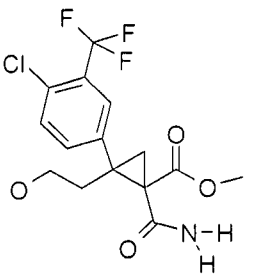
Preparación 24: 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-(2-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}etil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (P24)



El compuesto del título (1,92 g) se obtuvo en forma de un aceite incoloro partiendo de ({3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-buten-1-il}oxi)(1,1-dimetiletil)difenilsilano (P23, 1,85 g) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para la Preparación 14.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,50 - 7,62 (m, 5 H), 7,29 - 7,46 (m, 8 H), 3,82 - 3,85 (m, 3 H), 3,50 - 3,59 (m, 1 H), 3,36 - 3,44 (m, 4 H), 2,17 - 2,26 (m, 2 H), 1,85 - 1,89 (m, 1 H), 1,59 - 1,72 (m, 1 H), 1,01 - 1,08 (m, 9 H)

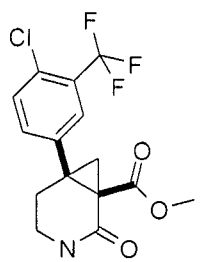
Preparación 25: 1-(aminocarbonil)-2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-(2-hidroxietil)ciclopropanocarboxilato de metilo (P25)



El compuesto del título (0,64 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco después de la cristalización en DCM/hexano al 5%) haciendo reaccionar 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-(2-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}etil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (P24, 1,92 g) con TBAF 1,1 M en THF (4,7 ml) en 20 ml de THF y después tratando el intermedio bruto con NH_4OH al 28% (14 ml) en una mezcla de THF (10 ml)/MeOH (7 ml), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para Preparación 15.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 8,18 (s a, 1 H), 7,59 - 7,61 (m, 1 H), 7,46 - 7,48 (m, 1 H), 7,44 - 7,46 (m, 1 H), 5,79 (s a, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 2 H), 3,14 - 3,15 (m, 3 H), 2,30 - 2,33 (m, 1 H), 2,23 - 2,26 (m, 1 H), 2,05 - 2,22 (m, 2 H)

Preparación 26: (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de metilo (P26)

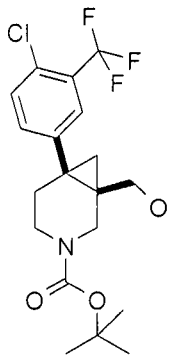


El compuesto del título (0,35 g) se obtuvo haciendo reaccionar 1-(aminocarbonil)-2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-(2-hidroxietil)ciclopropanocarboxilato de metilo (P25, 0,64 g) con Et_3N (0,37 ml) y cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,19 ml) en DCM (10 ml) y después tratando el intermedio con hidruro sódico al 60% dispersado en aceite mineral (84 mg) en DMF (5 ml), de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para la Preparación 16, Método A.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,45 - 7,48 (m, 2 H), 6,83 (s a, 1 H), 3,47

- 3,50 (m, 3 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 2,26 - 2,42 (m, 2 H), 2,11 - 2,19 (m, 1 H), 2,00 - 2,04 (m, 1 H).

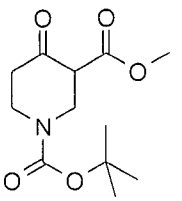
Preparación 27: (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P27)



A una solución agitada de (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato (P26, 0,35 g) en THF (8 ml), a 0°C, y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota complejo de BH_3·THF (1 M/THF, 4,03 ml) y después se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 2-3 con HCl acuoso al 20% y después el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadió DCM y el pH se llevó a 8-9 con NaOH 2 N. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto obtenido de esta manera (310 mg) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (220 mg) en DCM (10 ml) a 0°C y se agitó en estas condiciones durante 1 hora. Después, se añadió NH_4Cl, la fase orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto. Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:9 a 1:1 de AcOEt/Cy para producir el compuesto del título (300 mg).

MS (m/z): 406 $[MH]^+$, 350 $[MH-56]^+$.

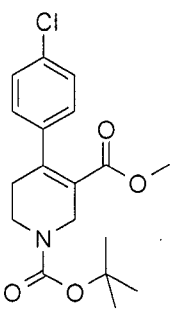
Preparación 28: 3-metil-4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P28)



A una suspensión enfriada con hielo de hidrocloruro de 4-oxo-3-piperidinacarboxilato de metilo (15,01 g) en diclorometano (250 ml) se le añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (17,76 g) y después se añadió gota a gota trietilamina (27 ml). Se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se vertió NH_4Cl saturado en la mezcla de reacción y las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico y se filtró sobre una capa de celite. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título (16,96 g).

MS (m/z): 258 $[MH]^+$, 202 $[MH-56]^+$.

Preparación 29: 3-metil-4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P29)

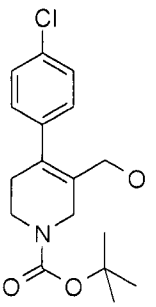


A una solución enfriada con hielo de 3-metil-4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P28, 8,5 g) en N,N-dimetilformamida (85 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% en aceite mineral (1,46 g) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0ºC. A la mezcla se le añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (12,39 g) en N,N-dimetilformamida (62 ml) y la mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadieron éter dietílico y NH_4Cl saturado. La capa acuosa se lavó con éter

dietílico y después las capas orgánicas recogidas se lavaron con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1/0 a 9/1 de ciclohexano/acetato de etilo) para obtener 3-metil-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (7,73 g). A una solución de este compuesto (3 g) y ácido (4-clorofenil)borónico (1,38 g) en tolueno (41 ml) se le añadió una solución de $Pd(PPh_3)_4$ (0,32 g) en etanol (30 ml) seguido de Na_2CO_3 (2 M, 22,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, después se añadió éter dietílico y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1/0 a 8/2 de ciclohexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (2,35 g).

MS (m/z): 352 $[MH]^+$, 296 $[MH-56]^+$.

Preparación 30: 4-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P30)

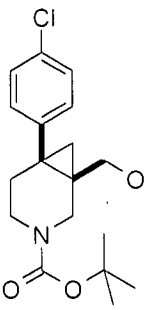


A una solución agitada de 3-metil-4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P29, 1,85 g) en éter dietílico (37,04 ml) a -20°C se le añadió gota a gota una solución 1 M de $LiAlH_4$ en éter dietílico (3,68 ml) y la mezcla resultante se agitó a -20°C durante 20 min. Se añadieron una solución de HCl al 2% en agua (4,44 ml), éter dietílico y agua y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,487 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,33 (d, 2 H) 7,12 (d, 2 H) 4,13 (s, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 3,61 (t, 2 H) 2,40 (s, 2 H) 1,46 - 1,52 (m, 9 H)

315

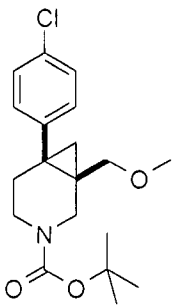
Preparación 31: (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(4-clorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P31).



A una suspensión enfriada con hielo de dietilcinc (1 M en hexano, 24,07 ml) en diclorometano anhidro (19,6 ml) se le añadió diyodometano (3,88 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. A la mezcla enfriada se le añadió rápidamente una solución de 4-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P30, 1,04 g) en diclorometano anhidro (11,3 ml), se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, después se añadió 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilpiridina (9,88 g) y después la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió HCl acuoso (1 M, 30 ml) y se dejó en agitación durante 30 min. La fase orgánica se separó y se extrajo con HCl, la fase ácida se basificó con NaOH 3 M para alcanzar un valor de pH de ~12 y después se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco, 90/7,5/2,5) para obtener una mezcla de [6-(4-clorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol y [4-(4-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]metanol (190 mg), que se disolvió (188 mg) en diclorometano anhidro (8 ml). A la solución se le añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (181,15 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después, se añadió gota a gota trietilamina (0,055 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron diclorometano (5 ml) y NH_4Cl saturado (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título, aún impuro por la presencia de 4-(4-clorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (270 mg).

MS (m/z): 338 $[MH]^+$, 282 $[MH-56]^+$; 324 $[MH]^+$, 270 $[MH-56]^+$.

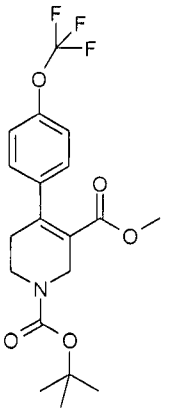
Preparación 32: (1R,6S/1S,6R)-6-(4-clorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P32)



Se desgasificaron el (1R,6S/1S,6R)-6-(4-clorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo impuro (P31, 270 mg) y NaH (al 60% en aceite mineral, 28,8 mg) con una corriente de nitrógeno y después se añadió N,N-dimetilformamida (7,5 ml) a 0°C. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota yodometano (0,099 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 h. Se realizaron tres adiciones más de NaH (al 60% en aceite mineral, 9,6 mg, 9,6 mg y 19,2 mg respectivamente) a 0°C y de yodometano (0,049 ml, 0,049 ml y 0,074 ml respectivamente) y toda la mezcla se agitó durante 18 h. Después de este periodo de tiempo, se vertieron en la mezcla acetato de etilo, agua y hielo y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título impuro por la presencia de 4-(4-clorofenil)-5-[(metiloxi)metil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (280 mg).

MS (m/z): 352 $[MH]^+$, 296 $[MH-56]^+$. 338 $[MH]^+$.

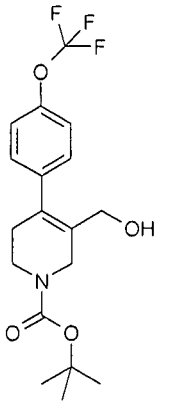
Preparación 33: 3-metil-4-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P33)



A una mezcla de 3-metil-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (2,5 g, P2), ácido {4-[(trifluorometil)oxi]fenil}borónico (1,52 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (265 mg) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron en secuencia tolueno (34 ml), etanol (25 ml) y Na_2CO_3 (2 M,,19 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas y después se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (2 veces), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó, obteniendo un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:9 a 3:7 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar el compuesto del título (2,5 g)

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,10 - 7,27 (m, 4 H) 4,13 - 4,35 (m, 2 H) 3,57 - 3,68 (m, 2 H) 3,53 (s, 3 H) 2,30 - 2,58 (m, 2 H) 1,53 (s, 9 H); **MS (m/z):** 402 $[MH]^+$.

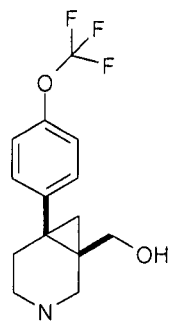
Preparación 34: 5-(hidroximetil)-4-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P34)



A una solución agitada de 3-metil-4-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P33, 2 g) en éter dietílico seco (40 ml) en una atmósfera de N_2 a -20°C se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ (1 M en éter dietílico, 3,6 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20°C durante 20 minutos, después se vertieron en la solución NH_4Cl saturado y éter dietílico y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo el compuesto del título (1,69 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,12 - 7,26 (m, 4 H) 4,15 (s, 2 H) 3,95 - 4,09 (m, 2 H) 3,63 (t, 2 H) 2,31 - 2,52 (m, 2 H) 1,53 (s, 9 H); **MS (m/z):** 374 $[MH]^+$.

Preparación 35: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il)metanol (P35)

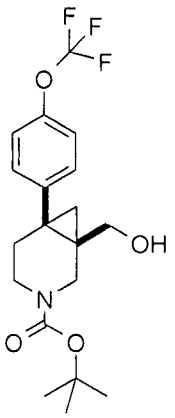


A una solución agitada de CH_2I_2 (36 g) y 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilpiridina (28 g)

en DCM seco (150 ml) en una atmósfera de N_2 a 0°C se le añadió gota a gota $ZnEt_2$ (1 M en hexano, 68 ml); la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se enfrió a -20°C. Se añadió gota a gota una solución de 5-(hidroximetil)-4-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P34, 1,69 g) en DCM seco (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 minutos y después durante una noche a temperatura ambiente. Al matraz de reacción se le añadió HCl 1 M y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos; las dos fases se separaron y la capa acuosa se basificó con NaOH 3 N. La solución básica se extrajo con éter dietílico (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se recogió con éter dietílico. Esta solución se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la fase acuosa se basificó con NaOH 3 N. La solución básica se extrajo con éter dietílico (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo el compuesto del título (170 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,36 (d, 2 H) 7,16 (d, 2 H) 3,39 (d, 1 H) 3,05 - 3,29 (m, 3 H) 2,64 - 2,86 (m, 2 H) 1,85 - 2,07 (m, 2 H) 1,05 - 1,13 (m, 1 H) 0,96 - 1,05 (m, 1 H); **MS (m/z):** 288 $[MH]^+$.

Preparación 36: 1-(hidroximetil)-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1*S*,6*R/1R,6S)*-1,1-dimetiletilo (P36)



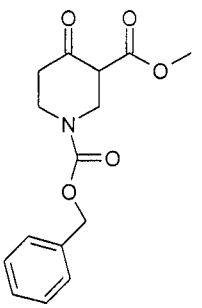
A una solución agitada de (1S,6R/1R,6S)-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il)metanol (170 mg) (P35) en DCM seco (6 ml) en una atmósfera de N_2 a 0°C se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (129 mg) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 15 minutos. A la solución se

320

le añadieron una solución acuosa saturada de NH_4Cl y DCM y después la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se retiró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 8:2 a 7:3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (173 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,35 (d, 2 H) 7,17 (d, 2 H) 3,73 - 3,90 (m, 2 H) 3,09 - 3,51 (m, 4 H) 2,06 - 2,20 (m, 1 H) 1,89 - 2,06 (m, 1 H) 1,51 (s, 9 H) 1,03 - 1,10 (m, 1 H) 0,93 - 1,02 (m, 1 H).

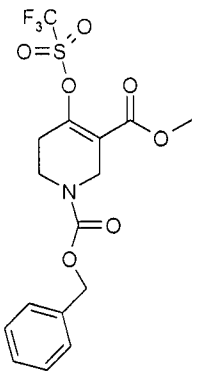
Preparación 37: 4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 3-metil-1-(fenilmetilo) (P37)



A una solución agitada de 4-oxo-3-piperidinacarboxilato (5 g) en DCM seco (50 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadió TEA (9 ml) a ta y después, a 0ºC, se añadió lentamente cloroformiato de bencilo (4,2 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos a 0ºC y durante 1 h a TA. La mezcla se inactivó a 0ºC con HCl 2 N. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (7,5 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 12,00 (s, 1 H) 7,31 - 7,50 (m, 5 H) 5,19 (s, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,67 (t, 2 H) 2,42 (s, 2 H)

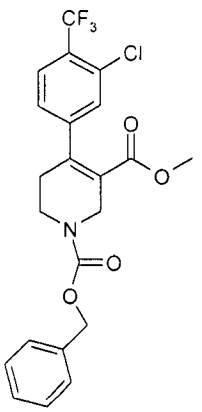
Preparación 38: 1-(fenilmetil) 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1,3-piperidinadicarboxilato de 3-metilo (P38)



A una solución agitada de 1-(fenilmetil) 4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 3-metilo (7,5 g) (P37) en DMF seca (80 ml) en una atmósfera de N_2 a 0°C se le añadió NaH al 60% en aceite mineral (1,13 g). Después de 10 min de agitación a 0°C, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (9,64 g) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la fase se extrajo con Et_2O (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título (10 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,34 - 7,46 (m, 5 H) 5,19 (s, 2 H) 4,38 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,72 (t, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 2,55 (s, 2 H); **MS (m/z):** 424 $[MH]^+$

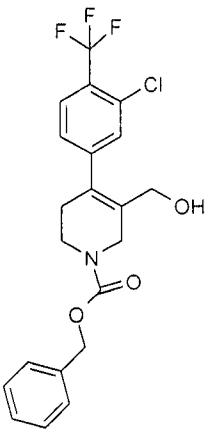
Preparación 39: 1-(fenilmetil) 4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 3-metilo (P39)



A una solución agitada de 1-(fenilmetil) 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1,3-piperidinadicarboxilato de 3-metilo (3 g) (P38) y ácido [3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (1,826 g) en tolueno seco (37 ml) en una atmósfera de N_2 a 0°C se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (292 mg) disuelto en EtOH absoluto (26 ml), seguido de Na_2CO_3 2 M (21 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Después, a la solución se le añadió Et_2O y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con Et_2O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 9:1 a 8:2 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,03 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,43 - 7,52 (m, 2 H) 7,31 - 7,43 (m, 5 H) 7,24 (d, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 4,21 - 4,44 (m, 2 H) 3,64 - 3,77 (m, 2 H) 3,55 (s, 3 H) 2,51 (s, 2 H); **MS (m/z):** 454 $[MH]^+$

Preparación 40: 4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (P40)

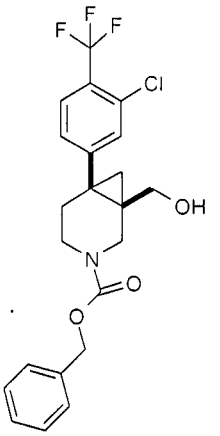


A una solución agitada de 1-(fenilmetil) 4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 3-metilo (P39, 3,03 g) en éter dietílico seco (60 ml) en una atmósfera de N_2 a -20°C se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ (1 M en éter dietílico, 6,25 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20°C durante 20 minutos y después a la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de NH_4Cl y éter dietílico. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se

extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 9:1 a 7:3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (700 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,30 - 7,56 (m, 8 H) 5,21 (s, 2 H) 4,25 (s, 2 H) 3,94 - 4,08 (m, 2 H) 3,72 (t, 2 H) 2,44 (s, 2 H); **MS (m/z):** 426 $[MH]^+$

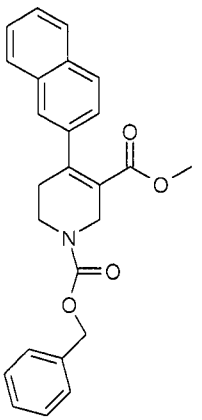
Preparación 41: 6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-fenilmetilo (P41)



A una solución agitada de CH_2I_2 (13,25 g) en DCM seco, en una atmósfera de N_2, a 0°C, se le añadió $ZnEt_2$ 1 M en hexano (24 ml) y después de 30 min la mezcla de reacción se enfrió a -20°C. Se añadió 4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (700 mg) (P40) en DCM seco (cantidad total de DCM 60 ml); y la solución se agitó durante 30 min a -20°C y a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,1 M y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 9:1 a 7:3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 430 mg del compuesto del título impuro en una mezcla con 4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (proporción = 2:1 del análisis por RMN).

MS (m/z): 440 $[MH]^+$, 426 $[MH]^+$

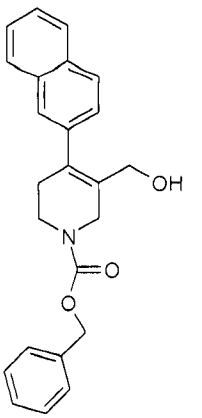
Preparación 42: 1-(fenilmetil) 4-(2-naftalenil)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 3-metilo (P42)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para la Preparación 33 con un rendimiento de 2,28 g partiendo de 1-(fenilmetil) 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1,3-piperidinadicarboxilato de 3-metilo (3 g, P38).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,08 - 7,90 (m, 12 H) 5,23 (s, 2 H) 4,28 - 4,48 (m, 2 H) 3,64 - 3,84 (m,2 H) 3,49 (s, 3 H) 2,53 - 2,72 (s a, 2 H)

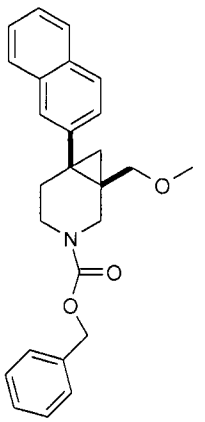
Preparación 43: 5-(hidroximetil)-4-(2-naftalenil)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (P43)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para la Preparación 34 con un rendimiento de 1,275 g partiendo de 1-(fenilmetil) 4-(2-naftalenil)-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 3-metilo (2,28 g, P42).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,21 - 7,91 (m, 12 H) 5,23 (s, 2 H) 4,20 - 4,37 (m, 2 H) 4,00 - 4,18 (m, 2 H) 3,64 - 3,83 (m, 2 H) 2,43 - 2,63 (m, 2 H)

Preparación 44: 1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-fenilmetilo (P44)



Etapa a)

Se preparó una extracción impura de (1*R*,6*S*)-1-(hidroximetil)-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de fenilmetilo (850 mg) partiendo de 5-(hidroximetil)-4-(2-naftalenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (1,275 g) (P43) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para la Preparación 41.

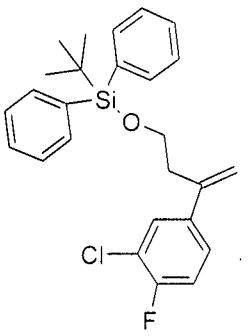
Etapa b)

El compuesto del título se preparó partiendo de (1*R*,6*S*)-1-(hidroximetil)-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de fenilmetilo (850 mg) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para E14, Etapa A, con un rendimiento de 600 mg.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,04 - 7,90 (m, 12 H) 5,20 (t, 2 H) 4,01 (m, 1 H) 3,78 - 3,92 (d, 1 H) 3,44 - 3,56 (m, 2 H) 3,16 - 3,24 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 2,98 - 3,03 (m, 1

H) 2,16 - 2,30 (m, 1 H) 1,95 - 2,12 (m, 1 H) 1,16 - 1,25 (m, 1 H) 1,01 - 1,12 (m, 1 H); **MS (m/z):** 402 $[MH]^+$

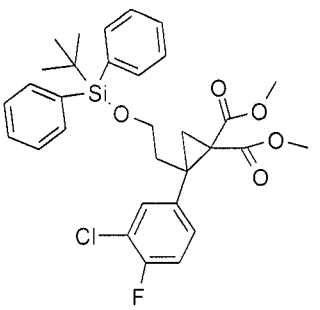
Preparación 45: {[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-buten-1-il]oxi}(1,1-dimetiletil)difenilsilano (P45)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para la Preparación 13 con un rendimiento de 3,624 g partiendo de [(3-bromo-3-buten-1-il)oxi](1,1-dimetiletil)difenilsilano (3,890 g, P12).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,00 - 7,65 (m, 13 H) 5,29 (m, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 3,74 (t, 2 H) 2,70 (t, 2 H) 1,02 (s, 9 H)

Preparación 46: 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}etil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (P46)

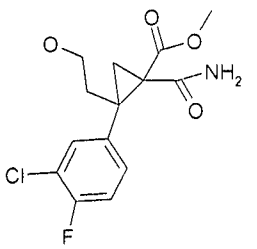


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 2,61 g partiendo de {[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-buten-1-il]oxi}(1,1-dimetiletil)difenilsilano (P45, 3,624 g) y de

diazenilpropanodioato de dimetilo (1,98 g) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para la Preparación 14.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,25 - 7,62 (m, 11 H) 7,04 - 7,11 (m, 1 H) 6,99 (t, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,49 - 3,59 (m, 1 H) 3,33 - 3,46 (m, 4 H) 2,10 - 2,26 (m, 2 H) 1,76 - 1,87 (m, 1 H) 1,59 - 1,66 (m, 1 H) 0,99 - 1,10 (m, 9 H); **MS (m/z):** 569 $[MH]^+$

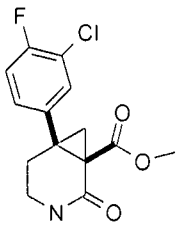
Preparación 47: 1-(aminocarbonil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)ciclopropanocarboxilato de metilo (P47)



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 1,05 g partiendo de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}etil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (2,61 g, P46) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito previamente para la Preparación 15.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 8,19 (s, 1 H) 7,34 (d, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,10 (t, 1 H) 5,76 (s, 1 H) 3,42 - 3,66 (m, 2 H) 3,06 - 3,26 (m, 3 H) 1,89 - 2,35 (m, 4 H); **MS (m/z):** 316 $[MH]^+$

Preparación 48: 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-metilo (48)

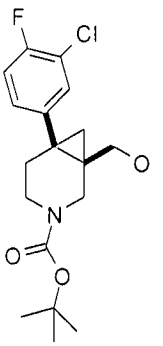


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 360 mg partiendo de 1-

(aminocarbonil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,05 g, P47) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para la Preparación 16.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,42 (dd, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,10 (t, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 2,85 - 3,42 (m, 2 H) 2,33 - 2,48 (m, 1 H) 2,24 - 2,32 (m, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 1,99 (d, 1 H); **MS (m/z):** 298 $[MH]^+$

Preparación 49: 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (P49)

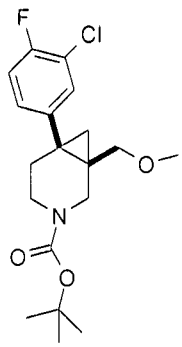


El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 184 mg partiendo de 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-metilo (360 mg, P48) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para la Preparación 5 (Método C).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,37 (dd, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,09 (t, 1 H) 3,72 - 3,89 (m, 2 H) 3,26 - 3,46 (m, 3 H) 3,11 - 3,26 (m, 1 H) 1,90 - 2,16 (m, 2 H) 1,51 (s, 9 H) 1,01 (dd, 2 H)

Preparación 50: 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (P50)

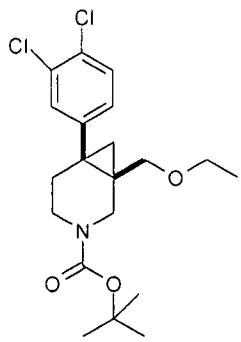
329



El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 164 mg partiendo de 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (184 mg, P49) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 14, Etapa A.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,38 (d, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,07 (t, 1 H) 3,86 (s, 1 H) 3,70 (d, 1 H) 3,27 - 3,42 (m, 2 H) 3,15 (s, 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 1 H) 2,86 (d, 1 H) 1,92 - 2,13 (m, 2 H) 1,44 - 1,54 (m, 9 H) 0,90 - 1,03 (m, 2 H)

Preparación 51: (*1R,6S/ 1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P51)



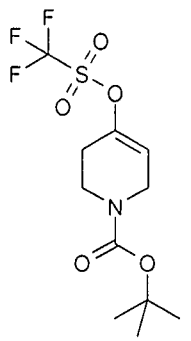
A una solución agitada de 6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)- 1,1-dimetiletilo (P5, 0,1 g) en DMF seca (2 ml), en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 13 mg) y la agitación se continuó durante 5 min. Después de este periodo de tiempo, se añadió yodoetano (28 µl) y la mezcla de reacción se

agitó durante una noche a TA. Se añadió añadieron cantidades adicionales de hidruro sódico (3 mg) y yodoetano (28 µl) y la mezcla se agitó durante 4 h más. Se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1/0 a 8/2 de cy/EA) para dar el compuesto del título (79 mg).

RMN (^{1}H, MeOH-d_4): δ 7,48 (s, 1 H) 7,35 (d, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 3,7 – 3,4 (m, 2 H) 3,3 (m, 3 H) 3,15 (m, 2 H) 2,85 (d, 1H) 2,0 (m, 2 H) 1,5 (s, 9 H) 1,1 (t, 3H) 0,95 (m, 2H);

MS (m/z): 422 $[M+Na]^+$.

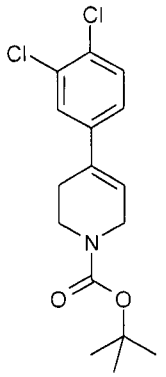
Preparación 52: 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P52)



A una solución agitada de diisopropilamina (0,77 ml) en THF seco (12 ml) a -78°C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió butillitio (2,5 M en hexano, 2,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se añadieron DMPU (1,8 ml) y una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. Después, se añadió una solución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,97 g) en THF (6 ml) y la agitación se continuó a 0°C durante 9 horas y a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 2:8 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar 1,375 g del compuesto del título.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 5,79 (s a, 2 H) 4,07 (m, 2 H) 3,65 (m, 2 H) 2,47 (m, 2 H) 1,50 (s, 9 H).

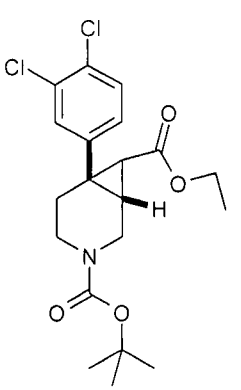
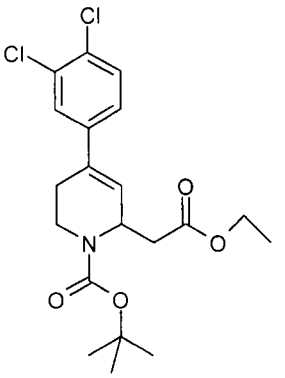
Preparación 53: 4-(3,4-diclorofenil)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P53)



A una mezcla de 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P52, 500 mg), ácido 3,4-diclorofenilborónico (330 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron en secuencia tolueno (6,5 ml), etanol (5 ml) y Na_2CO_3 (2 M,,5 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas y después se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se vertió en la solución NH_4Cl saturado (30 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó, obteniendo un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:9 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar el compuesto del título (400 mg).

MS (m/z): 328 $[MH]^+$

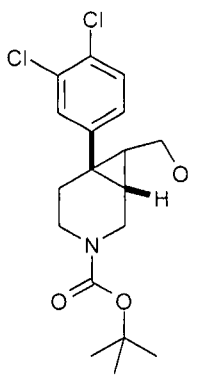
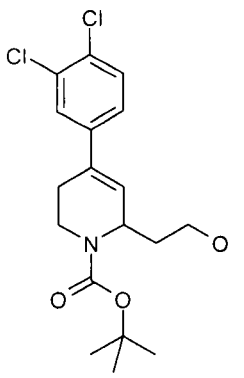
Preparación 54: 7-etil-(1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3,7-dicarboxilato de 3-(1,1-dimetiletilo) y 4-(3,4-diclorofenil)-6-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P54)

A una solución de 4-(3,4-diclorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P53, 825 mg) en DCE (10 ml) se le añadió dímero de acetato de rodio (110 mg). La mezcla se calentó a 40°C y se añadió una solución de diazoacetato de etilo (0,31 ml) en DCE (2,5 ml) con una bomba de jeringa durante 4 h, manteniendo la temperatura interna a 50°C durante la adición. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 2:8 de acetato de etilo/ciclohexano) para dar 170 mg de una mezcla de los compuestos del título.

MS (m/z): 414 $[MH]^+$

Preparación 55: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-(3,4-diclorofenil)-6-(2-hidroxietil)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P55)

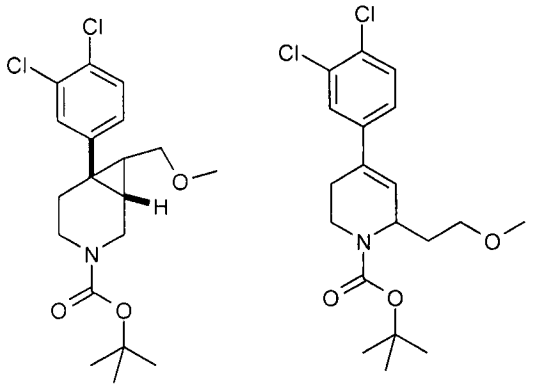



A una solución agitada de 7-etil-(1S,6R/1R,6S) -6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3,7-dicarboxilato de (1,1-dimetiletilo) y 4-(3,4-diclorofenil)-

6-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P54, obtenido siguiendo un procedimiento análogo al descrito previamente para P54, 38 mg) en tolueno seco (1 ml) en una atmósfera de N_2 a -20°C se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ (1 M en éter dietílico, 0,37 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20°C durante 1 hora, después se añadió NH_4Cl saturado y los productos se extrajeron con acetato de etilo. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida para dar una mezcla de los compuestos del título en forma de un producto bruto (30 mg).

MS (m/z): 372 $[MH]^+$

Preparación 56: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-(3,4-diclorofenil)-6-[2-(metiloxi)etil]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P56)

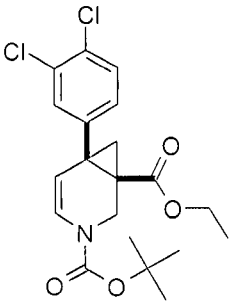


A una solución agitada de (1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-(3,4-diclorofenil)-6-(2-hidroxietil)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P55, 30 mg) en DMF seca (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 5 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió yoduro de metilo (10 µl), se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua enfriada y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de los compuestos

del título en forma de material bruto (35 mg).

MS (m/z): 386 $[MH]^+$

Preparación 57: 1-etil-(1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-1,3-dicarboxilato de 3-(1,1-dimetiletilo) (P57)



Etapa a)

Un reactor de laboratorio de 50 l con camisa calefactora se cargó con *terc*-butóxido de litio (1,85 kg, 23,1 mol, 3 equiv.) y 1-metil-2-pirrolidinona (19,1 kg). La mezcla se agitó durante ~30 min y la solución resultante se cargó en un recipiente a presión para el uso posterior.

Un reactor de laboratorio de 50 l, limpio y con camisa calefactora se cargó con una solución de 3-etil-4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) en tolueno (preparada de una manera similar a la descrita en P72, que contenía P72 en una cantidad teórica de 3,09 kg) a través de un filtro en línea Meissner™ de 0,45 μm. Las líneas y el filtro se lavaron con una pequeña cantidad de tolueno. El tolueno se retiró completamente de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (16,0 kg) y la solución resultante se enfrió a 20°C y se mantuvo durante una noche debido a las limitaciones de tiempo. Se cargó cloroyodometano (4,15 kg, 3,05 equiv.) en el reactor y la suspensión resultante se enfrió a -4°C. Se añadió una porción de la solución preparada previamente de *terc*-butóxido de litio en 1-metil-2-pirrolidinona (16,9 kg, ~2,4 equiv. de base) durante 28 min y la solución resultante se calentó a 19°C y se agitó durante 80 min. Se añadió todo de una vez ácido acético (0,69 kg, 1,5 equiv.), seguido de una adición lenta de agua (8,5 kg) durante ~10 min. La mezcla se agitó durante ~5 min y se añadió agua (13,1 kg) durante 18 min. La suspensión resultante se enfrió a 11°C y se mantuvo durante 100 min. Los sólidos

se recogieron por filtración. Se cargaron agua (3,9 kg) y metanol (9,21 kg) en el reactor para aclararlo y la solución acuosa de metanol resultante se usó para lavar la torta del producto. Los sólidos amarillos resultantes se secaron hasta alcanzar un peso constante en una estufa de vacío a 55°C para proporcionar 2,57 kg del compuesto del título con un rendimiento de 81%.

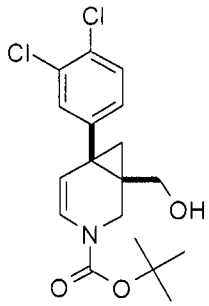
RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,32 (2H, m), 7,08 (1H, m), 6,62 (1H, m a), 5,13 (1H, m a), 4,24 (1H, m a), 3,76 (3H, m a), 2,29 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,49 (9H, s), 0,91 (3H, m a)

Etapa B) (recristalización)

Un reactor de laboratorio de 50 l con camisa calefactora se cargó con 1-etil-(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-1,3-dicarboxilato de (±)-3-(1,1-dimetiletilo) (P57, 4,40 kg, 11,0 mol, 1 equiv.) y heptano (15,1 kg, 22,1 l, 5 vol). La suspensión resultante se calentó a aproximadamente 80°C y se filtró en un reactor de laboratorio de 50 l, limpio y con camisa calefactora. El filtro y las líneas se aclararon con heptano (3,0 kg, 4,4 l, 1 vol) y el aclarado se combinó con el filtrado. La solución se calentó a 80°C y después se enfrió a 22°C durante 107 min. No se formaron cristales, por lo que se recogió una pequeña alícuota. Se formaron espontáneamente cristales en la alícuota y se devolvieron al reactor, lo que provocó una rápida cristalización. La suspensión se calentó de nuevo a 80°C y se enfrió a 22°C durante 105 min. Durante la refrigeración, una pequeña alícuota se puso a 52°C. La pared del vial que mantenía la alícuota se raspó para iniciar la cristalización y la suspensión resultante se combinó con la solución a granel cuando su temperatura había alcanzado 47°C. Los sólidos se recogieron por filtración, el reactor se aclaró con heptano (3,0 kg, 4,4 l, 1 vol) y el aclarado se usó para lavar la torta de filtro. Los sólidos se secaron hasta alcanzar un peso constante en una estufa de vacío a 50-60°C para proporcionar 2,954 kg, rendimiento de 67%, del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,35 (2H, m), 7,27 ($CDCl_3$), 7,11 (1H, m), 6,65 (1H, m a), 5,16 (1H, m a), 4,27 (1H, m a), 3,79 (3H, m a), 2,32 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,52 (9H, s), 0,94 (3H, m a)

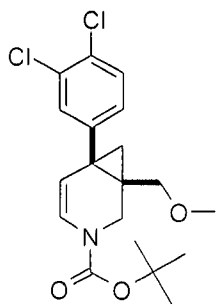
Preparación 58: (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P58)



Se disolvió 1-etil-(1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-1,3-dicarboxilato de 3-(1,1-dimetiletilo) (P57, 39,97 g, 0,9694 mol, 1 equiv.) en THF (80 ml, 2 vol). Se añadió una solución de $LiBH_4$ 2 M en THF (120 ml, 0,242 mol, 2,5 equiv.) y la solución resultante se enfrió con un baño de agua a temperatura ambiente. Se añadió etanol (28,5 ml, 0,485 mol, 5 equiv.) durante 65 min. La reacción se agitó durante 40 min y se añadió heptano (200 ml, 5 vol). Se añadió agua (10 ml, 550 mol, 5,7 equiv.) durante ~10 min y la suspensión resultante se agitó durante 15-20 min. Se añadió más agua (200 ml, 5 vol), la mezcla se agitó durante 15 min y las capas se dejaron reposar y se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (200 ml, 5 vol), después se filtró a través de papel de filtro marca Whatman nº2 y se concentró al vacío. El aceite resultante se secó en una estufa de vacío a 60ºC durante ~72 h para proporcionar 29,48 g, rendimiento de 82%, del compuesto del título en forma de un sólido vidrioso.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,38 (2H, m a), 7,15 (1H, m a), 6,60 (1H, m a), 5,12 (1H, m a), 4,24 (1H, m a), 3,38 (2H, m a), 3,29 (1H, m a), 1,51 (10H, m a), 1,30 (1H, m a).

Preparación 59: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P59)

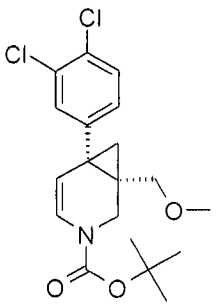


Se disolvió (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P58, 28,4 g, 76,7 mmol) en DMSO (225 ml). Después, la solución se trató con hidróxido potásico (en polvo, 17,2 g, 0,3 mol) y se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota yodometano (9,5 ml, 0,15 mol) durante 15 min y la reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Después, se interrumpió con agua (115 ml) y MTBE (250 ml) y se agitó durante 1 h. Después, las fases se separaron y la fase superior (orgánica) se lavó con agua (115 ml) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite (peso bruto 32 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,40 (1H, d, *J* = 4 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,15 (1H, dd, *J* = 8, 4 Hz), 6,55 (1H, m a), 5,08 (1H, m a), 4,19 (1H, m a), 3,27 (1H, m a), 3,10 (3H, s a), 3,04 (1H, m a), 2,96 (1H, m a), 1,49 (9H, s a), 1,42 (1H, d, *J* = 4 Hz), 1,28 (1H, m a).

MS (m/z): 328 [M -t-Bu + 2H]+

Preparación 60: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P60)

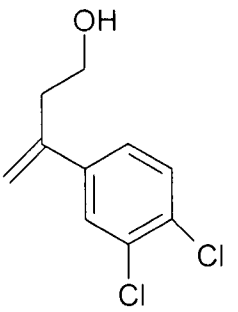


Se disolvió (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P59, 36 gramos, 9,4 mmol) en 370 ml (IPA al 5% en heptano) y los dos enantiómeros se separaron por HPLC quiral.

Rt = 5,7 min [Columna usada para el proceso: Chiralpak AD, 20 μm, 20 x 250 mm, (temp. ambiente) Parámetros de proceso: Flujo: 15 ml/min; Detección: 225 & 280 nm; Material de alimentación: 100 mg/ml]

Después de la evaporación del disolvente, el producto se aisló en forma de un aceite (16,2 g, pureza óptica, 99,2%).

Preparación 61: 3-(3,4-diclorofenil)-3-buten-1-ol (P61)

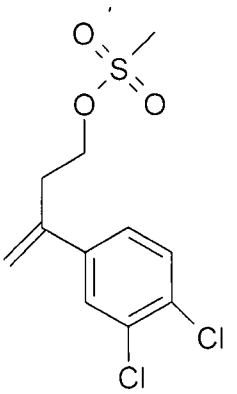


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador mecánico, en una atmósfera de argón, se disolvieron ácido 3,4-diclorofenilborónico (128 g, 672 mmol) y 3-bromo-3-buten-1-ol (78 g, 517 mmol) en tolueno (1230 ml) y etanol (492 ml). A esta solución se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,8 g, 25,8 mmol) seguido de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (517 ml, 1033 mmol). La mezcla resultante se calentó a una temperatura interna de 75°C. Después de 30 minutos, se formó un precipitado espeso. Después de 1 h, se añadió agua (50 ml) para hacer que el sólido se redisolviera y la mezcla de reacción se volvió de color amarillo ligeramente opalescente. Después de 3 h, se consiguió la reacción.

El matraz se enfrió a temperatura ambiente (se formó un precipitado) y la mezcla se recogió con una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ (468 ml), agua (468 ml) y AcOEt (468 ml). Cuando se añadió el agua, el sólido se disolvió; las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt (2 x 936 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el material bruto (200 g) en forma de un aceite denso negro. Este aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 8/2 a 7/3 de ciclohexano/AcOEt. La evaporación del disolvente produjo el compuesto del título (73 g) en forma de un aceite denso negro.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,51 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 5,34 - 5,53 (m, 1 H), 5,02 - 5,29 (m, 1 H), 3,60 - 3,95 (m, 2 H), 2,57 - 2,94 (m, 2 H), 1,50 (t, 1 H)

Preparación 62: metanosulfonato de 3-(3,4-diclorofenil)-3-buten-1-ilo (P62)



En un matraz de fondo redondo, se disolvió 3-(3,4-diclorofenil)-3-buten-1-ol (P61, 73 g, 336 mmol) en DCM (900 ml) para dar una solución amarilla. Después, se añadió trietilamina (69,9 ml, 504 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de +5°C con un baño de hielo.

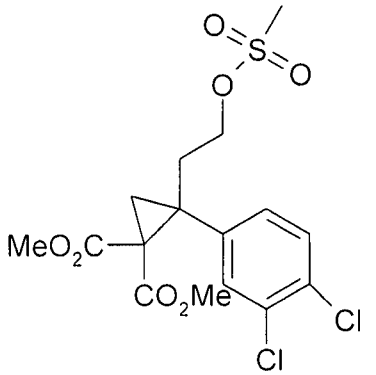
Después, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (36,7 ml, 471 mmol) durante 30 min. manteniendo la temperatura interna por debajo de +5°C con un baño de hielo. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 3 h, la mezcla de reacción (suspensión) se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa sat. de cloruro de amonio (400 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de +10°C con un baño de hielo. Al final de la adición, el valor del pH de la fase acuosa era casi 1. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml), se secaron (Na2SO4) y se evaporaron para dar un producto bruto (101 g) que se purificó sobre una capa de gel de sílice (1000 g) eluyendo con 9/1 a 1/1 de ciclohexano/EtOAc para producir el compuesto del título (90,8 g) en forma de un aceite amarillo oscuro.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,49 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 5,46 (d, 1 H), 5,25 (d, 1 H), 4,32 (t, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,93 (t, 2 H)

HPLC (creciente): Rt = 5,37 min

Preparación 63: 2-(3,4-diclorofenil)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (P63)

340



En un matraz de fondo redondo, se disolvió metanosulfonato de 3-(3,4-diclorofenil)-3-buten-1-ilo (P62, 90,8 g, 308 mmol) en clorobenceno (200 ml) para dar una solución verde.

Se añadió dímero de acetato de rodio (6,80 g, 15,38 mmol). La suspensión se calentó a una temperatura interna de +65°C y se añadió gota a gota diazopropanodioato de dimetilo (78 g, 492 mmol, para un procedimiento de preparación de referencia véase *Synthetic Communication 1987, 17 (14), 1709-1716*) disuelto en clorobenceno (150 ml) (durante 2,5 h), manteniendo la temperatura interna por debajo de 65-67°C. Al final de la adición, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con DCM (300 ml) y se filtró sobre una capa de celite para separar el catalizador.

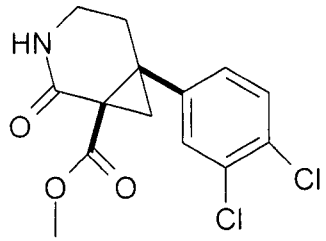
La solución se evaporó al vacío hasta alcanzar un volumen de 1/3 y el material bruto (277 g) se purificó sobre una capa de sílice (1,3 kg de gel de sílice) eluyendo con 7/3 a 1/1 de ciclohexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (128,25 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,41 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 3,94 - 4,06 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,42 (dt, 1 H), 2,21 (d, 1 H), 1,89 - 2,03 (m, 1 H), 1,82 (d, 1 H)

HPLC (creciente): Rt = 5,15 min

Preparación 64: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de metilo (P64)

341



En un reactor Parr de 5 l se disolvió 2-(3,4-diclorofenil)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (P63, 158 g, 372 mmol) en amoniaco 2 M en metanol (3000 ml) para dar una solución amarilla.

La solución se calentó a +75°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante una noche (presión interna = 2 atm). Después de 24 h, la reacción se completó.

La solución se concentró para obtener un residuo que se mezcló con un residuo (89,3 g) de una preparación análoga realizada sobre otra extracción de 2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1,1-ciclopropanodicarboxilato de 2-(3,4-diclorofenilo). El disolvente se evaporó para obtener un aceite bruto (280 g). A este aceite se le añadieron AcOEt (5 l) y HCl acuoso 1 M (2,5 l) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min en un reactor de 10 l.

Se obtuvo una suspensión diluida (una mezcla de fase orgánica, fase acuosa y sólido).

El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para producir una primera extracción del compuesto del título (54,9 g).

Las capas orgánica y acuosa se separaron. Después, la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M (2 l), se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta 1/10 del volumen. Precipitó un sólido. Se filtró, se lavó con éter dietílico (150 ml) y se secó al vacío para producir una segunda extracción del compuesto del título (34,4 g).

Las aguas madre de la filtración se concentraron al vacío para obtener un aceite pardo. Este residuo se trituró con éter etílico (1 x 50 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con éter etílico frío y se secó para dar una tercera extracción del compuesto del título (7,27 g) en forma de un sólido blanquecino.

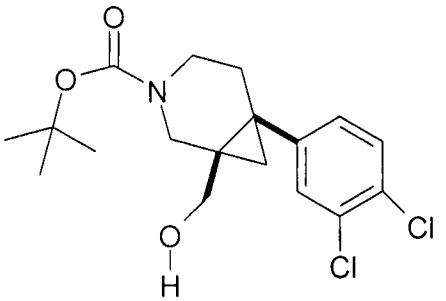
Las aguas madre se concentraron y se cromatografiaron sobre Biotage 75M (gel de sílice) eluyendo con AcOEt para dar un sólido que se trituró en éter etílico (35 ml) para dar una cuarta extracción del compuesto del título (6,2 g).

De esta manera, se obtuvo una cantidad global de 102,7 g de producto.

342

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,47 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 5,73 (s a, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,07 - 3,41 (m, 2 H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,28 (d, 1 H), 2,17 (d, 1 H), 1,93 (d, 1 H)

Preparación 65: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P65)



Etapa a)

En un matraz de fondo redondo, se disolvió (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de metilo (P64, 90 g, 286 mmol) en THF (1450 ml) para dar una suspensión gris. Se añadió gota a gota complejo de borano y tetrahidrofurano 1 M (1633 ml, 1633 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de + 5°C. La mezcla resultante se calentó suavemente a reflujo durante 7 h. La mezcla se enfrió a +3°C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol (200 ml); después, se añadió HCl 6 M (450 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de +6°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h.

La solución ácida se concentró al vacío para retirar THF y después se añadió agua (900 ml). El valor del pH de la solución final era casi 1. Esta solución se lavó con éter etílico (2 x 200 ml). La solución acuosa se basificó mediante la adición en porciones de carbonato potásico hasta un valor de pH de 8-9, después se añadió THF (1200 ml) y la mezcla resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa b)

Un matraz de fondo redondo se cargó con la mezcla de la etapa a) (aproximadamente 2700 ml, pH = 8-9). Se añadió en porciones dicarbonato de di-*terc*-butilo (80 ml, 343 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo

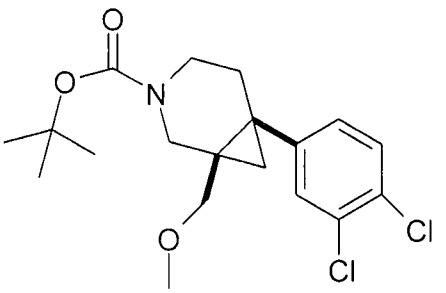
343

de nuevo con acetato de etilo (3 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener un aceite bruto (165 g) que se purificó sobre una capa de sílice (gel de sílice 1500 g), eluyendo con 8/2 de ciclohexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (110 g) en forma de un aceite incoloro espumoso.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 3,73 - 3,90 (m, 2 H), 2,99 - 3,49 (m, 4 H), 1,91 - 2,13 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 0,92 - 1,07 (m, 2 H).

HPLC (creciente): Rt = 6,12 min

Preparación 66: (1*S*,6*R*/*1R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P66)



En un matraz de fondo redondo de 1 l, se disolvió (1*S*,6*R*/*1R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P65, 47,56 g, 128 mmol) en THF (800 ml) para dar una solución incolora. Se añadió hidruro sódico (10,22 g, 256 mmol) manteniendo la temperatura interna a 0°C. Después de 30 min, se añadió gota a gota MeI (15,98 ml, 256 mmol) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

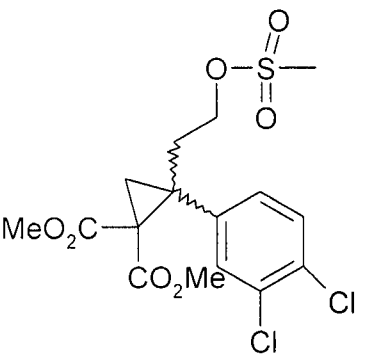
La mezcla se inactivó mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ acuoso sat. (500 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de +15°C. La suspensión resultante se filtró y el sólido se disolvió con agua (200 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar el material bruto (54 g) que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 95/5

a 75/25 de ciclohexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (42,33 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,40 - 7,43 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,67 (d, 1 H), 3,26 - 3,40 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,97 - 3,10 (m, 1 H), 2,81 - 2,91 (m, 1 H), 1,90 - 2,07 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 0,91 - 1,02 (m, 2 H)

HPLC (creciente): Rt = 7,15 min

Preparación 67: (2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo y (2*R*)-2-(3,4-diclorofenil)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo (P67)



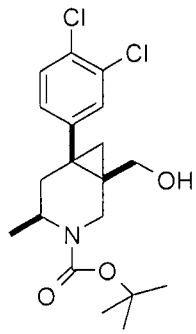
Se disolvieron metanosulfonato de 3-(3,4-diclorofenil)-3-buten-1-ilo (2,0 g, 6,78 mmol) y Rh2[(S)-4-Cl-nttl]4 (preparación del catalizador descrita en *Helv. Chem. Act., vol. 88 (2005), p. 216 y ss.)* (0,105 g, 0,066 mmol) en clorobenceno (10 ml) a 25ºC. Se añadió gota a gota una solución de diazopropanodioato de dimetilo (1,7 g, 10,75 mmol) en clorobenceno (10 ml) durante 2 h.

El clorobenceno se evaporó y el residuo se cromatografió sobre sílice (malla 230-400) eluyendo con 8/2 a 7/3 de ciclohexano/AcOEt para producir el compuesto del título (2,65 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,41 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 3,94 - 4,06 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,42 (dt, 1 H), 2,21 (d, 1 H), 1,89 - 2,03 (m, 1 H), 1,82 (d, 1 H)

HPLC Quiral (Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm); Fase móvil: n-Hexano/Etanol al 70/30% v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 210-340: Enant. 1 (Rt = 9,6 min) /Enant. 2 (Rt = 11,7 min) = 60/40% de área

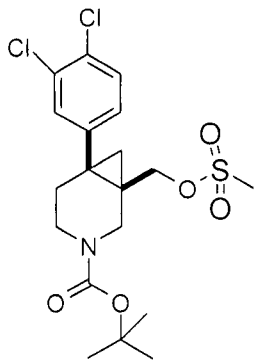
Preparación 68: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-4-metil-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P68)



Se disolvieron 4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P22, dos extracciones preparadas de una manera análoga a la descrita previamente para P22, 260 mg) en DCM (5 ml). Se añadió a -20°C a una suspensión obtenida mediante la adición de dietilcinc 1,0 M en hexano (4,19 ml) a una solución de diyodometano (0,676 ml) en DCM (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de una solución saturada de NH_4Cl y las dos fases se agitaron durante 30 min. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-40%/ciclohexano produjo 75 mg de un aceite incoloro.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,40 - 7,42 (m, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 3,39 - 3,48 (m, 2 H), 3,20 - 3,27 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 1,81 - 1,91 (m, 1 H), 1,61 - 1,69 (m, 1 H), 1,47 - 1,50 (s, 9 H), 1,24 - 1,28 (d, 3 H), 0,84 - 0,94 (m, 2 H).

Preparación 69: (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P69)

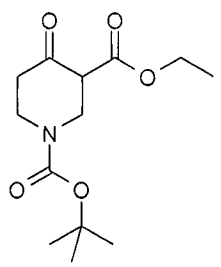


Se disolvieron (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P5, 132 mg) y trietilamina (74 µl) en DCM (5 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (38 µl) a temperatura ambiente. Después de una noche en agitación, se añadieron DCM y una solución saturada de NH_4Cl.

El disolvente orgánico se evaporó, obteniendo el compuesto del título (140 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,4 (m, 2 H) 7,1 (d, 1 H) 3,9 (d, 2 H) 3,75 (m, 1 H) 3,7 (s, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 2,9 (m, 3 H) 1,7 (m, 1 H) 1,5 (s, 9 H) 1,1 – 1,2 (dd, 2 H); MS (m/z): 450 $[MH]^+$

Preparación 70: 3-etil-4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P70)

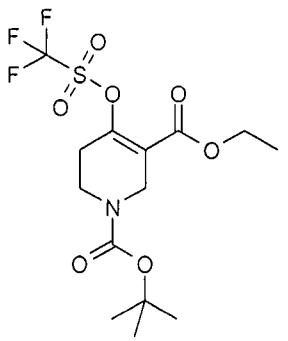


En una suspensión de hidrocloruro de 3-etilcarboxilato-4-piperidona (5 kg, 24,08 mol, Alfa Aesar) en heptano (12,7, kg) se cargó trietilamina (7,25 kg, Alfa Aesar) a temperatura ambiente y después la suspensión se agitó durante 15 minutos. Después, a la reacción se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,3 kg, 28,89 mol, 1,2 equiv., Alfa Aesar) durante 20 minutos en forma de una solución en heptano (4,1 kg) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 min. Después, se cargó agua (25 l) en la reacción a

temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Después, las capas se dejaron separar y la capa acuosa se retiró. Después, la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (25 l) y agua (22 l). Después, la capa orgánica resultante se concentró para dar un aceite por destilación al vacío, con una temperatura de la camisa calefactora de 20°C. Cuando se concentró para dar un aceite, se cargó en la reacción etanol (13,7 kg)/agua (17,5 kg) y se calentó 50°C. Cuando la temperatura de reacción se estabilizó, la reacción se enfrió a 10°C a una velocidad de 0,25°C/min. La reacción se mantuvo a -10°C durante más de 6 horas. Después, los sólidos resultantes se filtraron y el filtrado se usó para aclarar el reactor y lavar la torta de filtro. Después, los sólidos recuperados se secaron a temperatura ambiente a vacío total con purgado de N_2. Se aislaron 6354 gramos del compuesto del título (rendimiento de 97%).

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ ppm 1,13 - 1,30 (m, 3 H) 1,40 (s, 9 H) 2,32 (t, *J* = 5,98 Hz, 2 H) 3,48 (t, *J* = 5,98 Hz, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,21 (c, *J* = 7,08 Hz, 2 H)

Preparación 71: 3-etil-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P71)

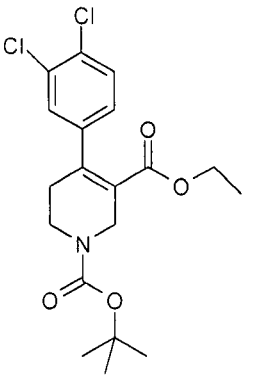


Se disolvió 3-etil-4-oxo-1,3-piperidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P70, 380,48 g, 1,40 mol) en tolueno (2,97 kg). La solución se agitó durante 10 min, después se enfrió a -7°C y después se trató con N,N-diisopropiletilamina (271,56 g, 2,10 mol) mientras se mantenía la reacción por debajo de -7°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 10 minutos, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (436,29 g, 1,55 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 1°C durante 31 minutos.

HPLC: Rt = 2,69 min (el análisis con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series se realiza sobre una Agilent Zorbax SB C18 (50 x 3,0 mm, 1,8 μm), fase móvil:

agua:acetonitrilo:TFA (al 0,05%), gradiente de 0 a 95% en 2,5 min, mantenido durante 0,2 min, después reequilibrado; T = 60°C; flujo = 1,5 ml/min)

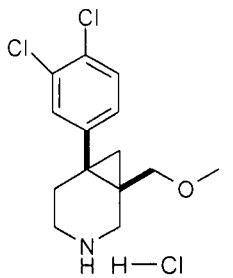
Preparación 72: 3-etil-4-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-1,3(2*H*)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (P72)



La solución de 3-etil-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) en tolueno (de la preparación descrita para P71) se enfrió a aproximadamente -5°C. Después, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (288,10 g, 2,23 mol), agua (376,20 g), trifenilfosfina (27,52 g, 0,105 mol) y trímero de acetato de paladio (II) (7,88 g, 0,0117 mol). La mezcla de reacción se calentó a 21°C y se agitó durante 1 hora. Después de la adición de ácido 3,4-diclorofenilborónico (268,80 g, 1,41 mol), la mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 48 minutos (la temperatura alcanzó brevemente 87,4°C mientras se calentaba). La reacción se enfrió a -6,4°C seguido de la adición de hidróxido sódico (1 N, 3286 g) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5°C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 20°C y se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron y a la fase orgánica se le añadió carbono DARCO®G-60 (Carbono Activado) (57,57 g). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celite 545. En este momento, se retiró cualquier capa acuosa restante y la mezcla de reacción se enfrió a 21°C. Después, se añadió bisulfito sódico (solución al 20% p/p en agua, 4330 g) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 28°C. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas y 30 minutos seguido de separación de las capas. La capa orgánica se lavó con agua (3792 g). Después de otra separación de las capas, la capa orgánica que contenía el compuesto del título estaba preparada para el uso en la siguiente etapa.

HPLC: Rt = 2,94 min (el análisis con un instrumento de HPLC Agilent 1100 Series se realiza sobre una Agilent Zorbax SB C18 (50 x 3,0 mm, 1,8 µm), fase móvil: agua:acetonitrilo:TFA (al 0,05%), gradiente de 0 a 95% en 2,5 min, mantenido durante 0,2 min, después reequilibrado; T = 60°C; flujo = 1,5 ml/min)

Ejemplo 1: hidrocloruro de (1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E1)



Etapa A

A una solución agitada de 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (80 mg, P6) en DCM seco (5 ml) en una atmósfera de argón, a 0°C, se le añadió gota a gota una solución de CF_3COOH (1,5 ml) en DCM seco (5 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mantuvo al vacío durante 2 horas y después se purificó por HPLC preparativa, obteniendo la sal trifluoroacetato del compuesto del título (40 mg) [System MDAP FractionLynx - Mass Directed Autopurification System™; Producto diana: m/z 286 [M+H]+ (Columna: Luna C18, 250 x 21 mm, 10 mm; Fase móvil: A: H2O + TFA al 0,1%; B: CH_3CN + TFA al 0,1%; Gradiente: de 20% de (B) a 35% de (B) en 30 min, -> 100% en 3 min, después 100% de (B) durante 2 min; Caudal: 17 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm; Intervalo de masas: 100-900 amu (ES+); Ionización: ES+)]

Etapa B

A una solución agitada de este material (18 mg) en éter dietílico seco (10 ml) en una atmósfera de argón, a 0°C, se le añadió gota a gota NaOH acuoso (1 M, 10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos a temperatura ambiente.

Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo la base libre del compuesto del título (13 mg). A una solución agitada de este compuesto (13 mg) en éter dietílico seco (1,5 ml) en una atmósfera de argón, a 0°C, se le añadió gota a gota HCl (1 M en éter dietílico, 100 µl) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por decantación y el precipitado se secó a alto vacío durante 30 minutos y después durante dos horas más para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg).

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ 8,71 (s a, 2 H) 7,73 (d, 1 H) 7,59 (d, 1 H) 7,41 (dd, 1 H) 3,45 (d, 1 H) 3,09 - 3,16 (m, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 2,92 (d, 1 H) 2,73 - 2,82 (m, 1 H) 2,66 (d, 1 H) 2,01 - 2,17 (m, 2 H) 1,22 - 1,29 (m, 2 H); MS (m/z): 286 $[MH]^+$

Ejemplos 2a y 3a: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2a) y ((1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E3a)

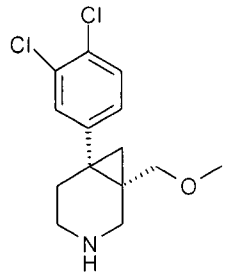
Se sometieron 18 mg de la base libre de hidrocloruro de (1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E1) a HPLC semi-preparativa (columna quiral Chiralpak AS-H, 250 x 21 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático B al 5%, caudal 14 ml/min, detección UV a 230 nm. Los tiempos de retención dados se obtuvieron usando una HPLC analítica usando una columna quiral Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, eluyente A: n-hexano; B: isopropanol + isopropilamina al 0,1%, gradiente isocrático B al 5%, caudal 1 ml/min, detección UV a 210-340 nm) obteniendo:

Ejemplo 2a (Enantiómero 1, **Rt** = 7,99 min) y **Ejemplo 3a** (Enantiómero 2, **Rt** = 14,92 min).

Determinación de la configuración absoluta de 2a y 3a:

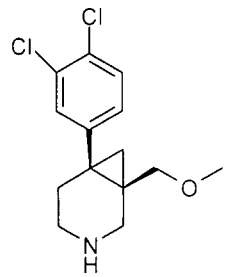
Otra extracción de **E2a** y **E3a** se sometió a análisis VCD *Ab Initio* (dicroísmo circular vibracional) para determinar la configuración absoluta de estos isómeros ópticos.

Ejemplo 2a (Enantiómero 1) correspondía a (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano



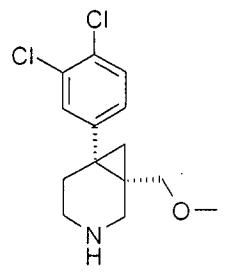
RMN (^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 3,12 - 3,15 (m, 3 H), 3,08 (d, 1 H), 2,95 (d, 1 H), 2,83 (d, 1 H), 2,73 - 2,80 (m, 1 H), 2,63 - 2,70 (m, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,79 - 1,87 (m, 1 H), 0,99 - 1,04 (m, 2 H)

Ejemplo 3a (Enantiómero 2) correspondía a (1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano



RMN (^{1}H, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 3,13 (s, 3 H), 3,08 (d, 1 H), 2,95 (d, 1 H), 2,83 (d, 1 H), 2,72 - 2,80 (m, 1 H), 2,62 - 2,70 (m, 1 H), 1,89 - 2,00 (m, 1 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 0,94 - 1,07 (m, 2 H)

Ejemplo 2a: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2a)



Método B:

Se disolvió (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-

azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P60, 10 gramos, 25,8 mmol) en tolueno (100 ml). La solución se trató con trietilsilano (3.6 gramos, 4,96 ml, 31,1 mmol, 1,2 equiv.) seguido de ácido trifluoroacético (20 gramos, 13,46 ml, 181,2 mmol, 7 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, después se interrumpió con hidróxido sódico 1 N (100 ml) y se agitó durante 10 min. El valor del pH de la mezcla era de aproximadamente 13. Las fases se separaron y la fase de tolueno se lavó con hidróxido sódico 1 N (100 ml) y agua (10 ml) y después se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite (8,5 gramos).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 0,98 - 1,04 (m, 2 H) 1,75 - 1,87 (m, 2 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,59 - 2,70 (m, 1 H) 2,71 - 2,80 (m, 1 H) 2,82 (d, *J* = 9,80 Hz, 1 H) 2,94 (d, *J* = 9,89 Hz, 1 H) 3,07 (d, *J* = 12,91 Hz, 1 H) 3,12 (d, *J* = 1,01 Hz, 3 H) 3,31 (d, *J* = 12,82 Hz, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 1 H) 7,35 (dd, *J* = 8,29, 0,96 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J* = 2,11 Hz, 1 H)

Método C:

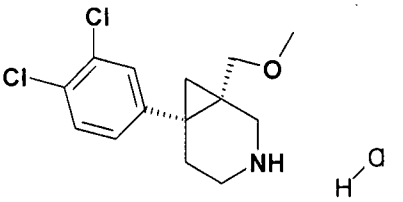
Se diluyeron ácido (2R,3R)-2,3-bis[(fenilcarbonil)oxi]butanodioico - (1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (1:1) (E34, 37,8 g, 58,7 mmol) en DCM (500 ml) y la mezcla se trató con K_2CO_3 acuoso al 10% p/p (500 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (1 x 400 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar el compuesto del título (17,4 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,45 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 3,32 (d, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 3,09 (d, 1 H), 2,96 (d, 1 H), 2,84 (d, 1 H), 2,73 - 2,81 (m, 1 H), 2,64 - 2,71 (m, 1 H), 1,92 - 2,00 (m, 1 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 0,97 - 1,07 (m, 2 H).

HPLC quiral: Columna: AS-H (25 x 0,46 cm); Eluyente: 95/5 v/v de n-Hexano/(2-propanol + isopropilamina al 0,1%); Flujo: 1 ml/min; DAD: 210-340 nm; CD: 230 nm; Enant. 1 (Rt = 7,828 min)/Enant. 2 (Rt = 14,430 min) = 98,88/1,12 en área

El análisis de rotación óptica se realizó sobre una extracción adicional de **E2a**: la rotación óptica se midió a 589 nm (línea 'D' de sodio) usando un polarímetro Rudolph Research Analytical AUTOPOL V. Condiciones experimentales: Célula: microcélula de 0,5 dm (50 mm) con termostato fijado a 25°C; disolvente: CCl_4; conc.: 38 mg/450 µl = 8,4 g/1200 ml. Rotación observada: α = -0,23°; Rotación específica $[\alpha]_D$ = -5,47.

Ejemplo 2b: Hidrocloruro de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2b)



Método A:

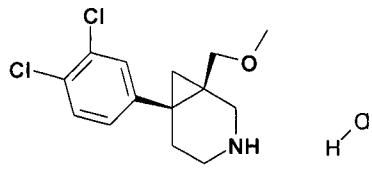
A una solución de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2a, cantidad obtenida de la HPLC semi-preparativa quiral descrita anteriormente) en DCM (0,2 ml) se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 5 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

Método B:

Se disolvió (1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2a, 4,6 g, 16,07 mmol) en Et_2O (60 ml) y la solución se enfrió a 0°C (baño de hielo). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico (17,68 ml, 1,1 equiv.) a 0°C con agitación. Se formó una suspensión blanca y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico (46 ml) y se secó al vacío a 40°C durante 12 h para dar el compuesto del título (5,0 g) en forma de un sólido blanco. Rendimiento de 96%.

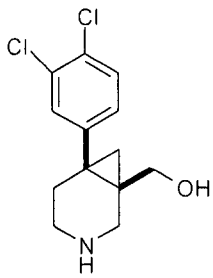
RMN (^{1}H, DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm): 9,05 (s a, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,14 (m,1H), 3,13 (d, 1H), 3,06 (s,3H), 2,99 (d, 1H), 2,79 (m,1H), 2,63 (d, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,30 (d, 1H), 1,27 (d, 1H)

Ejemplo 3b: hidrocloruro de (1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E3b)



A una solución de ((1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E3a, cantidad obtenida de la HPLC semi-preparativa quiral descrita anteriormente) en DCM (0,2 ml) se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 5 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

Ejemplo 4: [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E4)



Método A:

Se añadió 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilpiridina (35,836 g) en una atmósfera de argón a una solución de CH_2I_2 (46,9 g) en DCM seco (260 ml) y después se añadió gota a gota $ZnEt_2$ (1 M en hexano, 87,5 ml) a 0ºC durante 5 min. Después de agitar a 0ºC durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -20ºC, se añadió gota a gota una solución de 4-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2 g, P4) en DCM seco (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -20ºC durante 30 min más y después durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso (1 M, 300 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 20 minutos, las fases se separaron y la capa acuosa se basificó a un valor de pH = 12 con NaOH 3 M.

La solución acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml), la fase orgánica se evaporó, el residuo se recogió con NH_4Cl saturado (100 ml) y éter dietílico (100 ml),

la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y después las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml), después se basificó a un valor de pH = 12 con NaOH 3 M y se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml).
Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 840 mg de material impuro.

MS (m/z): 272 $[MH]^+$.

Método B:

A una solución agitada de 6-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato de metilo (P16, 0,5 g) en THF (2,5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota complejo de BH_3·THF (1 M/THF, 12,8 ml) y después se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 1 ml de MeOH y 5 ml de HCl 1,0 M en Et2O y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por FC (eluyendo con 9/1/0,1 de DCM/metanol/NH4OH acuoso al 28%) para dar 82 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

Método C:

Se purificó 6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (P5, 50 mg, compuesto impuro obtenido como se ha descrito en P5, Método A) por HPLC preparativa (Columna: Luna C18, 250 x 21 mm, 10 mm; fase móvil: A: H2O + TFA al 0,1%; B: CH_3CN + TFA al 0,1%; gradiente: de 15% de (B) a 35% de (B) en 30 min, -> 100% en 3 min, después 100% de (B) durante 2 min; caudal: 17 ml/min; Intervalo de longitud de onda UV: 210-350 nm), obteniendo su sal trifluoroacetato (23 mg). A una solución agitada de este producto (23 mg) en éter dietílico seco (10 ml) en una atmósfera de argón, a 0°C, se le añadió gota a gota NaOH (1 M, 10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos a temperatura ambiente y después las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo la base libre del compuesto del título (16 mg).

Ejemplos 5a y 6a: [(1S,6R o 1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-

1-il]metanol (E5a) y [(1R,6S o 1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E6b)

Se sometió [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E4, 82 mg) a HPLC semi-preparativa (columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 4,6 cm, eluyente A: n-hexano; B: 70/30 v/v de isopropanol + isopropilamina al 0,1%, caudal 0,8 ml/min., detección UV a 230 nm) obteniendo:
[(1S,6R o 1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (**E5a**, Enantiómero 1, **Rt**. = 6,263 min) y [(1R,6S o 1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (**E6a**, Enantiómero 2, **Rt**. = 15,699 min).

Ejemplo 5b: hidrocloruro de [(1S,6R o 1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E5b)

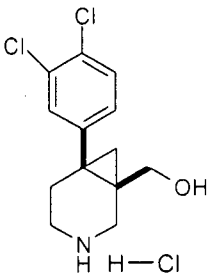
A una solución de [(1S,6R o 1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E5a, cantidad obtenida de la preparación descrita anteriormente) en DCM se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 30 mg de la sal hidrocloruro correspondiente en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

Ejemplo 6b: [(1R,6S o 1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E6b)

A una solución de [(1R,6S o 1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E6A, cantidad obtenida de la preparación descrita anteriormente) en DCM se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 30 mg de la sal hidrocloruro correspondiente en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (^{1}H, DMSO-d6): d ppm 8,78 (d, 2 H) 7,76 (d, 1 H) 7,58 (dd, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 4,75 (t, 1 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 3,06 - 3,23 (m, 2 H) 2,95 - 3,05 (m, 1 H) 2,72 - 2,88 (m, 2 H) 1,99 - 2,21 (m, 2 H) 1,15 - 1,26 (m, 2 H)

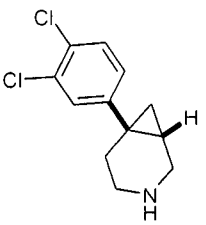
Ejemplo 7: hidrocloruro de (1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E7)



A una solución agitada de [(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol (E4, 16 mg) en éter dietílico seco (1,5 ml) en una atmósfera de argón, a 0°C, se le añadió gota a gota HCl (1 M en éter dietílico, 0,12 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por decantación y el precipitado se secó a alto vacío durante 30 minutos para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg).

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ 8,66 (s a, 2 H) 7,73 (d, 1 H) 7,57 (d, 1 H) 7,40 (dd, 1 H) 4,75 (t, 1 H) 3,52 (d, 1 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 1 H) 2,70 - 2,83 (m, 2 H) 1,99 - 2,17 (m, 2 H) 1,15 - 1,24 (m, 2 H); **MS (m/z):** 272 $[MH]^+$

Ejemplos 8: (*1R,6S/1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E8)



A una solución de (1R,6R/1S,6S)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-4-ona y (1R,6S/1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-4-ona (640 mg, **P11**) en tetrahidrofurano seco (16 ml) se le añadió borano·THF (1 M en THF, 7,53 ml) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a 0°C, se añadió cuidadosamente metanol (8 ml) seguido de ácido clorhídrico (1 M/éter, 25 ml) controlando el desprendimiento de

gas y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, los disolventes se retiraron al vacío y al residuo se le añadió carbonato potásico (solución al 10%). La capa acuosa se extrajo con diclorometano, después la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se separó con un cartucho amínico (eluyendo con 9/1 a 7/3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 150 mg.

RMN (^{1}**H, CDCl$_3$**): δ 7,37 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,94 (m, 1H); **MS (m/z):** 242 $[MH]^+$.

Ejemplos 9a y 10a: (1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E9a) y (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E10a)

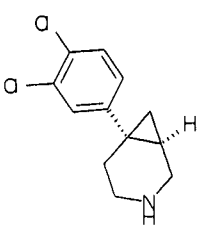
Se sometió (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E8, 150 mg) a HPLC semi-preparativa (columna quiral Chiralpak AD-H, 25 x 4,6 cm, eluyente A: n-hexano; B: 99/1 v/v de isopropanol + isopropilamina al 0,1%, caudal 1 ml/min., detección UV a 230 nm) obteniendo:

Ejemplo 9a (E9a, Enantiómero 1, **Rt**. = 15,22 min) y Ejemplo 10a (E10a, Enantiómero 2, **Rt**. = 15,33 min).

Determinación de la configuración absoluta de 9a y 10a:

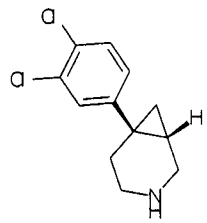
Se sometió una nueva extracción de E9a (7 mg) y E10a (9 mg) (preparada siguiendo un procedimiento análogo al que se describe a continuación para 9B y 10B y después tratando las sales hidrocloruro correspondientes con NaOH para obtener las bases libres) a análisis VCD *Ab Initio* (dicroísmo circular vibracional) y VCD comparativo para determinar la configuración absoluta de estos isómeros ópticos.

Ejemplo 9a (enantiómero 1) correspondía a (1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano



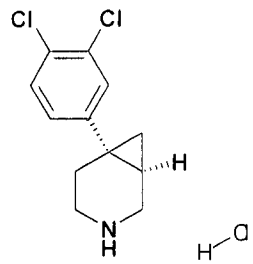
RMN (^{1}**H, CDCl$_3$**): δ ppm 7,32 - 7,37 (m, 2 H), 7,10 (dd, 1 H), 3,34 (dd, 1 H), 3,07 (d, 1 H), 2,51 - 2,79 (m, 2 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 1,21 - 1,36 (m, 1 H), 0,92 - 1,01 (m, 1 H), 0,81 - 0,91 (m, 1 H)

Ejemplo 10a (enantiómero 2) correspondía a (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano:



RMN (^{1}**H, CDCl$_3$**): δ ppm 7,32 - 7,37 (m, 2 H), 7,10 (dd, 1 H), 3,34 (dd, 1 H), 3,07 (d, 1 H), 2,51 - 2,79 (m, 2 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 1,21 - 1,36 (m, 1 H), 0,92 - 1,01 (m, 1 H), 0,81 - 0,91 (m, 1 H)

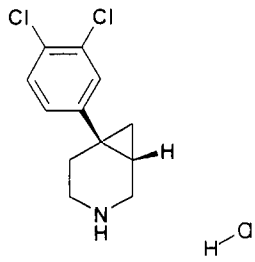
Ejemplo 9b: hidrocloruro de (1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E9b)



A una solución de (1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E9a, 40 mg) en DCM se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (^{1}H, MeOH-*d*$_4$): δ ppm 7,52 (d, 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,28 (dd, 1,52 Hz, 1 H) 3,46 - 3,65 (m, 7,07 Hz, 1 H) 3,10 (d, 1 H) 2,88 - 3,04 (m, 1 H) 2,49 - 2,82 (m, 1 H) 1,97 - 2,28 (m, 2 H) 1,37 - 1,56 (m, 1 H) 1,07 - 1,19 (m, 1 H) 0,92 - 1,06 (m, 1 H)

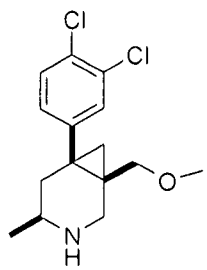
Ejemplo 10b: hidrocloruro de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E10b)



A una solución de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E10a, 40 mg) en DCM se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (^{1}H, MeOH-d_4): δ ppm 7,52 (d, 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,28 (dd, 1,52 Hz, 1 H) 3,46 - 3,65 (m, 7,07 Hz, 1 H) 3,10 (d, 1 H) 2,88 - 3,04 (m, 1 H) 2,49 - 2,82 (m, 1 H) 1,97 - 2,28 (m, 2 H) 1,37 - 1,56 (m, 1 H) 1,07 - 1,19 (m, 1 H) 0,92 - 1,06 (m, 1 H)

Ejemplo 11: (1*S*,4*R*,6*R*/1*R*,4*S*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-4-metil-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E11)



Se disolvió (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-(hidroximetil)-4-metil-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P68, 70 mg) en DMF (30 ml), se enfrió a 0°C; y después se añadió en porciones hidruro sódico al 60% dispersado en aceite mineral (10,9 mg). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y

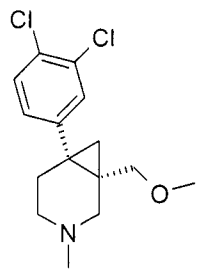
361

después se añadió yodometano (0,017 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se añadieron 7,2 mg más de hidruro sódico al 60% dispersado en aceite mineral y 0,017 ml de yodometano y la mezcla se agitó durante una hora más. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (30 ml) y se añadió Et_2O (30 ml). La fase acuosa se lavó con Et_2O (3 x 30 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10%-30%/ciclohexano produjo un compuesto (50 mg) que se disolvió en DCM (1,2 ml), se enfrió a 0°C y se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (0,22 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se purificó con un cartucho SCX eluyendo primero con MeOH y después con NH_3 2,0 M en MeOH. La purificación adicional por HPLC preparativa produjo el compuesto del título, 20 mg.

XBridge PREP C18, 100 x 19 mm, 5 µm
Fase móvil: H_2O + TFA al 0,1%; B: CH_3CN
Gradiente: 20% de (B) durante 1 min, de 20% a 35% de (B) en 12 min, de 35% a 100% de (B) en 0,5 min, 100% de (B) durante 1,5 min
Caudal 17 ml/min;

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,46 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 3,54 (d, 1 H), 3,06 - 3,17 (m, 3 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 2,72 (d, 1 H), 2,27 - 2,53 (m, 1 H), 1,91 - 2,07 (m, 1 H), 1,27 - 1,46 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H), 0,87 - 0,98 (m, 2 H). **MS (*m/z*):** 300 $[M+H]^+$.

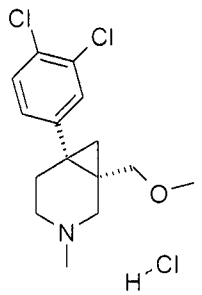
Ejemplo 12: (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E12)



Se disolvió (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2a, 25 mg) en metanol (1 ml); y se añadió ácido acético (0,015 ml) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (27,8 mg) y formaldehído al 37% en agua (0,06 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ (20 ml), se secó y se concentró. La purificación por cromatografía (columna NH) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano produjo el compuesto del título (16 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,44 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 2,90 (dd, 2 H), 2,78 (d, 1 H), 2,70 (d, 1 H), 2,23 - 2,30 (m, 5 H), 1,96 - 2,13 (m, 2 H), 1,05 (d, 1 H), 1,01 (d, 1 H); **MS (m/z):** 300 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13: hidrocloruro de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E13)

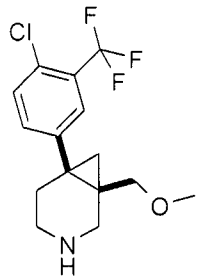


Se trató (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E12, 16 mg) con ácido clorhídrico 1,0 M en éter dietílico (0,064 ml). Se añadieron 0,5 ml de éter dietílico y se formó un sólido incoloro. La fase orgánica se retiró después de la decantación del sólido. El sólido incoloro se obtuvo en forma de una mezcla 5:1 de isómeros debido a la protonación en el átomo de nitrógeno (16 mg).

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ. 10,49 (s a, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 3,68 - 3,66 (m, 1 H), 3,22 - 3,35 (m, 1 H), 3,00 - 3,17 (m, 5 H), 2,76 - 2,93 (m, 2 H), 2,68 - 2,75 (m, 3 H), 2,29 - 2,43 (m, 1 H), 2,10 - 2,21 (m, 1 H), 1,32

(d, 1 H), 1,27 (d, 1H) (picos atribuidos a la especie principal); **MS (m/z):** 300 [MH^+].

Ejemplo 14: (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E14)



Etapa A

Se disolvió (1*R*,6*S/1S,6R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P27, 0,3 g) en DMF (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C; se añadió NaH al 60% en aceite mineral (39 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después, se añadió yodometano (92 µl) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se realizaron 2 adiciones más de cada uno de NaH (20 mg) y MeI (50 µl) y la mezcla se agitó durante un tiempo total de 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó a 0°C con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y se diluyó con éter dietílico (20 ml); y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se concentró al vacío. Después, la mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10-50%/ciclohexano para producir (1*R*,6*S*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite incoloro (107 mg).

MS (m/z): 420 $[MH]^+$, 363 $[M-56]^+$.

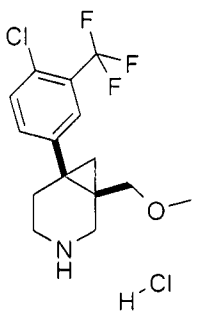
Etapa B

Se disolvió (1*R*,6*S*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo de la etapa A en DCM (4 ml) y a la solución se le añadió TFA (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después los volátiles se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con una solución saturada de

$NaHCO_3$ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó inicialmente sobre un cartucho SCX eluyendo primero con MeOH seguido de NH_3 2,0 N en MeOH y después por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH al 3%/DCM a MeOH al 8%/DCM + NH_3 2,0 N al 2% en MeOH para dar 55 mg del compuesto del título.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,72 (d, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 3,42 (d, 1 H), 3,08 - 3,14 (m, 4 H), 3,04 (d, 1 H), 2,81 - 2,90 (m, 1 H), 2,66 - 2,76 (m, 2 H), 1,97 - 2,06 (m, 1 H), 1,85 - 1,93 (m, 2 H), 1,11 (d,1 H), 1,04 (d, 1 H); **MS (*m/z*):** 320 [MH^+].

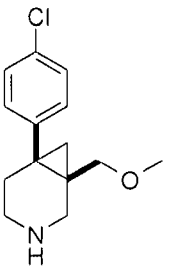
Ejemplo 15: hidrocloruro de (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E15)



A una solución de (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E14, 55 mg) en DCM se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 61 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ 8,48 - 8,86 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,63 - 7,77 (m, 2 H), 3,51 (d, 1 H), 3,13 - 3,22 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,73 - 2,88 (m, 2 H), 2,72 - 2,88 (m, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 1,26 - 1,36 (m, 2 H); **MS (m/z):** 320 [MH^+].

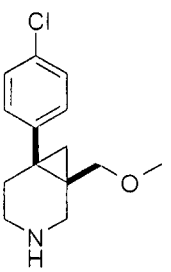
Ejemplo 16: (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(4-clorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E16).



A una solución enfriada con hielo de (1R,6S/1S/6R)-6-(4-clorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P32, compuesto impuro obtenido con un procedimiento similar al descrito previamente para P32, 280 mg) en diclorometano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó a través de una columna SCX (5 g) y después se sometió a HPLC preparativa (columna: Luna AXIA C18, 100 x 21 mm, 5 μm; Fase móvil: A: H2O + TFA al 0,1%; B: CH_3CN; Gradiente: 15% de (B) → 35% de (B) en 15 min (curva 7*), 35% de (B) → 100% de (B) en 2 min, 100% de (B) durante 0,1 min; Caudal: 17 ml/min; Intervalo UV: 210-350 nm; Intervalo de masas: 100-900 amu (ES+); Ionización: ES+). El compuesto obtenido se pasó a través de una columna SCX para producir el compuesto del título (70 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,25 (s, 4 H) 3,30 (d, 1 H) 3,08 - 3,14 (m, 4 H) 2,85 - 2,91 (m, 2 H) 2,63 - 2,80 (m, 2 H) 1,81 - 1,99 (m, 2 H) 0,99 - 1,05 (m, 2 H).

Ejemplo 17: hidrocloruro de (*1R,6S/1S,6R*)-6-(4-clorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E17)

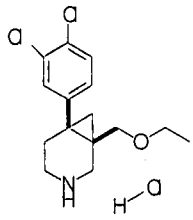


H−Cl

A una solución de (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(4-clorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E16, 70 mg) en diclorometano anhidro (2 ml) se le añadió HCl 1,0 M en éter dietílico anhidro (0,278 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se trituró con éter dietílico anhidro para dar el compuesto del título (76 mg).

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ ppm 8,33 - 9,07 (m, 2 H) 7,44 (d, 2 H) 7,38 (d, 2 H) 3,47 (d, 1 H) 3,15 (d, 1 H) 3,07 - 3,19 (m, 1 H) 3,00 - 3,07 (m, 3 H) 2,94 (d, 1 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,58 (d, 1 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 1,96 - 2,09 (m, 1 H) 1,27 (d, 1 H) 1,21 (d, 1 H)

Ejemplo 18: hidrocloruro de (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E18)



Etapa A

A una solución agitada de (1R,6S/1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P51, 78 mg) en DCM seco (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la agitación se continuó durante 2 h. Después de este periodo de tiempo, se añadió tolueno y el disolvente se evaporó, obteniendo un producto bruto que se disolvió en DCM, la fase orgánica se lavó con una solución concentrada acuosa de NaHCO3 y el disolvente orgánico se evaporó. El producto bruto se purificó primero por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM/(Metanol +NH_3 2 N al 1% en MeOH) al 0 a 20%) y después por LC-MS para dar 27 mg de (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano, la base libre del compuesto del título.

Etapa B

Se disolvieron 10 mg de este compuesto en DCM (1 ml) y se le añadió 1 equivalente de HCl 1 N en Et_2O. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (12 mg).

RMN (^{1}H, MeOH-d_4): δ 7,58 (d, 1 H) 7,38 (d, 1 H) 7,25 (dd, 1 H) 3,64 (d, 1 H) 3,15 (m, 5 H) 2,79 (m, 1 H) 2,57 (d, 1 H) 2,11 (m, 2 H) 1,19 (d, 1 H) 1,12 (d, 1 H) 0,98 (t, 3 H);
MS (m/z): 300 $[MH]^+$

Ejemplos 19a y 20a: (1*R*,6*S* o *1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E19a) y (*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E20a)

Después, se sometió hidrocloruro de (1*R*,6*S*/*1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E18, 28 mg) a SFC semi-preparativa para dar los enantiómeros separados, usando una columna quiral Chiralpak AD-H (25 x 4,6 cm), eluyente 2-propanol + isopropilamina al 0,1%, 13%, T 35ºC, P 100 bar, caudal 2,0 ml/min, detección DAD 210 - 340 nm, CD 225 nm, obteniendo:
Ejemplo 19a (Enantiómero 1, **Rt**. = 14,36 min, 11 mg, aceite incoloro, **MS (m/z):** 300 $[MH]^+$) y **Ejemplo 20a** (enantiómero 2, **Rt**. = 15,70 min, 7 mg, aceite incoloro, **MS (m/z)**: 300 $[MH]^+$).

Ejemplo 19b: hidrocloruro de (1*R*,6*S* o *1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E19b)

A una solución de (1*R*,6*S* o *1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E19a, 11 mg) en DCM (0,2 ml) se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 8,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

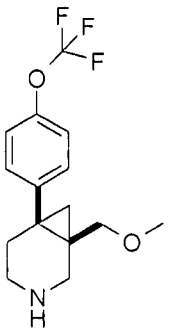
MS (m/z): 300 $[MH]^+$

Ejemplo 20b: hidrocloruro de (*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E20b)

A una solución de (*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E20a, 7 mg) en DCM (0,2 ml) se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 5,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco ligeramente higroscópico.

RMN (^{1}H, MeOH-d_4): δ 7,70 (d, 1 H) 7,49 (d, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 3,75 (d, 1 H) 3,37 (m, 1 H) 3,26 (m, 3 H) 3,15 (m, 1 H) 2,89 (m, 1 H) 2,69 (d, 1 H) 2,23 (c, 2 H) 1,29 (d, 1 H) 1,23 (d, 1 H) 1,13 (t, 3 H); MS (m/z): 300 $[MH]^+$

Ejemplo 21: (1*S*,6*R/1R,6S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E21)



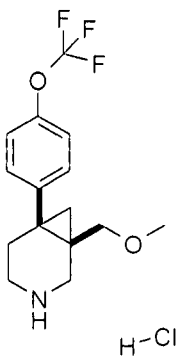
A una solución agitada de (1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletil-1-(hidroximetil)-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato (P36,173 mg) en THF seco (3 ml) en una atmósfera de N_2, a 0°C, se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 24 mg) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota CH_3I (52 µl) y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl y después la mezcla se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 veces) y después las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron, obteniendo un producto bruto. El material bruto se disolvió en DCM seco (4 ml) y se añadió TFA (3,5 ml) en una atmósfera de N_2 a 0°C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó con un cartucho SCX. El material bruto obtenido de esta manera se purificó por cromatografía HPLC para dar el compuesto del título (35 mg).

Condiciones de LC: Columna Luna AXIA C18, 100 x 21 mm, 5 µm
Fase móvil A: H2O + TFA al 0,1%; B: CH3CN
Gradiente: de 20% de (B) a 35% de (B) en 18 min, de 35% de (B) a 80% de (B) en

7 min, de 75% de (B) a 100% de (B) en 1 min, 100% de (B) durante 3 min.
Caudal 1.7 ml/min
Intervalo UV 210-350 nm
Intervalo de masas 100-900 amu (ES+);
Ionización ES+

R_t = 3,37 min
MS (m/z): 302 $[M+H]^+$.

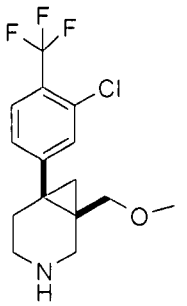
Ejemplo 22: hidrocloruro de (1*S*,6*R/1R,6S)*-1-[(metiloxi)metil]-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E22)



A una solución agitada de (1S,6R/1R,6S)-1-[(metiloxi)metil]-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E21, 35 mg) en éter dietílico seco se le añadió gota a gota HCl (1 M en éter dietílico, 0,12 ml). El disolvente se retiró por decantación y el precipitado se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg).

RMN (^{1}H, MeOH-d_4): δ ppm 7,52 (d, 2 H) 7,24 (d, 2 H) 3,72 (d, 1 H) 3,27 (d, 1 H) 3,25 - 3,21 (m, 1 H) 3,16 - 3,12 (m, 3 H) 3,07 (d, 1 H) 2,97-2,84 (m, 1 H) 2,74 (d, 1 H) 2,32-2,12 (m, 2 H) 1,31 (d, 1 H) 1,22 (d, 1 H)

Ejemplo 23: (1S,6R/1R,6S)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E23)



Etapa A

A una solución agitada de 6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de (1S,6R/1R,6S)-fenilmetilo (430 mg) (P41, compuesto impuro de la preparación descrita anteriormente) en THF seco (6 ml) en una atmósfera de N_2, a 0°C, se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 59 mg) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota CH_3I (113 µl), se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl y después la mezcla se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 veces) y después las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron, obteniendo un producto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 9:1 a 8:2 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 300 mg de (1*R*,6*S*)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de fenilmetilo impuro.

Etapa B

El producto impuro obtenido de esta manera se disolvió en 1,4-dioxano seco (6 ml) y a la solución se le añadió una solución de HCl 6 N (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y después a la solución se le añadió más cantidad de HCl 6 N (2 ml). Se agitó a TA durante una noche y después se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se interrumpió con una solución de NaOH acuoso 3 N (pH = 12) y se extrajo con Et_2O (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con un cartucho SCX. El material bruto obtenido de esta manera se purificó por HPLC cromatografía para dar la base libre del compuesto del título (20 mg).

Condiciones de cromatografía LC: Columna Gemini C18 AXIA, 50 x 21 mm,

5 µm

Fase móvil A: sol. ac. 10 mM de NH_4HCO_3, pH = 10; B: CH3CN

Gradiente: de 30% de (B) a 35% de (B) en 1 min, de 35% de (B) a 75% de (B) en 7 min, de 75% de (B) a 100% de (B) en 1 min, 100% de (B) durante 1 min.

Caudal: 17 ml/min

Intervalo: UV 210-350 nm

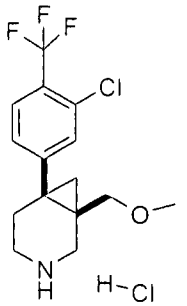
Intervalo de masas: 100-900 amu (ES+);

Ionización: ES+

R_t = 3,38 min

MS (m/z): 320 [M+H]+.

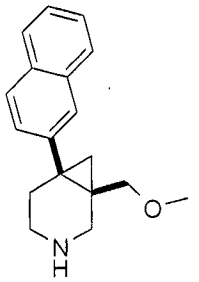
Ejemplo 24: hidrocloruro de (1S,6R/1R,6S)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E24)



A una solución agitada del (1S,6R/1R,6S)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (**E23**, 20 mg) en éter dietílico seco se le añadió gota a gota HCl (1 M en éter dietílico). El disolvente se retiró por decantación y el precipitado se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21 mg).

RMN (base libre, ^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,71 (s, 1 H) 7,46 (dd, 2 H) 3,40 (d, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 2,99 - 3,10 (m, 2 H) 2,76 - 2,91 (m, 1 H) 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 1,91 - 2,07 (m, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 1 H) 1,10 (d, 1 H) 1,02 (d, 1 H); **MS (m/z):** 320 $[MH]^+$

Ejemplo 25: (1*R*,6*S*/*1S*,6*R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E25)



Se disolvió (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de fenilmetilo (**P44**, 600 mg) en 1,4-dioxano (7 ml) y se añadió HCl acuoso 6,0 N (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después se calentó a 85°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la fase acuosa se lavó con éter dietílico (30 ml), se basificó con NaOH 3,0 M y se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La reacción bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo primero con MeOH al 5%/DCM y después con MeOH al 5%/DCM + NH_3 2,0 M al 2% en MeOH. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (145 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,77 - 7,86 (m, 3 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,42 - 7,52 (m, 3 H), 3,37 (d, 1 H), 3,18 (d, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 3,02 (d, 1 H), 2,80 - 2,89 (m, 2 H), 2,70 - 2,79 (m, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 1,25 (d, 1 H), 1,11 (d, 1H); **MS (*m/z*):** 268 $[MH]^+$.

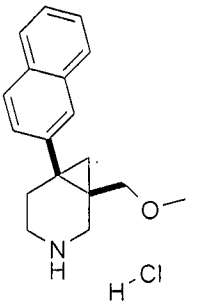
Ejemplos 26a y 27a: (1*R*,6*S* o 1*S*,6*R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E26a) y (1*S*,6*R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E27a)

Se sometió (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E25, 140 mg) a HPLC semi-preparativa usando una columna quiral Chiralcel OJ, 25 x 4,6 cm, eluyente A: n-hexano; B: 85/15 de etanol/isopropilamina al 0,1%, caudal 0,9 ml/min, detección UV a 228 nm, obteniendo:

Ejemplo 26a (Enantiómero 1, **Rt**. = 5,77 min, 52 mg, aceite incoloro) y **Ejemplo 27a** (Enantiómero 2, **Rt**. = 7,40 min, 40 mg, aceite incoloro).

Ejemplo 28: hidrocloruro de (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-

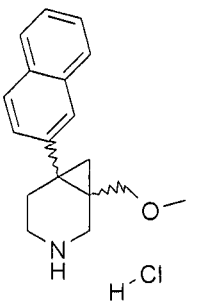
azabiciclo[4.1.0]heptano (E28)



A una solución de (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E25, 5 mg) en DCM se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 5 mg de la sal hidrocloruro correspondiente en forma de un sólido blanco.

MS (m/z): 268 $[MH]^+$.

Ejemplo 26b: hidrocloruro de (1*R*,6*S* *o* *1S,6R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E26b)

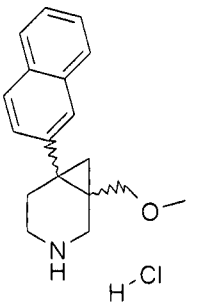


A una solución de (1*R*,6*S* *o* *1S,6R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E26a, 52 mg) en DCM se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 53 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,24 - 7,32 (m, 4 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 6,90 - 6,98 (m, 2 H), 3,32 (d, 1 H), 2,76 - 2,88 (m, 2 H), 2,60 - 2,65 (m, 1 H), 2,54 - 2,58 (m, 3 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H), 2,24 - 2,29 (m, 1 H), 1,99 - 2,10 (m, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 0,92 -

0,95 (m, 1 H), 0,80 - 0,84 (m, 1 H); **MS (m/z):** 268 $[MH]^+$.

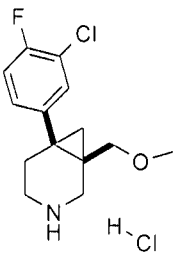
Ejemplo 27b: hidrocloruro de (*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E27b)



A una solución de (*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E27a, 40 mg) en DCM se le añadió 1 equivalente de HCl (1 M en Et_2O), el disolvente se evaporó al vacío y el material obtenido de esta manera se trituró con Et_2O para dar 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ 7,83 - 7,90 (m, 3 H), 7,80 - 7,83 (m, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 2 H), 3,20 - 3,40 (m, 1 H), 3,13 (d, 1 H), 2,93 - 3,05 (m, 5 H), 2,74 - 2,83 (m, 1 H), 2,63 (d, 1 H), 1,99 - 2,17 (m, 2 H), 1,25 - 1,32 (m, 2 H); **MS (m/z):** 268 $[MH]^+$.

Ejemplo 29: hidrocloruro de (1S,6R/1R,6S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E29)

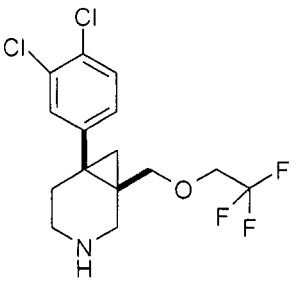


El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 18** con un rendimiento de 115 mg partiendo de 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de

(1S,6R/1R,6S)-1,1-dimetiletilo (164 mg, P50).

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ ppm 8,28 (s, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,25 - 7,47 (m, 2 H) 3,41 (d, 1 H) 3,01 - 3,14 (m, 5 H) 2,92 (d, 1 H) 2,75 (d, 1 H) 2,68 (d, 1 H) 1,98 - 2,10 (m, 2 H) 1,17 - 1,26 (m, 2 H); **MS (m/z):** 270 $[MH]^+$

Ejemplo 30: (1*R*,6*S*/1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-{[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]metil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E30)



Etapa a)

A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroetanol (12 µl) en DMF (1 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 5,7 mg) seguido, después de 10 min, de una solución de (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-{[(metilsulfonil)oxi]metil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P69, 60 mg), en DMF (2 ml). Después de 4 h, se añadieron más cantidad de 2,2,2-trifluoroetanol (12 µl) en DMF (1 ml) e hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 5,7 mg). Después de 2 días, se añadieron más cantidad de 2,2,2-trifluoroetanol (12 µl) en DMF (1 ml), e hidruro sódico (5,7 mg) y la reacción se calentó a 60ºC durante 5 h. Se añadieron DCM y una solución saturada de NaHCO3 y el disolvente se retiró a presión reducida para dar (1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-{[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]metil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un material bruto (6 mg).

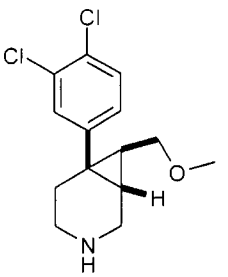
Etapa b)

El (1*R*,6*S*/1*S*, 6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-{[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]metil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo bruto (6 mg, E30, Etapa a) se disolvió en DCM seco (1 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se

agitó durante 2 h y, después de este periodo de tiempo, el disolvente se evaporó para dar un material bruto que se redisolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO3, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 49/1/1 de DCM/Metanol/NH_3/MeOH 2 N) para dar el compuesto del título (3,9 mg).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ 7,5 (s, 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,35 (m, 1 H), 3,9 (d, 2 H) 3,7 (d, 1 H) 3,6 (m, 2 H) 3,25 (d, 1 H) 3,15 (m, 2 H) 2,3 (m, 1 H) 2,2 (m, 1 H) 1,25 (m, 2 H).

Ejemplo 31: *(1S,6R,7R/1R,6S,7S)*-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E31)



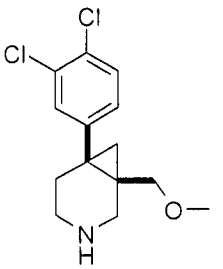
A una solución agitada de (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-(3,4-diclorofenil)-6-[2-(metiloxi)etil]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (P56, 35 mg) en DCM seco (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después el disolvente se retiró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM:MeOH: NH_3 ac. = 95:5:0,5) para dar 10 mg de una mezcla que contenía el compuesto del título. **MS (m/z):** 286 $[MH]^+$

Se purificó (1S,6R,7R/1R,6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (3,5 mg) y se separó de 4-(3,4-diclorofenil)-6-[2-(metiloxi)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina por HPLC semi-preparativa usando una columna quiral Chiralpak AS-H, eluyente A: n-hexano; B: etanol, gradiente isocrático B al 30%, caudal 0,8 ml/min, detección UV a 225 nm.

RMN (^{1}**H, $CDCl_3$**): δ 7,37 (d, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 4,01 (dd, 1 H) 3,78 (dd, 1 H) 3,44 (s, 3 H) 3,28 - 3,36 (m, 1 H) 3,12 - 3,23 (m, 1 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 2,52 - 2,65 (m, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 1 H) 1,28 - 1,47 (m, 2 H); **MS**

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

Ejemplo 32: (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E32)



Método A:

El compuesto del título puede obtenerse de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para el compuesto E2A del Método B partiendo de (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P59).

Método B:

En un matraz de fondo redondo, se disolvió (1*S*,6*R/1R,6S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P66, 42,33 g, 110 mmol) en DCM (450 ml) para dar una solución incolora. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (103 ml, 1343 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de +5°C con un baño de hielo. Al final de la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de carbonato potásico acuoso sat. (250 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de + 10°C con un baño de hielo. Después, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y DCM (200 ml). Las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y la fase orgánica (solución lechosa) se evaporó al vacío y se recogió con acetato de etilo (400 ml).

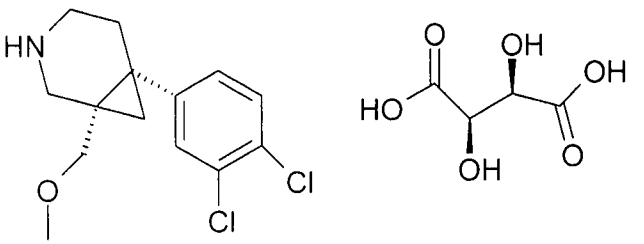
Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para obtener un aceite amarillo (34 g). Se disolvió en éter dietílico (600 ml) y se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (3 x 200 ml).La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al

vacío para producir el compuesto del título (28,9 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,45 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 3,32 (d, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 3,09 (d, 1 H), 2,96 (d, 1 H), 2,84 (d, 1 H), 2,73 - 2,81 (m, 1 H), 2,64 - 2,71 (m, 1 H), 1,92 - 2,00 (m, 1 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 0,97 - 1,07 (m, 2 H).

HPLC (creciente): Rt = 3,97 min

Ejemplo 33: 1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxibutanodioato de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenilo) (sal L-tartrato) (E33)



Método a)

Se disolvieron 3,7 gramos de material preparado por un procedimiento análogo al método de la Etapa A del Ejemplo 38, omitiendo la etapa de secado azeotrópico, en alcohol isopropílico (60 ml, 16,7 volúmenes), a la solución se le añadió ácido L-tartárico [ácido (2R,3R)-(+)-tartárico] (2,7 gramos, 18,1 mmol, 1,4 equiv.) y después la solución se calentó a 80°C. Cuando alcanzó esa temperatura, se añadió agua (12 ml, 3,2 volúmenes) y la solución se agitó durante 10 min. Después, la solución resultante se enfrió a 0°C a una velocidad de 0,2°C/min y después se mantuvo a 0°C durante 7 horas. Después, la suspensión se filtró y se lavó dos veces con alcohol isopropílico (10 ml, 2,7 vol). Después, el sólido obtenido se secó a alto vacío durante 5 horas a 50°C para dar un sólido blanquecino del compuesto del título (3,7 gramos, 8,5 mmol, recuperación de 65%).

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ ppm 1,22 (s, 2 H), 2,03 (t, *J* = 5,26 Hz, 2 H), 2,67 - 2,79 (m, 2 H), 2,83 - 2,90 (m, 1 H), 3,04 (s, 4 H), 3,11 (d, *J* = 13,19 Hz, 1 H), 3,43 (d, *J* = 13,55 Hz, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,56 - 7,60 (m, 1 H), 7,68 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H).

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

Método b)

A 300,1 mg de (1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2a) y 157,3 mg de ácido L-tartárico se le añadieron 0,5 ml de alcohol isopropílico (IPA) con agitación. Se añadieron 0,5 ml más y la solución resultante calentó usando una pistola de aire. El calor se retiró y se añadieron 2,5 ml más de IPA, lo que dio como resultado una suspensión a la que se le añadió 1 ml más de IPA para darle movilidad (dando un volumen total de disolvente añadido de 4,5 ml de IPA). La suspensión resultante se sometió a un ciclo de temperatura entre 0 y 40°C durante >24 horas. Después, la muestra se filtró y el sólido obtenido se secó al vacío a 70°C durante 24 horas.

El difractograma de la Forma 1 del compuesto del título E33 [extracción producida por el método b)] se muestra en la Fig. 3.

Los picos de XRPD* de la Forma 1 (con 5% o más de intensidad relativa) del compuesto del título del Ejemplo 33 se ilustran en la Tabla 3 que se muestra a continuación (se indican los ángulos de XRPD y las distancias interplanares d):

Tabla 3

Pos. [°2Th.]]	distancia interplanar d [Å]
4,8	18,3
9,5	9,3
11,7	7,6
13,1	6,8
13,6	6,5
15,5	5,7
15,9	5,6
16,9	5,2
17,2	5,2
17,5	5,1
17,9	4,9

18,8	4,7
23,5	3,8
23,9	3,7
24,5	3,6
24,9	3,6
26,3	3,4
26,5	3,4
26,9	3,3

[El análisis de Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD) se realiza en un difractómetro de polvo PANalytical X'pert Pro, Model PW3040/60, número de serie DY2599 usando un detector X'Celerator. Condiciones de adquisición: radiación: Cu K_{α}, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 40 mA, ángulo inicial:2,0 °2θ, ángulo final: 45,0 °2θ, tamaño de etapa: 0,017 °2θ, tiempo por etapa: 32,3024 segundos. Muestra preparada usando técnica de fondo cero (llenado frontal)]

Comienzo del punto de fusión/descomposición [E33, Forma 1, extracción producida por el método b)]: 198°C (TA instruments Q1000 número de serie Q1000-0577. La muestra se calentó a 10°C min^{-1} en un recipiente de aluminio engarzado con una tapa de agujero de alfiler).

El termograma de DSC de la Forma 1 del compuesto del título del Ejemplo 33 [extracción producida por el método b)] se muestra en la Fig.4.

Método c)

A 500 mg de material preparado de acuerdo con la etapa A del Ejemplo 38, disuelto en metanol (5 ml) se añadió ácido L-tartárico en metanol (1,21 ml, 1 mmol/ml). Se agitó durante 15 minutos y se formó un precipitado blanco. Éste se recogió por filtración al vacío y se lavó con metanol (2 ml) para obtener 246 mg del compuesto del título.

RMN (^{1}H, DMSO-d6): δ ppm 1,24 (s, 2 H) 1,99 - 2,14 (m, 2 H) 2,47 - 2,53 (m, 1 H) 2,67 (d, *J* = 9,99 Hz, 1 H) 2,72 - 2,83 (m, 1 H) 2,92 (d, *J* = 9,99 Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 3,12 (d, *J* = 13,20 Hz, 1 H) 3,47 (d, *J* = 13,38 Hz, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 7,39 (dd, *J*=8,34, 2,10 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=8,29 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H)

El difractograma de la Forma 1 del compuesto del título E33 se muestra en la Fig. 5. Los picos de XRPD* de la Forma 1 del compuesto del título E33 [extracción producida por el método c)] se ilustran en la Tabla 4 que se muestra a continuación (se indican los ángulos de XRPD y las distancias interplanares d):

Tabla 4

2-theta [°]	**distancia interplanar d [Å]**
4,7	18,9
9,4	9,4
11,6	7,6
13,0	6,8
15,7	5,6
17,3	5,1
17,8	5,0
18,7	4,8
22,5	3,9
22,8	3,9
23,3	3,8
23,7	3,8
24,3	3,7
25,3	3,5
26,2	3,4
26,4	3,4
26,7	3,3
32,2	2,8
36,5	2,5
40,4	2,2

*Los valores mostrados aquí se redondean a un decimal. El patrón de difracción puede variar a valores ligeramente superiores o inferiores a 2θ dependiendo del desplazamiento de la muestra.

El análisis por Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD) se realizó en un PANalytical X'Pert-Pro MPD con monocromador Johansson Ka1, usando un detector

X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron las siguientes: radiación: Cu (Ka1), 1,540598 angstroms (monocromático); Detector: X'Celerator; Tensión: 45 kV; Intensidad de corriente: 40 mA; Ángulo de inicio: 2,0° 2q; Ángulo final: 50,0° 2q; Tamaño de la etapa: 0,02°; Tiempo/etapa: 40,0 segundos; Velocidad de exploración: 0,05°/segundos; Haz incidente: hendidura anti-dispersión fija a 2° y hendidura de divergencia programable; Haz de difracción: hendidura soller 0,02 rad y hendidura anti-dispresión programable; Muestras preparadas sobre un soporte de muestra de fondo silicio cero)].

En una realización, se han identificado picos* únicos y discriminantes de la Forma 1 del compuesto del título E33 y se ilustran en la Tabla 5 que se muestra a continuación (se indican los ángulos de XRPD y las distancias interplanares d):

Tabla 5

2-theta [°]	**distancia interplanar d [Å]**
4,7	18,9
9,4	9,4
15,7	5,6
18,7	4,8
22,5	3,9
23,3	3,8
23,7	3,8
24,3	3,7
26,7	3,3
36,5	2,5

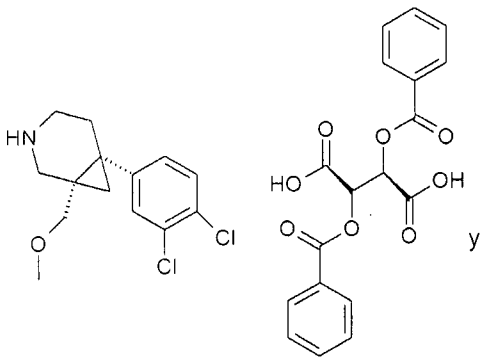
Comienzo del punto de fusión/descomposición [E33, Forma 1, extracción producida por el método c)]: 191,17°C (TA Instruments Model Q1000 DSC; Recipiente: aluminio cerrado; Gas de purgado: N_2, 50 ml/min; Intervalo de temp.: 30-300°C, 15°C/min).

El termograma de DSC de la Forma 1 del compuesto del título E33 [extracción

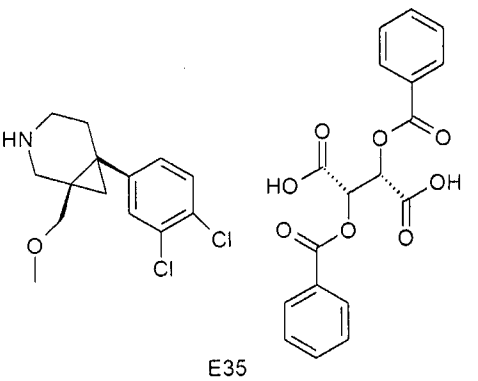
producida por el método c)] se muestra en la Fig.6.

La fusión para la Forma 1 del compuesto del título E33 se sigue de degradación, por lo que la integración del pico para diferentes muestras puede dar valores de Comienzo, Pico Máximo y Entalpía ligeramente diferentes.

Ejemplos 34 y 35: ácido (2R,3R)-2,3-bis[(fenilcarbonil)oxi]butanodioico - (1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E34) y ácido (2S,3S)-2,3-bis[(fenilcarbonil)oxi]butanodioico - (1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E35)



E34 y



E35

Etapa a)

A una solución de (1*S*,6*R*/1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E32, 61,5 g, 215 mmol) en acetona (300 ml) se le añadió gota a gota ácido dibenzoil-L-tartárico (115 g, 322 mmol) disuelto en acetona (622 ml) durante 1 h. Precipitó un sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con acetona (2 x 100 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto E34 (35,8 g).

HPLC Quiral (Columna: AS-H (25 x 0,46 cm), 5 micrómetros; Eluyente: 95/5 v/v de n-Hexano/(2-propanol + isopropilamina al 0,1%); Flujo: 1 ml/min; longitud de onda: 225 nm; tiempos de retención atribuidos al análisis de la sal): Enant. 1 (Rt = 12,14 min) /Enant. 2 (Rt = 17,29 min) = 86/13% de área

Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo se suspendió en DCM (700 ml). Se lavó con 1:1 de carbonato potásico acuoso sat./agua (700 ml). La fase

acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 500 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano residual (45 g).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 7,45 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 3,32 (d, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 3,09 (d, 1 H), 2,96 (d, 1 H), 2,84 (d, 1 H), 2,73 - 2,81 (m, 1 H), 2,64 - 2,71 (m, 1 H), 1,92 - 2,00 (m, 1 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 0,97 - 1,07 (m, 2 H).

HPLC quiral: Columna: AS-H (25 x 0,46 cm), 5 micrómetros; Eluyente: 95/5 v/v de n-Hexano/(2-propanol + isopropilamina al 0,1%); Flujo: 1 ml/min; longitud de onda: 225 nm; tiempos de retención atribuidos a la base libre): Enant. 1/Enant. 2 = 34/62% de área

Etapa b)

Al 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano residual (45 g, 157 mmol), de la etapa a) disuelto en acetona (220 ml) se le añadió gota a gota ácido dibenzoil-D-tartárico (85 g, 236 mmol) disuelto en acetona (450 ml) durante 45 min. Precipitó un sólido y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con acetona (2 x 100 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto E35 (43,8 g).

HPLC quiral: Enant. 1/Enant. 2 = 7.5/90.9% de área

Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo se suspendió en DCM (700 ml).

Se lavó con 1:1 de carbonato potásico acuoso sat./agua (700 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 500 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (Na2SO4) y se evaporaron para dar 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano residual (25.6 g).

HPLC quiral: Enant. 1/Enant. 2 = 54/35% de área

Etapa c)

Al 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano residual (25,6 g, 89 mmol), de la etapa b) disuelto en acetona (125 ml) se le añadió gota a gota ácido dibenzoil-L-tartárico (48,1 g, 134 mmol) disuelto en acetona (250 ml) durante 1 h. Precipitó un sólido y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con acetona (2 x 100 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto E34 (15 g).

HPLC quiral: Enant. 1/Enant. 2 = 92.5/5.5% de área

Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo se suspendió en DCM (350 ml). Se lavó con 1:1 de carbonato potásico acuoso sat./agua (350 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (Na2SO4) y se evaporaron para dar 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano residual (18 g).

HPLC quiral: Enant. 1/Enant. 2 = 37.7/49.7% de área

Etapa d)

Al 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano residual (18 g, 62,89 mmol), de la etapa c) disuelto en acetona (90 ml) se le añadió gota a gota ácido dibenzoil-D-tartárico (33,8 g, 94,33 mmol) disuelto en acetona (180 ml) durante 45 min. Precipitó un sólido y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con acetona (2 x 80 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto E35 (11 g).

HPLC quiral: Enant. 1/Enant. 2 = 14.5/84.5% de área

Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo se suspendió en DCM (500 ml).

Se lavó con 1:1 de carbonato potásico acuoso sat./agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (Na2SO4) y se evaporaron para dar 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano residual (12.6 g).

HPLC quiral: Enant. 1/Enant. 2 = 49.2/31.2% de área

Etapa e)

Al 6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano residual (12,6 g, 44 mmol), de la etapa d) disuelto en acetona (65 ml) se le añadió gota a gota ácido dibenzoil-L-tartárico (23,66 g, 66 mmol) disuelto en acetona (125 ml) durante 1 h. Precipitó un sólido y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con acetona (2 x 100 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto **E34** (3,1 g). Rendimiento de 10.57%.

HPLC quiral: Enant. 1/Enant. 2 = 94,1/5,0% de área

Etapa f)

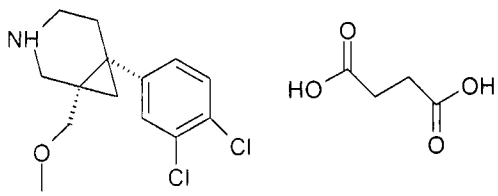
Se suspendieron ácido (2R,3R)-2,3-bis[(fenilcarbonil)oxi]butanodioico - (1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E34) de la etapa a) (35,8 g, 55,54 mmol), etapa c) (15 g, 23,27 mmol), etapa e) (3,1 g 4,8 mmol) y una

extracción adicional de material (3,1 g, 4,8 mmol) de la misma calidad en acetona (570 ml) y la mezcla se calentó suavemente a la temperatura de reflujo durante 30 min. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró para dar 47,25 g de un sólido blanco. Este sólido se suspendió en acetona (470 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró para dar 41,80 g de un sólido blanco. Este sólido se suspendió en acetona (420 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró para dar el compuesto puro E34 (38 g) en forma de un sólido blanco.

RMN (^{1}H, MeOH-d_4): δ ppm 8,14 (d, 4 H), 7,57 - 7,67 (m, 3 H), 7,41 - 7,54 (m, 5 H), 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 5,93 (s, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 2,79 - 2,92 (m, 1 H), 2,66 - 2,78 (m, 1 H), 2,08 - 2,29 (m, 2 H), 1,12 - 1,31 (m, 2 H)

HPLC quiral: Enant. 1/Enant. 2 = 99/1% de área

Ejemplo 36: butanodioato de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (Sal Mono-Succinato) (E36)

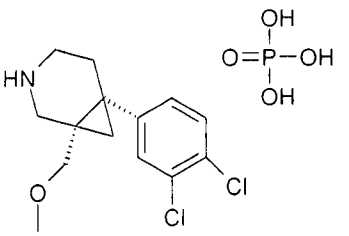


A 300,7 mg de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2a) y 123,4 mg de ácido succínico se les añadieron 0,5 ml de alcohol isopropílico (IPA) con agitación. Se añadieron 0,5 ml más y se aplicó calor usando una pistola de aire para facilitar la disolución. Se realizaron más adiciones de disolvente de 2 x 0,5 ml, 1 ml, 0,5 ml y 1 ml para conseguir una suspensión móvil (dando un volumen total de disolvente añadido de 4,5 ml de IPA). La suspensión resultante se sometió a un ciclo de temperatura entre 0 y 40°C durante tres días. Después, la muestra se filtró y el compuesto del título sólido obtenido se secó al vacío a 70°C durante 24 horas.

RMN (^{1}H, DMSO-d6): 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,09 (d,

1H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,34 (s, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,21 (m, 2H) [el análisis por RMN se realiza sobre una extracción obtenida con un procedimiento análogo al descrito anteriormente]

Ejemplo 37: fosfato de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (sal monofosfato) (E37)



Se preparó una solución con 301,5 mg de (1S, 6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (E2a, aceite) y 0,2 ml de alcohol isopropílico acuoso al 5% p/p en agua (IPA ac.). A esta solución se le añadieron 209,6 microlitros de ácido fosfórico (5 M en agua) con agitación. Se añadieron 0,1 ml más de disolvente mientras se agitaba, produciendo una suspensión. Se añadieron 0,3 ml y después 0,1 ml más de disolvente para dar una suspensión móvil. (Cantidad total de IPA ac. añadida 0,7 ml). La suspensión resultante se sometió a un ciclo de temperatura entre 0 y 40°C durante 24 horas. Después, la muestra se filtró y el compuesto del título sólido obtenido se secó al vacío a 70°C durante 24 horas.

Los datos analíticos dados más abajo para E37 fueron generados usando lotes alternativos del compuesto.

RMN (^{1}H, DMSO-d6): 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,17 (m, 2H)

El difractograma de la Forma 1 del compuesto del título E37 se muestra en la Fig. 7. Los picos de XRPD* de la Forma 1 (con 5% o más de intensidad relativa) del compuesto del título del Ejemplo 37 se ilustran en la Tabla 6 que se muestra a continuación (se indican los ángulos de XRPD y las distancias interplanares d):

Pos. [°2Th.]	distancia interplanar d [Å]
5,1	17,4
10,2	8,7
12,0	7,3
13,3	6,7
16,8	5,3
18,5	4,8
18,9	4,7
19,9	4,5
20,4	4,4
21,2	4,2
22,0	4,0
22,5	4,0
23,2	3,8
24,0	3,7
25,3	3,5
25,7	3,5
26,6	3,4
27,5	3,2
28,4	3,1
29,6	3,0
30,8	2,9

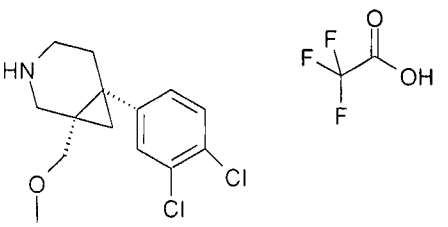
[El análisis de Difracción de Polvo de Rayos X se realiza en un difractómetro de polvo PANalytical X'pert Pro, Model PW3040/60, número de serie DY2599 usando un detector X'Celerator. Condiciones de adquisición: radiación: Cu K_α, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 40 mA, ángulo inicial:2,0 °2θ, ángulo final: 45,0 °2θ, tamaño de etapa: 0,017 °2θ, tiempo por etapa: 32,3024 segundo. Muestra preparada usando técnica de fondo cero (llenado frontal)]

El termograma de DSC de la Forma 1 del compuesto del título E37 se muestra en la Fig.8.

Comienzo de la fusión (E37, Forma 1): 199ºC (TA instruments Q1000 número de serie Q1000-0577. La muestra se calentó a 10ºC min^{-1} en un recipiente de aluminio engarzado con una tapa de agujero de alfiler).

La fusión para la Forma 1 del compuesto del título E37 se sigue de degradación, por lo que la integración del pico para diferentes muestras puede dar valores de Comienzo, Pico Máximo y Entalpía ligeramente diferentes.

Ejemplo 38: trifluoroacetato de (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (proporción ión:contraión no determinada) (E38)



Step A:

Se disolvió (1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]hept-4-eno-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (P60, 11 g) en tolueno (110 ml). La solución se trató con trietilsilano (5,46 ml, 34,17 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (14,81 ml, 199,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se interrumpió con hidróxido sódico y se agitó durante 10 min. El valor del pH de la mezcla era de aproximadamente 13. Las fases se separaron y la fase de tolueno se concentró al vacío para dar un producto intermedio en forma de un aceite, que se secó adicionalmente por medio de la actuación de tres azeótropos.

Etapa B, método A:

Se disolvieron 3 g del material producido en la etapa A en acetato de etilo y se añadió heptano hasta que la solución se hizo turbia. La solución se calentó hasta que se produjo la disolución y después se dejó enfriar. Se observó formación de cristales. Después, el sólido se fitró y se recuperó 1 g del compuesto del título.

Etapa B, método B:

Se disolvieron 6 g del material producido en la Etapa A en 12 ml de acetato de etilo. A esta solución se le añadió heptano (60 ml) y después la mezcla bifásica se calentó a ~70°C para obtener una solución de fase única. A esta solución se le añadió otra porción de heptano (60 ml) y la solución se calentó a reflujo (90°C). Después, la solución se dejó en friar mientras se agitaba a 67°C, temperatura a la que se pipeteó con tristales del compuesto del título obtenido previamente como se ha descrito en la Etapa B, Método A. Después, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche.

Después, el precipitado resultante se filtró por filtración al vacío y se lavó con heptano (5 ml). Se obtuvo el compuesto del título (1,5 g) en forma de un sólido cristalino (recuperación de 25%).

RMN (^{1}H, $CDCl_3$): δ ppm 1,23 (dd, 2 H) 2,16 - 2,25 (m, 1 H) 2,31 - 2,43 (m, 1 H) 2,84 (d, *J* = 9,99 Hz, 1 H) 2,92 - 2,97 (m, 1 H) 3,15 (s, 3 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 3,76 (d, *J* = 13,20 Hz, 1 H) 7,34 - 7,39 (m, 1 H) 7,40 - 7,43 (m, 1 H) 7,51 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H)

El difractograma de la Forma 1 del compuesto del título E38 se muestra en la Fig. 1. Los picos* de la Forma 1 del compuesto del título del Ejemplo 38 se ilustran en la siguiente Tabla 1 (se indican los ángulos de XRPD y las distancias interplanares d):

Tabla 1

2-theta [°]	**distancia interplanar d [Å]**
5,1	17,3
10,0	8,8
10,2	8,6
10,6	8,3
15,4	5,7
18,6	4,8
19,3	4,6
20,6	4,3
21,0	4,2

391

21,4	4,1
22,2	4,0
23,3	3,8
23,5	3,8
25,5	3,5
25,9	3,4
26,0	3,4
30,4	2,9
31,2	2,9
35,5	2,5
39,5	2,3

*Los valores mostrados aquí se redondean a un decimal. El patrón de difracción puede variar a valores ligeramente superiores o inferiores a 2θ dependiendo del desplazamiento de la muestra.

El análisis por Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD) se realizó en un PANalytical X'Pert-Pro MPD con monocromador Johansson Ka1, usando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron las siguientes: radiación: Cu (Ka1), 1,540598 angstroms (monocromático); Detector: X'Celerator; Tensión: 45 kV; Intensidad de corriente: 40 mA; Ángulo de inicio: 2,0º 2q; Ángulo final: 50,0° 2q; Tamaño de la etapa: 0,02º; Tiempo/etapa: 40,0 segundos; Velocidad de exploración: 0,05º/segundos; Haz incidente: hendidura anti-dispersión fija a 2º y hendidura de divergencia programable; Haz de difracción: hendidura soller 0,02 rad y hendidura anti-dispresión programable; Muestras preparadas sobre un soporte de muestra de fondo silicio cero)].

En una realización, se han identificado picos* únicos y discriminantes de la Forma 1 del compuesto del título del Ejemplo 38 y se ilustran en la Tabla 2 que se muestra a continuación (se indican los ángulos de XRPD y las distancias interplanares d):

Tabla 2

2-theta [°]	distancia interplanar d [Å]
5,1	17,3
10,2	8,6
10,6	8,3
15,4	5,7
18,6	4,8
19,3	4,6
21,4	4,1
22,2	4,0

Comienzo de la fusión (E2A, Forma 1): 123,91°C (TA Instruments Model Q100 DSC; Recipiente: aluminio cerrado; Gas de purgado: N_2, 40 ml/min; Intervalo de temp.: 30-300°C, 15°C/min).

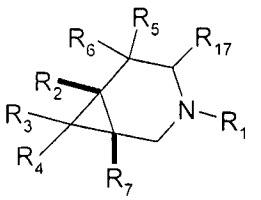
El termograma de DSC de la Forma 1 del compuesto del título del Ejemplo 38 se muestra en la Fig.2.

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares descritos anteriormente en este documento.

La solicitud de la que forman parte esta descripción y las reivindicaciones se pueden utilizar como una base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud subsiguiente pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en este documento. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, procedimiento o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (A)' o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo:



(A)'

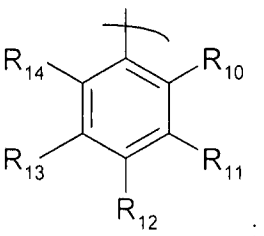
donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_2 es un grupo A, K o W

donde:

A es

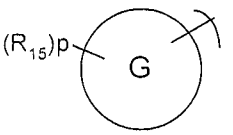


;

K es un grupo α o β naftilo, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R_{18}, siendo cada uno de ellos igual o diferente;

y

W es



y donde

G es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros; de tal forma que G puede estar sustituido

con $(R_{15})_p$, que puede ser igual o diferente;

p es un número entero entre 0 y 5;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

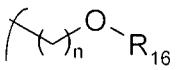
R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

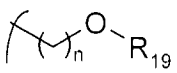
R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X, X_1, X_2 o X_3;

donde:

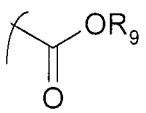
X es



X_1 es

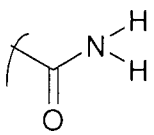


X_2 es



y

X_3 es



R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X o X_1;

R_9 es alquilo C_{1-4};

R_{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_8 es un grupo heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y alcanoílo C_{1-4};

R_{11} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi,

ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{12} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{13} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{14} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{15} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3};

R_{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

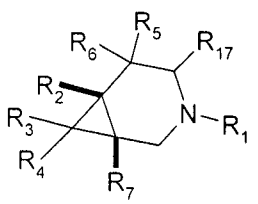
R_{18} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4};

R_{19} es haloalquilo C_{1-2};

n es 1 ó 2;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de fórmula (I)' o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo:



(I)'

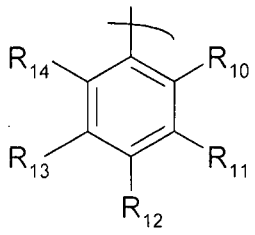
donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_2 es un grupo A, K o W

donde:

A es

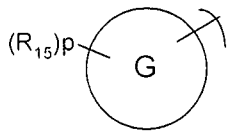


;

K es un grupo α o β naftilo, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R_{18}, siendo cada uno de ellos igual o diferente;

y

W es



y donde

G es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros; de tal forma que G puede estar sustituido con $(R_{15})_p$, que puede ser igual o diferente;

p es un número entero entre 0 y 5;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

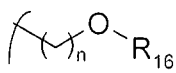
R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

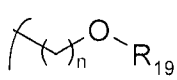
R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X, X_1, X_2 o X_3;

donde:

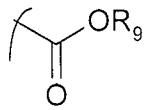
X es



X_1 es

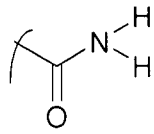


X_2 es



y

X_3 es



R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X o X_1;

R_9 es alquilo C_{1-4};

R_{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_8 es un grupo heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y alcanoílo C_{1-4};

R_{11} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{12} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{13} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{14} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{15} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3};

R_{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_{18} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4};

R_{19} es haloalquilo C_{1-2};

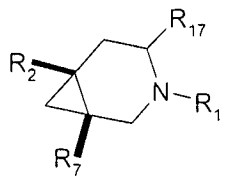
n es 1 ó 2;

con la condición de que:

si R_2 es A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13} y R_{14} son hidrógeno y R_{12} es flúor, R_1 sea alquilo C_{1-4};

si R_2 es A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13} y R_{14} son hidrógeno y R_1 es metilo, R_{12} sea halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponda a un grupo R_8.

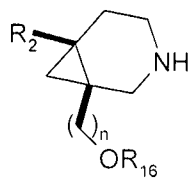
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula (IC)



(IC)

en la que R_1, R_2, R_7 y R_{17} son como se han definido para los compuestos de fórmula (I)', o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, que es un compuesto de fórmula (ID)

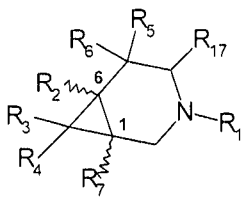


(ID)

en la que R_2, R_{16} y n son como se han definido para los compuestos de fórmula (I)', o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

5. Un compuesto de Fórmula (ID) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que n es 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es un isómero estereoquímico, que tiene una configuración absoluta única en los centros estereogénicos denominados 1 y 6, de fórmula (I)''



(I)''

en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_{17} son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I)', o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I)', de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, seleccionado entre la lista que consiste en:
(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
[(1S,6R/1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol;
[(1S,6R o 1R,6S)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol;
[(1R,6S o 1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]hept-1-il]metanol;
(1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,4*S*,6*S*/1*S*,4*R*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-4-metil-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S*/1*S*,6*R*)-6-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-

azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(4-clorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S o 1S,6R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(etiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*S*,6*R/1R,6S)*-1-[(metiloxi)metil]-6-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1S,6R/1R,6S)-6-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S/1S,6R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S o 1S,6R*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(*1S,6R* o 1*R*,6*S*)-1-[(metiloxi)metil]-6-(2-naftalenil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1S,6R/1R,6S)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1*R*,6*S/*1S,6R)-6-(3,4-diclorofenil)-1-{[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]metil}-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
(1S,6R,7R/1R,6S,7S)-6-(3,4-diclorofenil)-7-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
y una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo:

8. Un compuesto de fórmula (I)', de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, que se selecciona entre la lista que consiste en:
(1*S*,6*R*)-6-(3,4-diclorofenil)-1-[(metiloxi)metil]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano;
y una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

9. Un método para tratar una afección para la que es beneficiosa la inhibición de la serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-8.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la afección a tratar es depresión.

11. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-8

401

en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la afección a tratar es depresión.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, para uso en terapia.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-8 para uso en el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-8 para uso en el tratamiento de depresión.

16. Un método para tratar una afección para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (A) como se ha descrito en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la afección a tratar es depresión.

18. Uso de un compuesto de fórmula (A) como se ha descrito en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la afección es depresión.

20. Un compuesto de fórmula (A) como se ha descrito en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, para uso en el tratamiento de una afección en un mamífero para la que es beneficiosa la inhibición de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

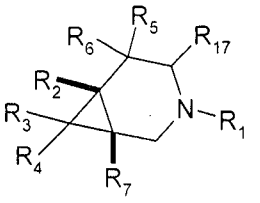
21. Un compuesto de fórmula (A) como se ha descrito en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, para uso en el tratamiento de depresión.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-8 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

403

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I)', sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos de los mismos:



(I)'

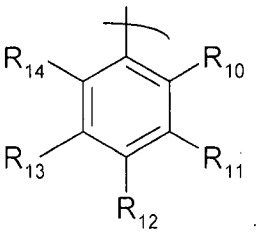
donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_2 es un grupo A, K o W

donde:

A es

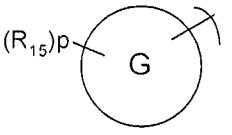


;

K es un grupo α o β naftilo, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R_{18}, siendo cada uno de ellos igual o diferente;

y

W es



y donde

G es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros; de tal forma que G puede estar sustituido con $(R_{15})_p$, que puede ser igual o diferente;

p es un número entero entre 0 y 5;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

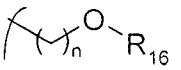
R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en: hidrógeno, flúor y alquilo C_{1-4}; o corresponde a un grupo X o X_1;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

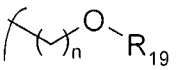
R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X, X_1, X_2 o X_3;

donde:

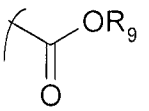
X es



X_1 es

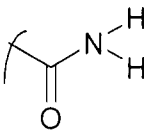


X_2 es



y

X_3 es



R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; o es un grupo X o X_1;

R_9 es alquilo C_{1-4};

R_{10} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_8 es un grupo heterociclo de 5-6 miembros, que puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} y alcanoílo C_{1-4};

R_{11} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{12} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{13} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{14} se selecciona entre un grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{15} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponde a un grupo R_8;

R_{16} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3};

R_{17} es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_{18} se selecciona entre un grupo que consiste en: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4};

R_{19} es haloalquilo C_{1-2};

n es 1 ó 2;

con la condición de que:

si R_2 es A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13} y R_{14} son hidrógeno y R_{12} es flúor, R_1 sea alquilo C_{1-4};

si R_2 es A, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}, R_{11}, R_{13} y R_{14} son hidrógeno y R_1 es metilo, R_{12} sea halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4} y SF_5; o corresponda a un grupo R_8;

a procesos para su preparación, a intermedios usados en estos procesos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, como inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y norepinefrina (NE).

Fig. 1

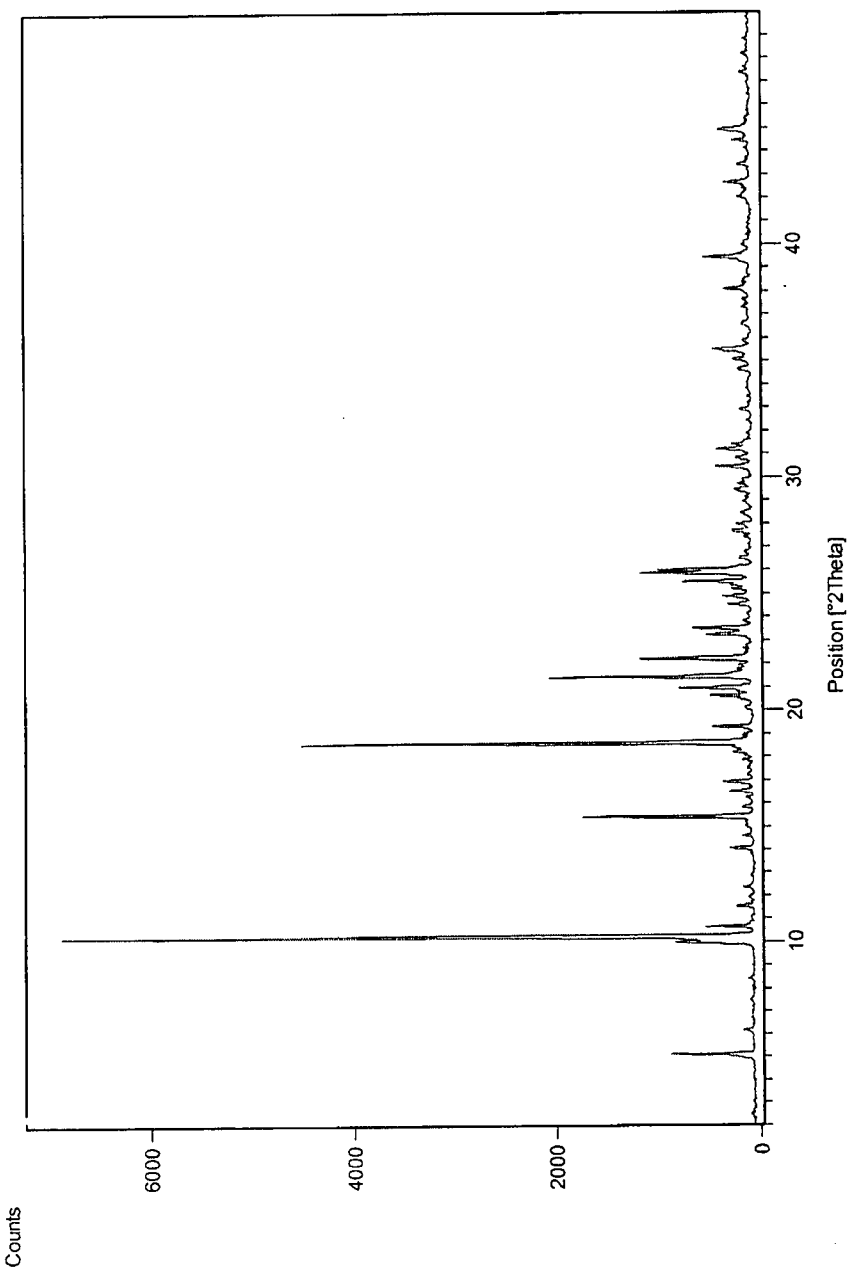


Fig. 2

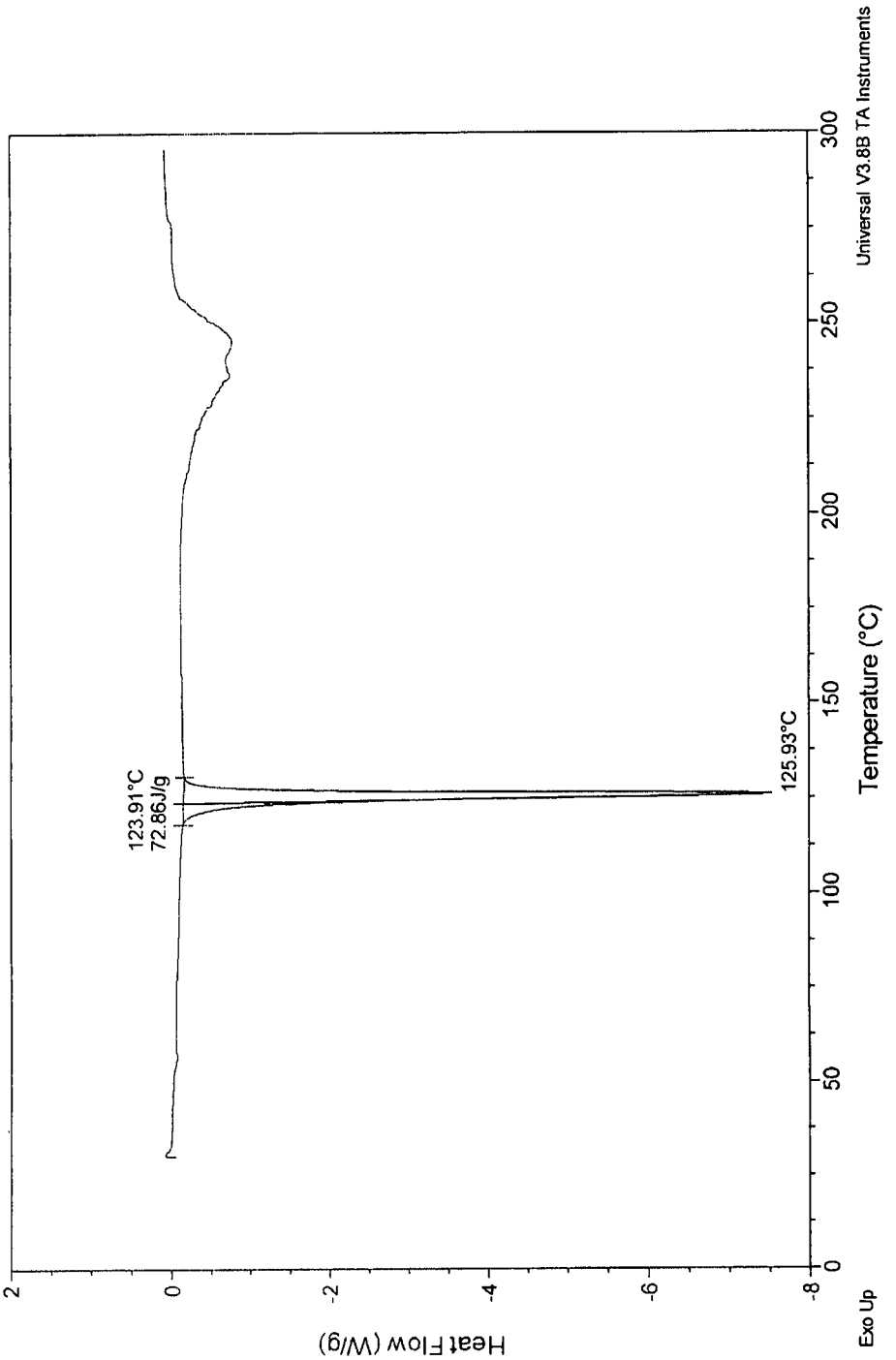

Universal V3.8B TA Instruments
Temperature (°C)
Heat Flow (W/g)
Exo Up
123.91°C
72.86J/g
125.93°C
300
250
200
150
100
50
0
2
0
-2
-4
-6
-8

Fig. 3

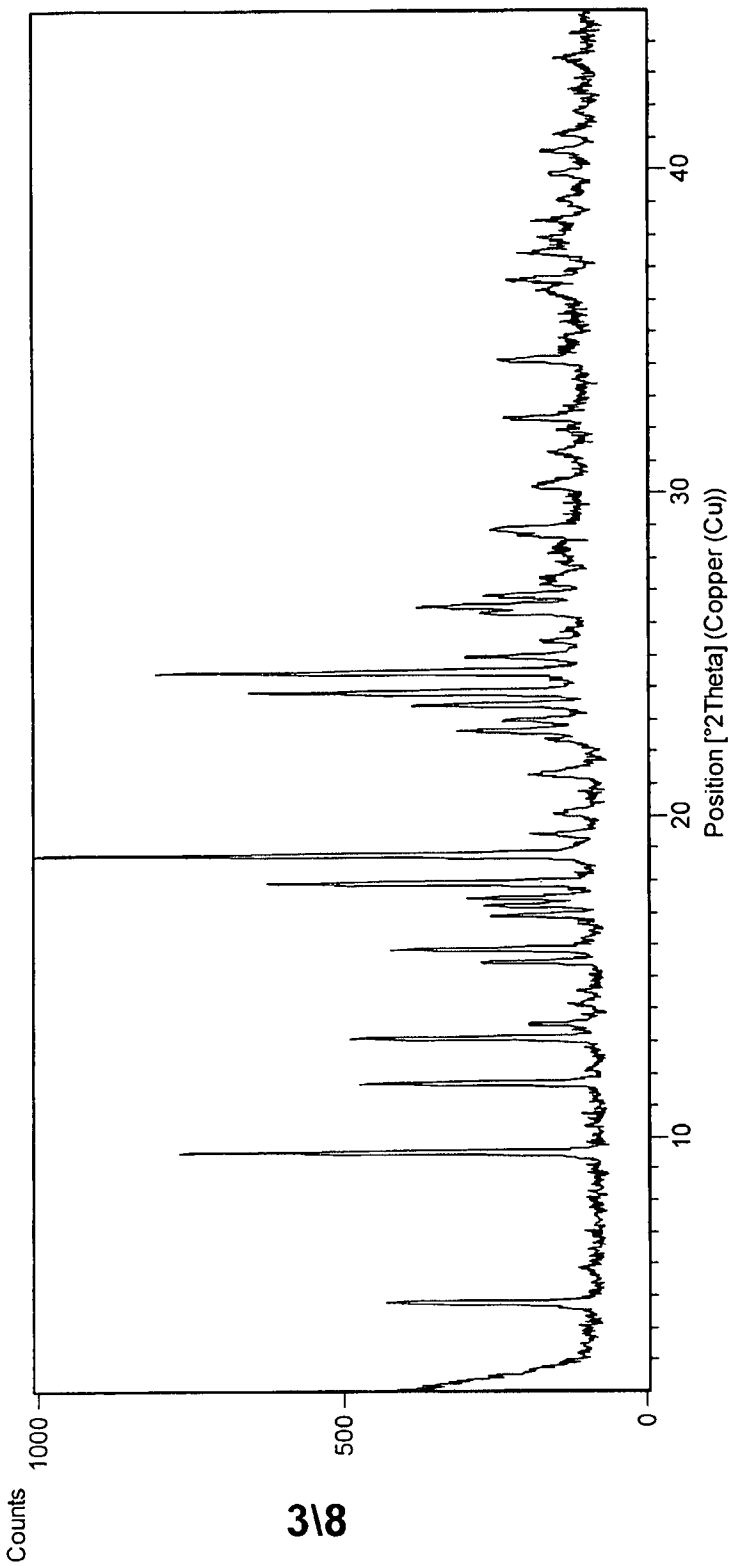


Fig. 4

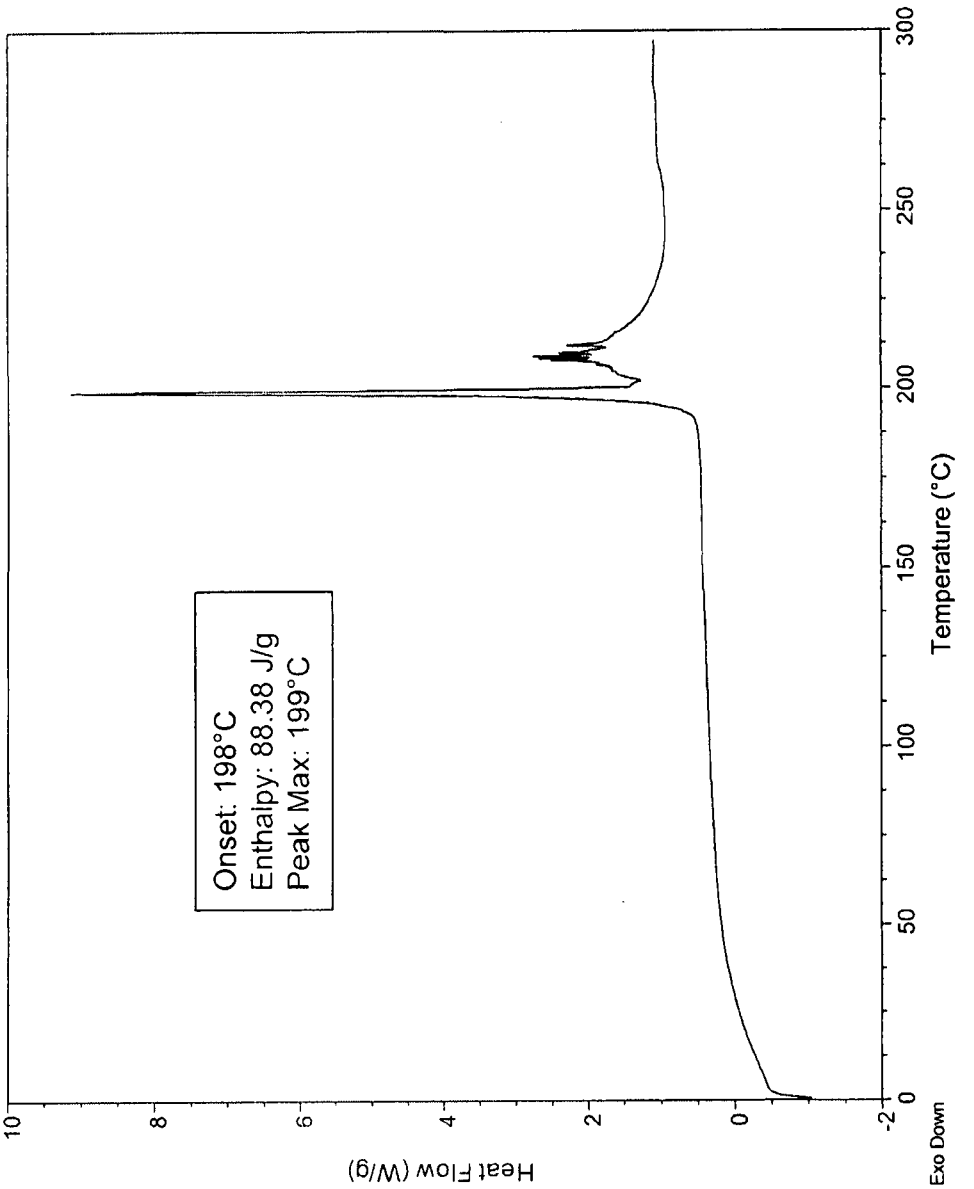

Onset: 198°C
Enthalpy: 88.38 J/g
Peak Max: 199°C
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Down
10
8
6
4
2
0
-2
0
50
100
150
200
250
300

Fig. 5

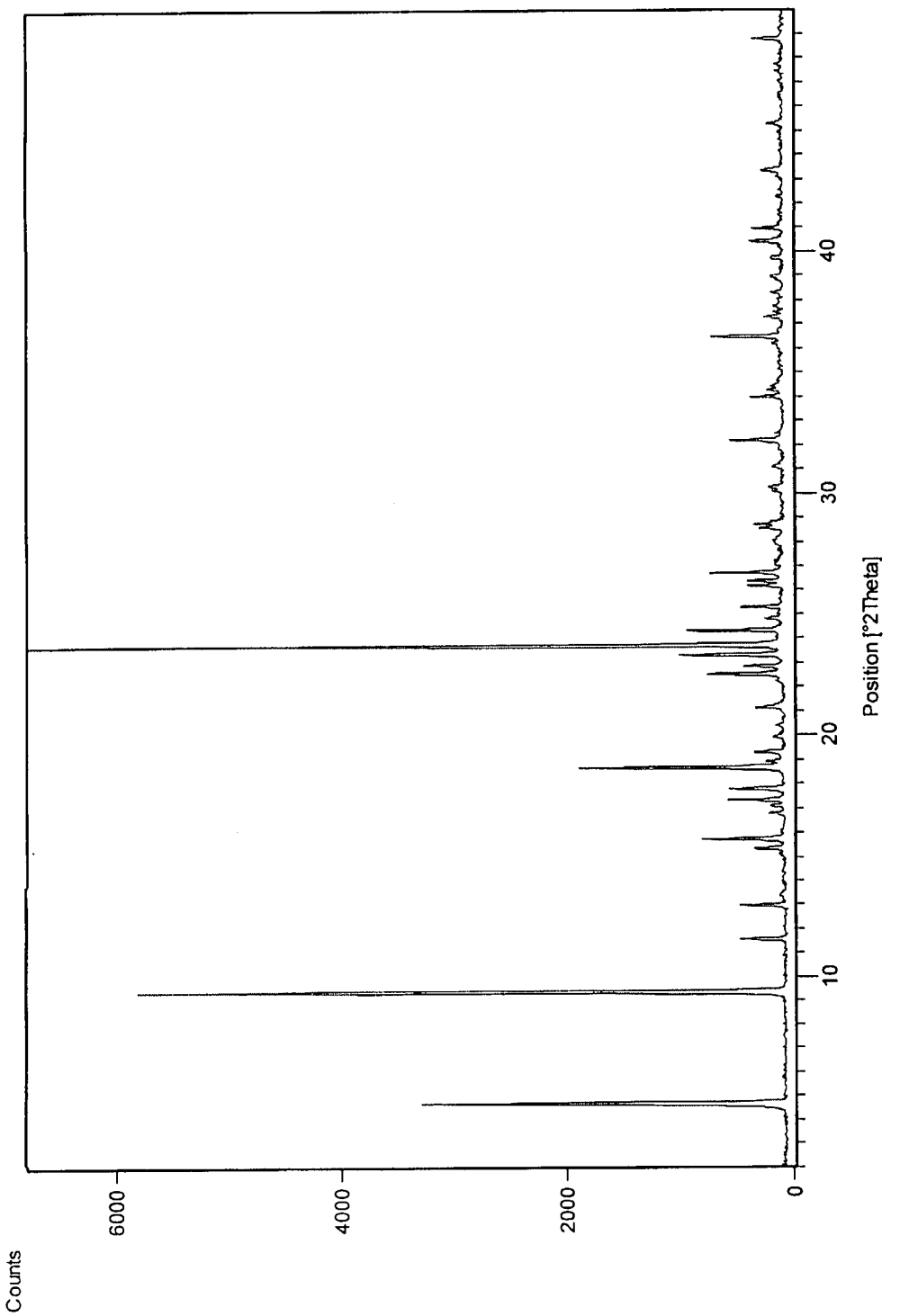


Fig. 6

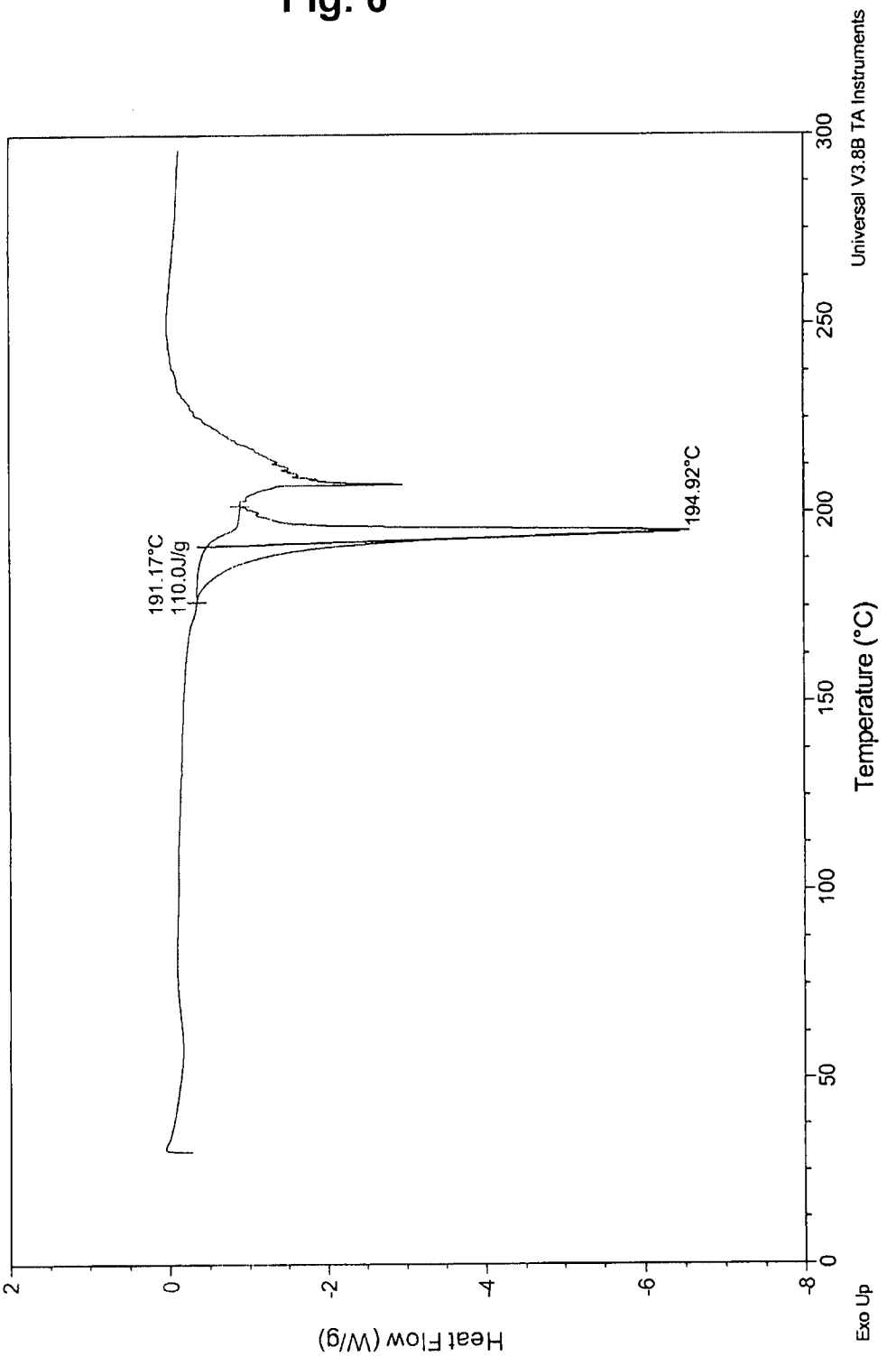

Universal V3.8B TA Instruments
Temperature (°C)
Heat Flow (W/g)
Exo Up
191.17°C
110.0J/g
194.92°C
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

Fig. 7

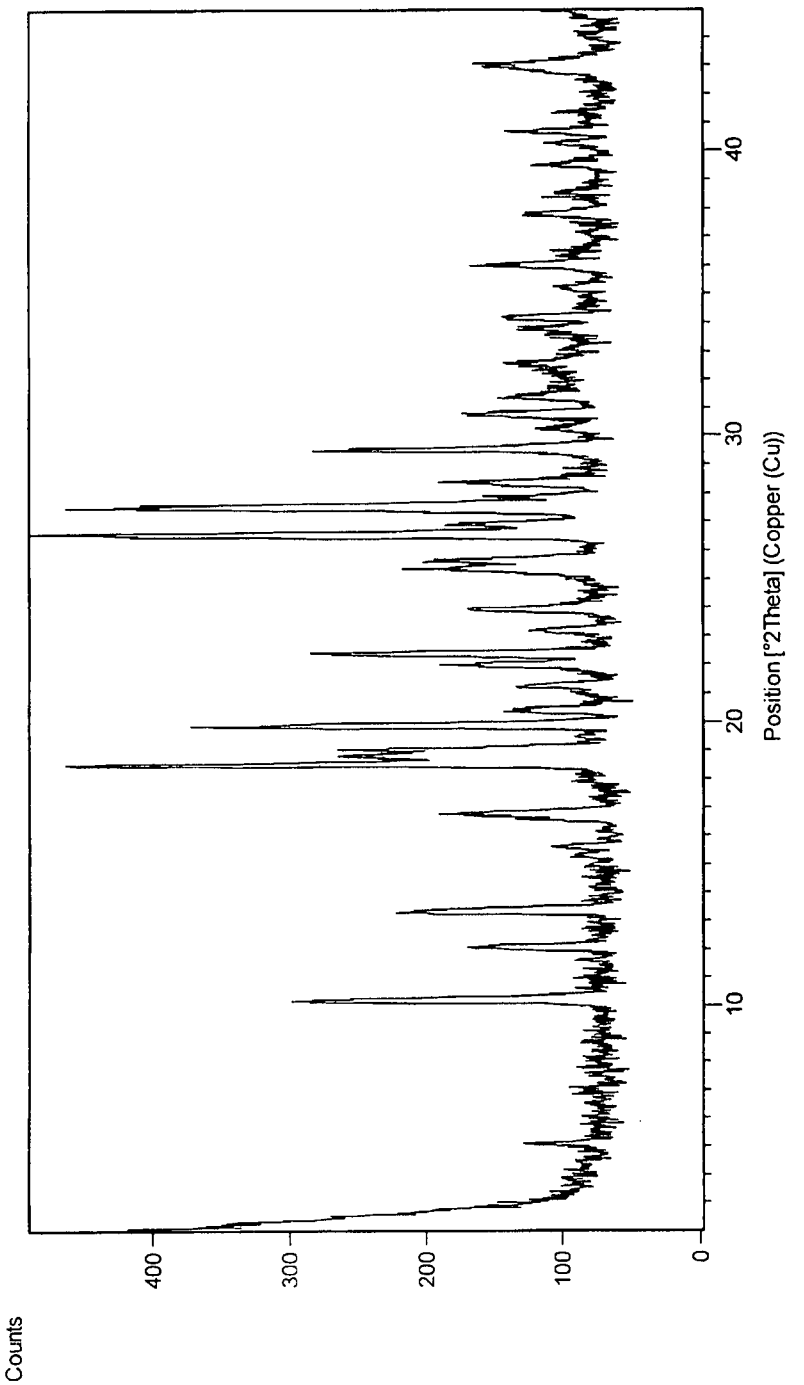
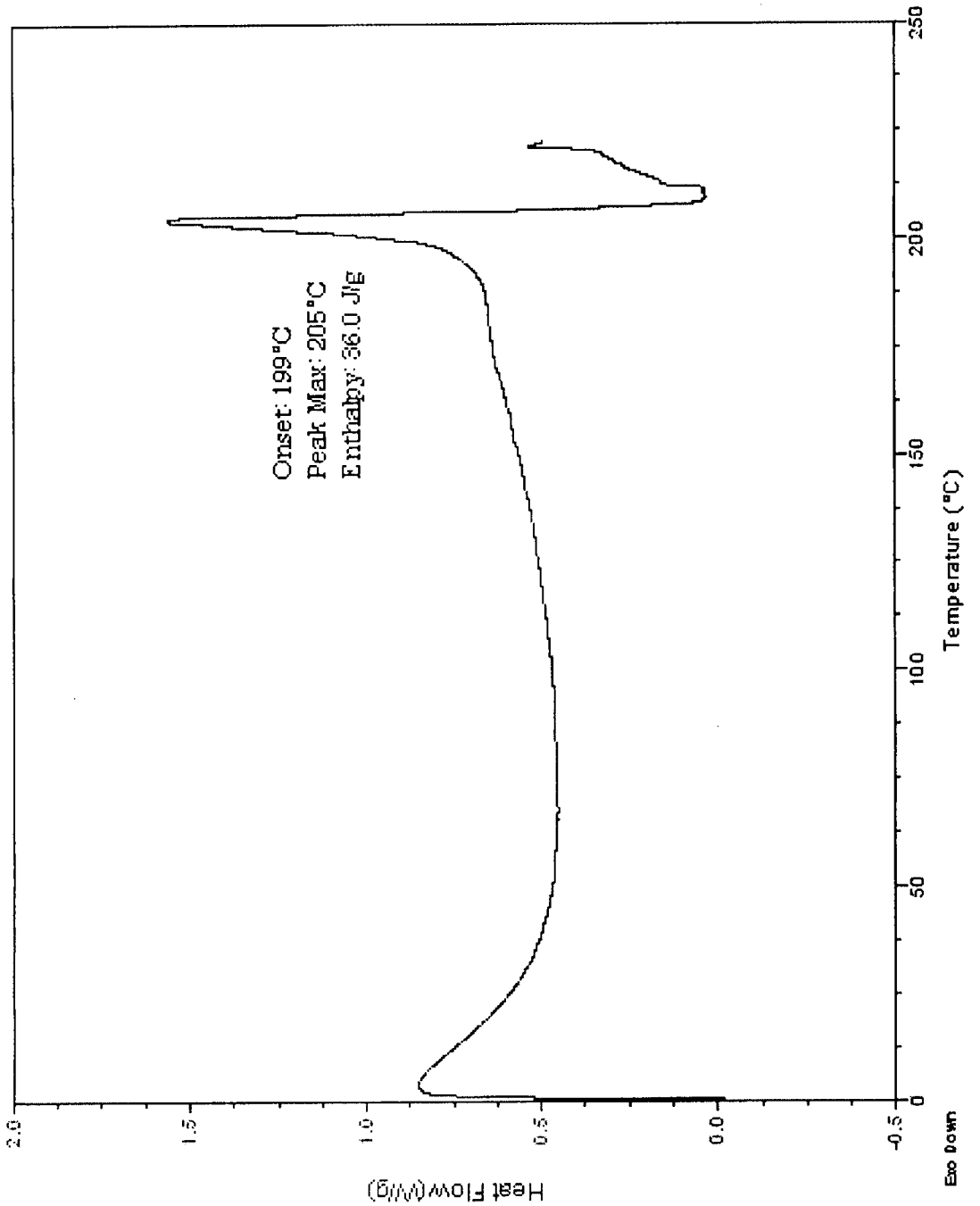


Fig. 8


Onset: 199°C
Peak Max: 205°C
Enthalpy: 36.0 J/g
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Down
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
0
50
100
150
200
250

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/059381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D221/04 A61K31/435 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)
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, WPI 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 98/45263 A (UNIV GEORGETOWN [US]; KOZIKOWSKI ALAN P [US]; ARALDI GIAN LUCA [US]) 15 October 1998 (1998-10-15) page 21, line 1 - page 21, line 22; claim 1	1-22
A	EP 0 604 352 A2 (NEUROSEARCH AS [DK]) 29 June 1994 (1994-06-29) page 10, line 25 - page 10, line 30; claim 1	1-22
A	WO 2005/092885 A (LILLY CO ELI [US]; BOULET SERGE LOUIS [US]; CLARK BARRY PETER [GB]; FA) 6 October 2005 (2005-10-06) page 6, line 15 - page 6, line 20; claim 1	1-22

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
'E' earlier 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
11 October 2007	18/10/2007

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	Usuelli, Ambrogio

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/059381

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 965 587 A (LILLY CO ELI [US]) 22 December 1999 (1999-12-22) paragraph [0003] - paragraph [0005]	1-22
A	RIMOLDI ET AL: "A novel and selective monoamine oxidase B substrate" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 13, no. 20, 15 October 2005 (2005-10-15), pages 5808-5813, XP005016769 ISSN: 0968-0896 cited in the application compound 9	2
A	WO 2004/072025 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 26 August 2004 (2004-08-26) cited in the application page 343, line 16 - line 25	2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/059381

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 9,10,16,17 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/EP2007/059381

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9845263 A	15-10-1998	AU 744259 B2	21-02-2002
		AU 6960198 A	30-10-1998
		CA 2284732 A1	15-10-1998
		EP 0975595 A1	02-02-2000
		JP 2001524954 T	04-12-2001
EP 0604352 A2	29-06-1994	AT 225787 T	15-10-2002
		AU 672644 B2	10-10-1996
		AU 5236393 A	07-07-1994
		CA 2112083 A1	24-06-1994
		DE 69332366 D1	14-11-2002
		DE 69332366 T2	18-06-2003
		FI 935799 A	24-06-1994
		JP 6293760 A	21-10-1994
		NO 934760 A	24-06-1994
		NZ 250514 A	26-03-1996
WO 2005092885 A	06-10-2005	EP 1735302 A1	27-12-2006
EP 0965587 A	22-12-1999	AU 4231699 A	05-01-2000
		CA 2335322 A1	23-12-1999
		JP 2002518327 T	25-06-2002
		WO 9965487 A1	23-12-1999
WO 2004072025 A	26-08-2004	AU 2004212145 A1	26-08-2004
		BR PI0407504 A	14-02-2006
		CA 2516118 A1	26-08-2004
		CN 1774418 A	17-05-2006
		DE 10306250 A1	09-09-2004
		EP 1597228 A2	23-11-2005
		HR 20050710 A2	31-07-2006
		JP 2006517563 T	27-07-2006
		KR 20050101215 A	20-10-2005
		MA 27735 A1	01-02-2006
		MX PA05008449 A	25-05-2006
		ZA 200506369 A	26-07-2006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 [ ]

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-024346- -00000-0000
Fecha: 2009-03-10 12:50:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 417

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 24346
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/059381
	Fecha inicio fase nacional	11/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5100

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 MAYO 2009.
adpa11