(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 821 896**

(51) Int. CI.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2016 PCT/IB2016/054708**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021920**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2016 E 16757355 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3331886**

(54) Título: **Antagonistas del receptor de dopamina D_3 que tienen una unidad estructural biciclo**

(30) Prioridad:

05.08.2015 GB 201513871
13.10.2015 GB 201518125

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2021

(73) Titular/es:

INDIVIOR UK LIMITED (100.0%)
The Chapleo Building, Henry Boot Way, Priory Park
Hull HU4 7DY, GB

(72) Inventor/es:

CREMONESI, SUSANNA;
MICHELI, FABRIZIO;
SEMERARO, TERESA y
TARSI, LUCA

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de dopamina D_3 que tienen una unidad estructural biciclo

Referencias cruzadas a solicutudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de prioridad del Reino Unido No. 1513871.2 presentada el 5 de agosto de 2015 y la Solicitud de prioridad del Reino Unido No. 1518125.8, presentada el 13 de octubre de 2015.

Antecedentes

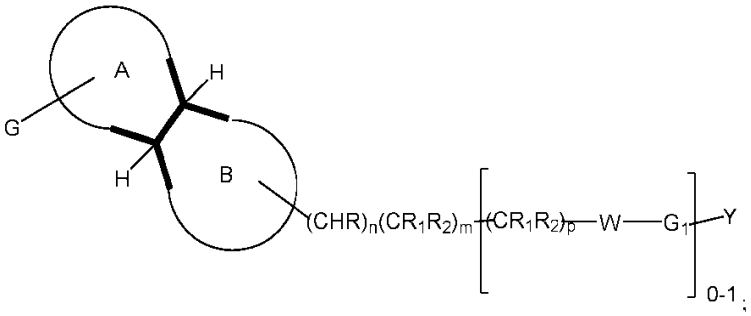
Los receptores de dopamina son prominentes en la regulación de varios aspectos de la función cerebral básica. En particular, son necesarios para las tareas normales de las regiones que inervan, incluido el comportamiento motor, la motivación y la memoria de trabajo. Los receptores de dopamina también son un elemento central en el sistema de recompensa cerebral que controla el aprendizaje de muchos comportamientos. Hay dos clases principales de receptores de dopamina, D1 y D2, que estimulan e inhiben respectivamente la adenilil ciclasa. Investigaciones posteriores revelaron la existencia de dos receptores tipo D1, D1 y D5, y tres receptores tipo D2, D2, D3 y D4. El documento WO 95/15327 A1 se refiere a derivados de azabicicloalcano sustituidos en N, su preparación y uso para preparar compuestos farmacéuticamente activos. Los documentos WO 2005/080382 A1 y WO 2006/136223 ya están relacionados con derivados de hexano azabiciclo (3.1.0) como moduladores de los receptores de dopamina D3. Micheli, Heidbreder, Selective dopamine D3 receptor antagonists. A decade of progress 1997-2007, Expert Opin. Ther. Patents, 2008, 18, 821-840 proporciona una visión general de la literatura en apoyo de la lógica biológica para el uso de DA selectiva antagonistas del receptor D_3 para indicaciones neuropsiquiátricas.

La distribución selectiva de los receptores de dopamina D3 en neurocircuitos clave que subyacen al procesamiento de eventos motivacionalmente relevantes ha hecho de este objetivo un foco principal de importantes esfuerzos de descubrimiento de fármacos durante la última década. Sin embargo, identificar agentes farmacológicos selectivos para los receptores D3 es un desafío continuo.

Se divulgan en el presente documento, entre otros, soluciones a estos y otros problemas en la técnica.

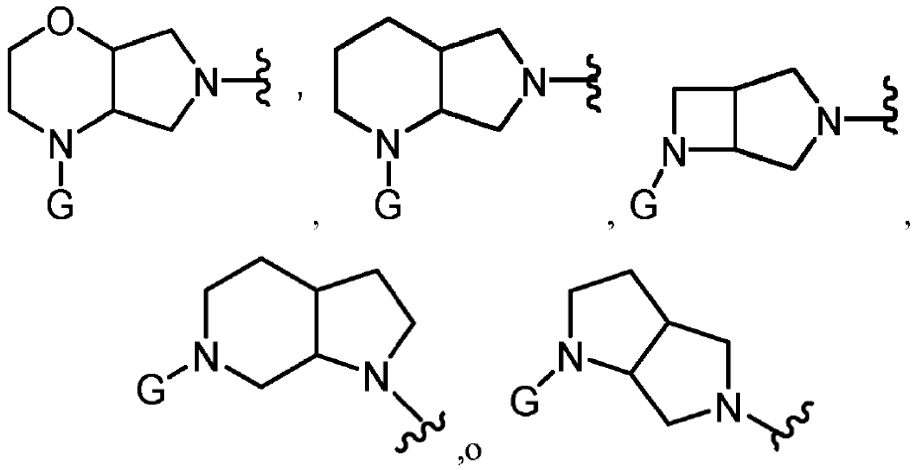
Breve resumen de la invención

En un aspecto, se proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula:



en donde;

A y B juntos tienen la fórmula:



G es fenilo, o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, SF_5, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR_3$;

W es S, O o CHR_2;

n es 0 o 1;

m es 1 o 2;

p es 1;

z es 0 o 1;

R es hidrógeno;

R_1 es hidrógeno;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_4 es hidrógeno; alquilo C_{1-4}; $-C(=O)$alquilo C_{1-4}; $-C(=O)$alcoxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}; o $-C(=O)$ ciclopropilo;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

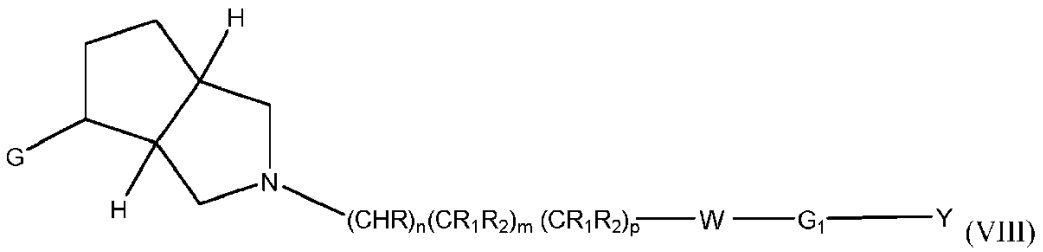
G_1 es fenilo o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros o un grupo heteroaromático de 8-11 miembros; cualquiera de los grupos está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, SF_5, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)(O)_zR_3$;

Y es fenilo o una unidad estructural seleccionada del grupo que consiste en: grupo heteroaromático de 5-6 miembros, un grupo heteroaromático de 8-11 miembros; un grupo carbocíclico mono saturado de 3-7 miembros o un grupo carbocíclico bicíclico de 8-11 miembros en donde uno o más átomos de carbono pueden ser reemplazados por $N(R_4)_z$, O, S; cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, hidroxilo, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, $-C(=O)$, $-NHR_4$, $-NR_5R_6$, SF_5, $-C(=O)(O)_zR_3$ y =0; o

Y es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, alquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_zC(=O)N(R_4R_5)$;

cuando G_1 es un grupo fenilo, entonces G_1 e Y pueden fusionarse para formar un sistema aromático o heteroaromático benzofusionado que podría estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, hidroxi, aminoalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR_3$ o SF_5.

También se proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula (VIII):



(VIII)

como se define en las reivindicaciones.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

En un aspecto, se proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para el uso en el tratamiento de una afección para la que es beneficiosa la modulación de los receptores de dopamina D3.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, procesos para su preparación, intermedios utilizados en estos procesos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, como moduladores de los receptores de dopamina D_3. Se ha encontrado una nueva clase de compuestos que tienen afinidad por los receptores de dopamina, en particular el receptor de dopamina D_3. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de afecciones en las que la modulación, especialmente el antagonismo/inhibición, del receptor D_3 es beneficiosa, por ejemplo, para tratar la drogodependencia o como agentes antipsicóticos.

Definiciones

El término "arilo" se refiere a una unidad estructural carbocíclica aromática tal como fenilo, bifenilo o naftilo.

El término "grupo heteroaromático de 5-6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, por ejemplo, de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de O, N y S. Cuando el grupo contiene 2-4 heteroátomos, uno puede seleccionarse entre O, N y S y los heteroátomos restantes pueden ser N. Ejemplos de grupos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

El término "grupo heteroaromático de 8-11 miembros" se refiere a un sistema de anillo aromático bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en donde 1, 2, 3 o 4 o 5 de los átomos de carbono están opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. El término incluye sistemas bicíclicos en los que ambos anillos son aromáticos, así como sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos está parcial o totalmente saturado. Ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azulenilo. Ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en los que ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en los que uno de los anillos está parcial o totalmente saturado incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo y benzoazepinilo.

El término "alquilo C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo. El término "n-alquilo C_{1-4}" se refiere a los alquilos no ramificados como se definieron anteriormente.

El término "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, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

El término "halógeno" y su abreviatura "halo" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando el término "halo" se usa antes que otro grupo, indica que el grupo está sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C_{1-4}" se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo y otros grupos derivados de grupos alquilo C_{1-4} como se definió anteriormente; y el término "haloalcoxi C_{1-4}" se refiere a grupos tales como trifluorometoxi, bromoetoxi, trifluoropropoxi y otros grupos derivados de grupos alcoxi C_{1-4} como se definió anteriormente.

El término "grupo carbocíclico saturado mono de 3 a 7 miembros" y el término "grupo carbocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un grupo monocíclico saturado de 3 o 4, 5, 6 o 7 miembros u 8, 9, 10, 11 miembros bicíclico saturado en donde 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y NR_3 y que está parcial o totalmente saturado. Ejemplos de grupos carbocíclicos que contienen de 3-7 heteroátomos, que están completamente saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolilo, tiazolilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotienilo, dioxanilo, tetrahidro-2H-piranilo y ditianilo.

Ejemplos de "heteroátomos que contienen grupos carbocíclicos de 3-7 miembros" que son anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros parcialmente saturados incluyen oxazolinilo, isoaxazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo y 3,6-dihidro -2H-piranilo.

Ejemplos de "grupo carbocíclico bicíclico de 8-11 miembros" incluyen decahidroquinolinilo, octahidro-2H-1,4-benzoxazinilo y octahidro-1H ciclopenta[b]piridinilo.

Ejemplos de "anillos bicíclicos de 8-11 miembros" parcialmente saturados incluyen 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinilo.

Cualquiera de estos grupos puede estar unido al resto de la molécula en cualquier posición adecuada.

Compuestos

En realizaciones, el Anillo A y el Anillo B juntos forman un octahidropirrolo[2,3-c]pirrolilo sustituido o no sustituido. En realizaciones, W es CHR_2, O u S y R, R_1 y R_2 son hidrógeno. En realizaciones, W es S. En realizaciones, G es un anillo heteroaromático sustituido de 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazina) o un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}. En realizaciones, G puede ser un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}. En realizaciones, G_1 es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros sustituido. En realizaciones, G_1 es 4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, Y es un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros en donde 0 o 1 o 2 átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo seleccionado independientemente de O o NR_3 (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, piperidinilo, tetraedropiranilo, dioxanilo, ciclohexanol); En realizaciones, R_3 es C(=O)alquilo C_{1-4}. En realizaciones, Y es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros (por ejemplo, oxazolilo, tiazolilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, furanilo, tiofenilo, 1-metil-1H-pirrolilo, tiadiazolilo, piridinilo, 1,2-dihidropiridin-2-ona, pirimidinilo, pirazilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, alquilo C_{1-4}, $(CH_2)_zC(=O)N(R_4R_5)$. En realizaciones, el alquilo C_{1-4} es metilo. En realizaciones, G_1 e Y se fusionan entre sí para formar un sistema heteroaromático benzofusionado (por ejemplo, 1H-1,3-benzodiazol).

En realizaciones, W es CHR_2. En realizaciones, W es O. En realizaciones, W es S.

En realizaciones, G es un fenilo no sustituido. En realizaciones, G es un heteroarilo de 5 miembros no sustituido. En realizaciones, G es un heteroarilo de 6 miembros no sustituido. En realizaciones, G es un fenilo no sustituido. En realizaciones, G es un piridilo no sustituido. En realizaciones, G es un pirazolilo no sustituido. En realizaciones, G es un imidazolilo no sustituido. En realizaciones, G es un oxazolilo no sustituido. En realizaciones, G es un isoxazolilo no sustituido. En realizaciones, G es un tiazolilo no sustituido. En realizaciones, G es un furanilo no sustituido. En realizaciones, G es un pirrolilo no sustituido. En realizaciones, G es un tienilo no sustituido.

En realizaciones, G es un fenilo sustituido. En realizaciones, G es un heteroarilo de 5 miembros sustituido. En realizaciones, G es un heteroarilo sustituido de 6 miembros. En realizaciones, G es un fenilo sustituido. En realizaciones, G es un piridilo sustituido. En realizaciones, G es un pirazolilo sustituido. En realizaciones, G es un imidazolilo sustituido. En realizaciones, G es un oxazolilo sustituido. En realizaciones, G es un isoxazolilo sustituido. En realizaciones, G es un tiazolilo sustituido. En realizaciones, G es un furanilo sustituido. En realizaciones, G es un pirrolilo sustituido. En realizaciones, G es un tienilo sustituido. En realizaciones, G está sustituido con halógeno, -CN, -OH, $-NH_2$, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, SF_5, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR_3$. En realizaciones, G está sustituido con halógeno. En realizaciones, G está sustituido con ciano. En realizaciones, G está sustituido con hidroxilo. En realizaciones, G está sustituido con amino. En realizaciones, G está sustituido con alquilamino C_{1-4}. En realizaciones, G está sustituido con alquilo C_{1-4}. En realizaciones, G está sustituido con haloalquilo C_{1-4}. En realizaciones, G está sustituido con alcoxi C_{1-4}. En realizaciones, G está sustituido con haloalcoxi C_{1-4}. En realizaciones, G está sustituido con SF_5. En realizaciones, G está sustituido con $-C(=O)NH_2$.

En realizaciones, R_3 es hidrógeno. En realizaciones, R_3 es $-CH_3$. En realizaciones, R_3 es - CH_2CH_3.

En realizaciones, R_4 es hidrógeno. En realizaciones, R_4 es alquilo C_{1-4}. En realizaciones, R_4 es -C(=O)alquilo C_{1-4}. En realizaciones, R_4 es -C(=O)alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}. En realizaciones, R_4 es -C(=O)ciclopropilo. En realizaciones, R_4 es $-C(=O)CH_3$. En realizaciones, R_4 es $-C(=O)OCH_3$. En realizaciones, R_4 es $-C(=O)OCH_2CH_3$.

En realizaciones, R_5 es hidrógeno. En realizaciones, R_5 es $-CH_3$. En realizaciones, R_5 es $-CH_2CH_3$. En realizaciones, R_6 es hidrógeno. En realizaciones, R_6 es $-CH_3$. En realizaciones, R_6 es $-CH_2CH_3$.

En realizaciones, G_1 es fenilo. En realizaciones, G_1 es un 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo no sustituido, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo o isoquinolilo.

En realizaciones, G_1 es un 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo sustituido, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo,[1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo o isoquinolilo. En realizaciones, G_1 está sustituido con halógeno. En realizaciones, G_1 está sustituido con ciano. En realizaciones, G_1 está sustituido con hidroxilo. En realizaciones, G_1 está sustituido con amino. En realizaciones, G_1 está sustituido con alquilamino C_{1-4}. En realizaciones, G_1 está sustituido con alquilo C_{1-4}. En realizaciones, G_1 está sustituido con haloalquilo C_{1-4}. En realizaciones, G_1 está sustituido con alcoxi C_{1-4}. En realizaciones, G_1 está sustituido con haloalcoxi C_{1-4}. En realizaciones, G_1 está sustituido con SF_5. En realizaciones, G_1 está sustituido con $-C(=O)NH_2$. En realizaciones, G_1 está sustituido con o $-C(=O)(O)_zR_3$.

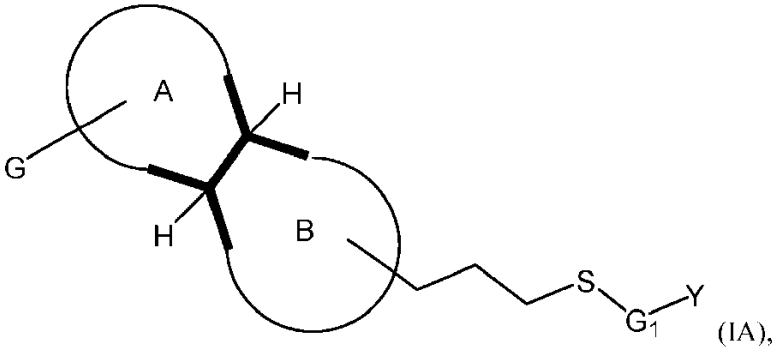
En realizaciones, Y es fenilo. En realizaciones, Y es un 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo no sustituido, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftridinilo, quinolilo, quinaxolinilo, quinazolinilo, cinolinilo o isoquinolilo.

En realizaciones, Y es un 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo sustituido, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3] tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo o isoquinolilo. En realizaciones, Y está sustituido con halógeno. En realizaciones, Y está sustituido con ciano. En realizaciones, Y está sustituido con hidroxilo. En realizaciones, Y está sustituido con amino. En realizaciones, Y está sustituido con alquilamino C_{1-4}. En realizaciones, Y está sustituido con alquilo C_{1-4}. En realizaciones, Y está sustituido con haloalquilo C_{1-4}. En realizaciones, Y está sustituido con alcoxi C_{1-4}. En realizaciones, Y está sustituido con haloalcoxi C_{1-4}. En realizaciones, Y está sustituido con SF_5. En realizaciones, Y está sustituido con $-C(=O)NH_2$. En realizaciones, Y está sustituido con o $-C(=O)(O)_zR_3$. En realizaciones, Y está sustituido con =O.

En realizaciones, G_1 e Y juntos forman indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo o isoquinolilo.

En realizaciones, n es 0. En realizaciones, n es 1. En realizaciones, m es 1. En realizaciones, m es 2. En realizaciones, z es 0. En realizaciones, z es 1.

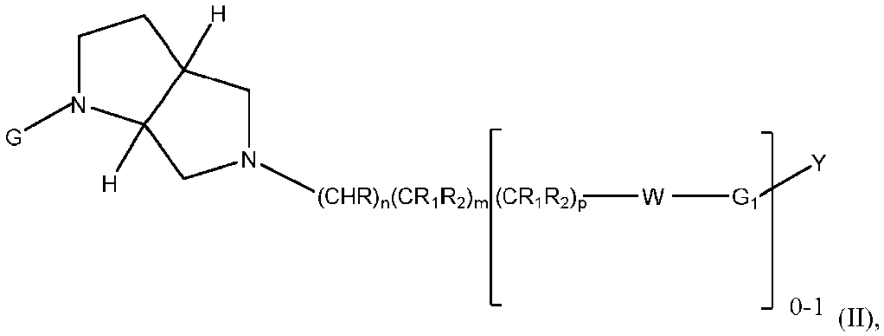
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(IA),

en donde A, B, G, G_1 e Y, se definen aquí.

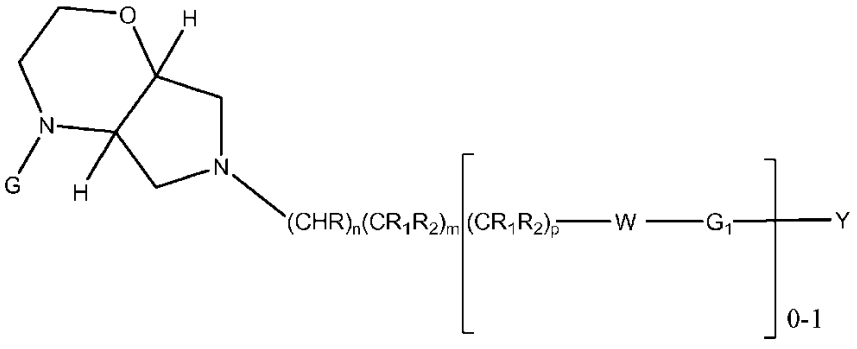
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(II),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, R_1 R_2 y R_3 se definen aquí.

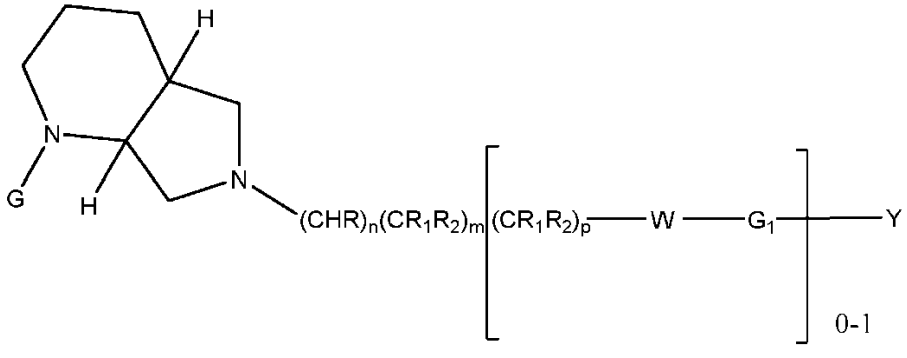
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(III),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. En realizaciones, el Anillo A y el Anillo B juntos forman un octahidropirrolo[3,4-b]morfolinilo sustituido o no sustituido.

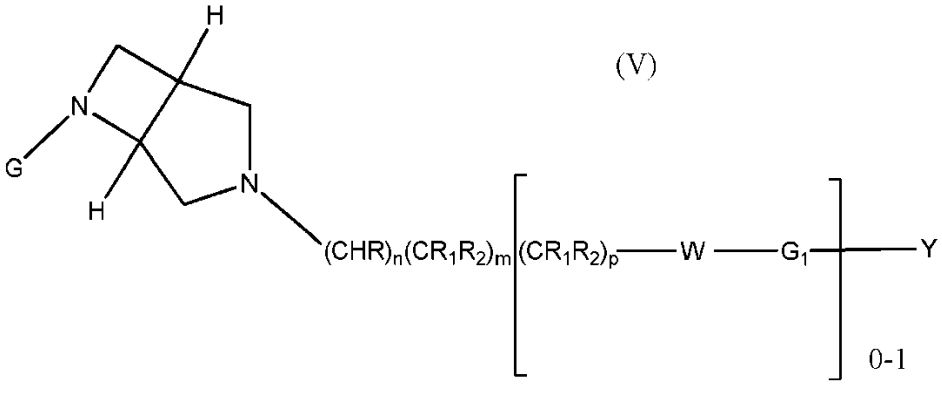
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(IV),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí.

En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:

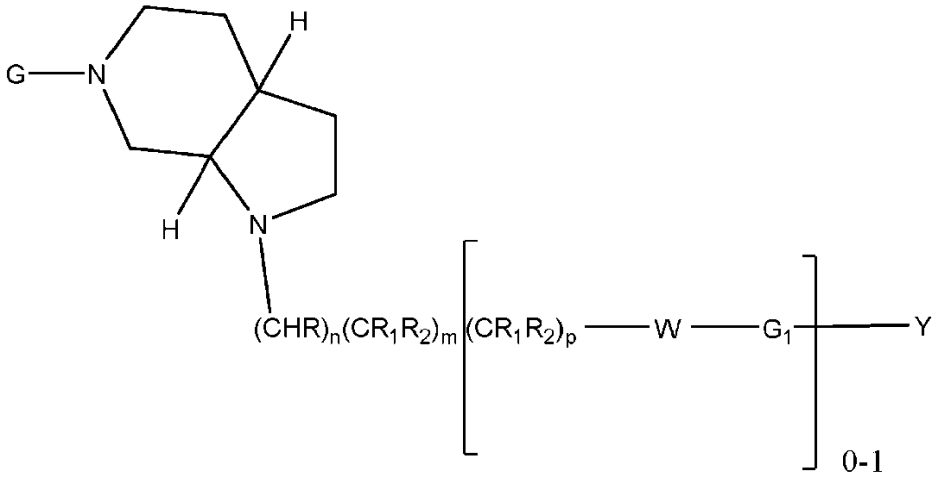


(V)

(V),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. En realizaciones, el Anillo A y el Anillo B juntos forman 3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptanilo. En realizaciones, W es CHR_2, O u S y R, R_1 y R_2 son hidrógeno. En realizaciones, W es S.

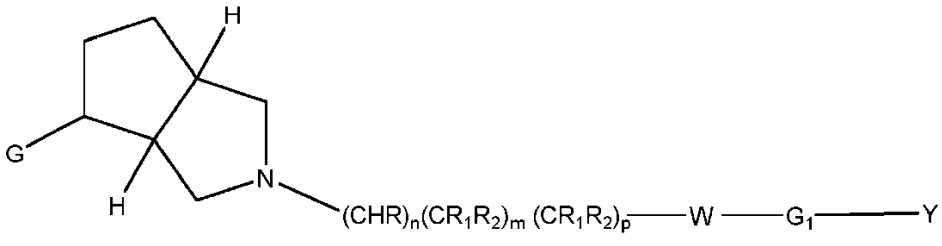
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(VI),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. En realizaciones, el Anillo A y el Anillo B juntos forman un octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo sustituido o no sustituido.

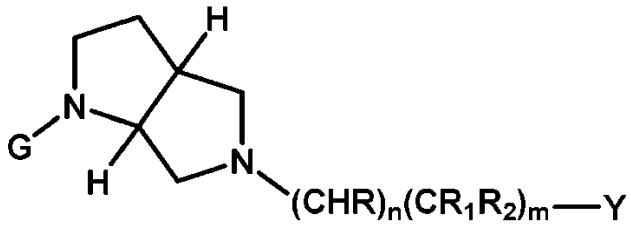
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula:



(VIII),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. En realizaciones, el Anillo A y el Anillo B juntos forman un octahidrociclopenta[c]pirrolilo sustituido o no sustituido.

En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula (X):

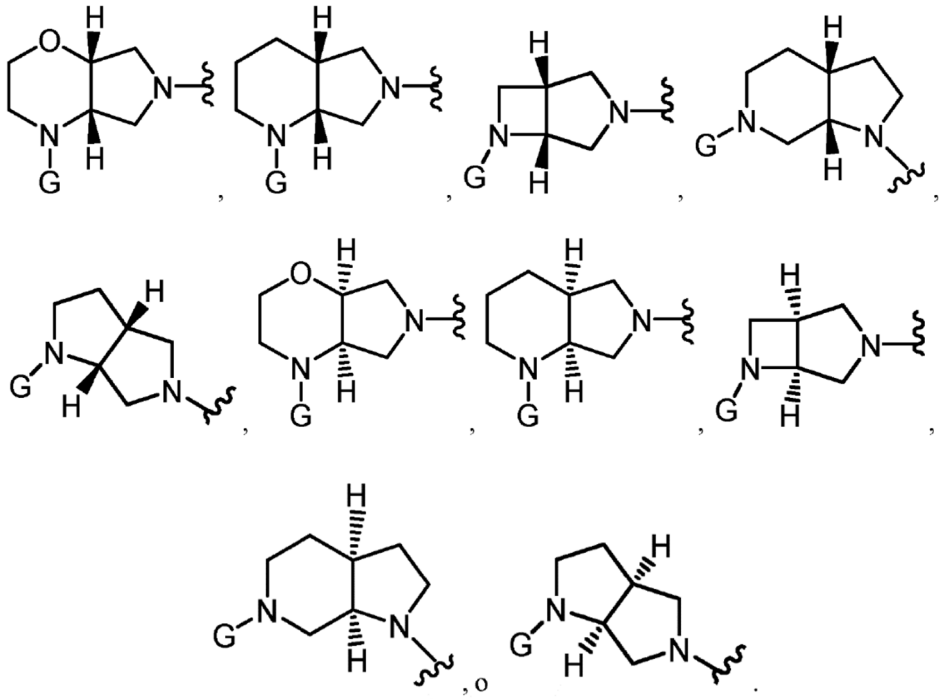


(X),

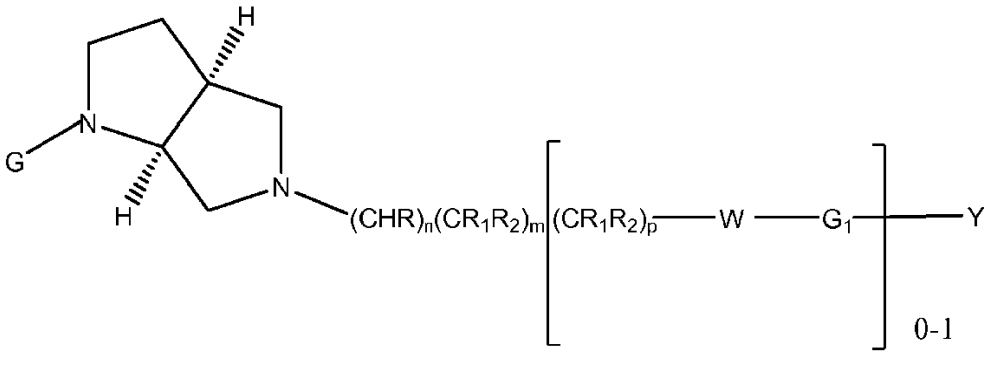
en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. En realizaciones, el Anillo A y el Anillo B juntos forman un octahidropirrolo[2,3-c]pirrolilo sustituido o no sustituido.

En realizaciones, los hidrógenos en la unión de los anillos A y B pueden estar en una disposición "cis" o "trans". La estereoquímica relativa "cis" se representa usando el resaltado en negrita de los enlaces, mientras que la estereoquímica relativa "trans" se representa usando el resaltado en negrita y punteado de los enlaces.

En realizaciones, el Anillo A y el Anillo B juntos tienen la fórmula:



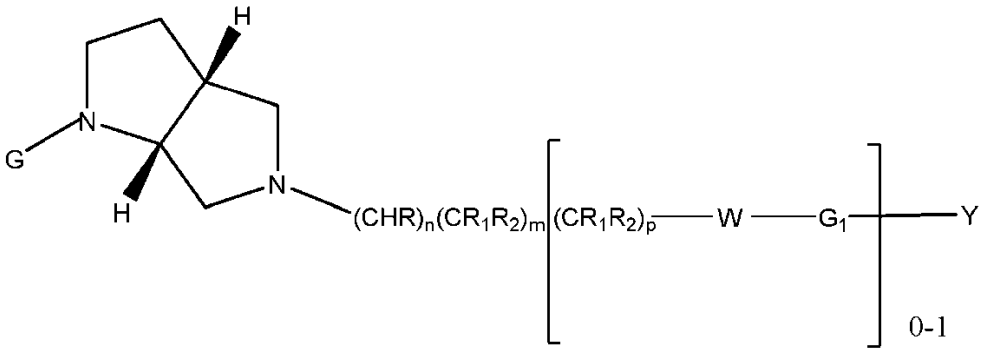
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(IIA),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula IIA se denominan aquí en la disposición "cis".

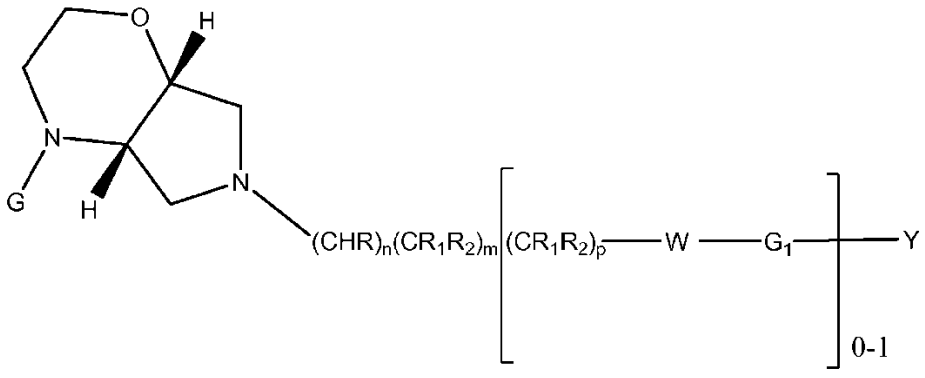
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(IIB),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula IIB se denominan aquí en la disposición "cis".

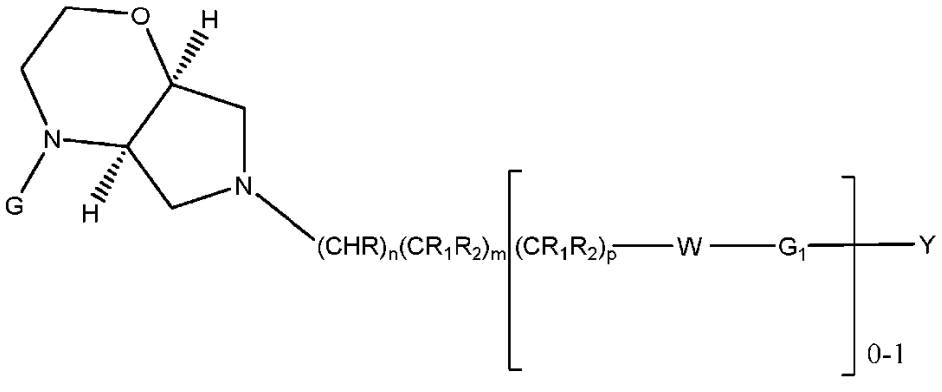
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(IIIA),

En donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula IIIA se denominan aquí en la disposición "cis".

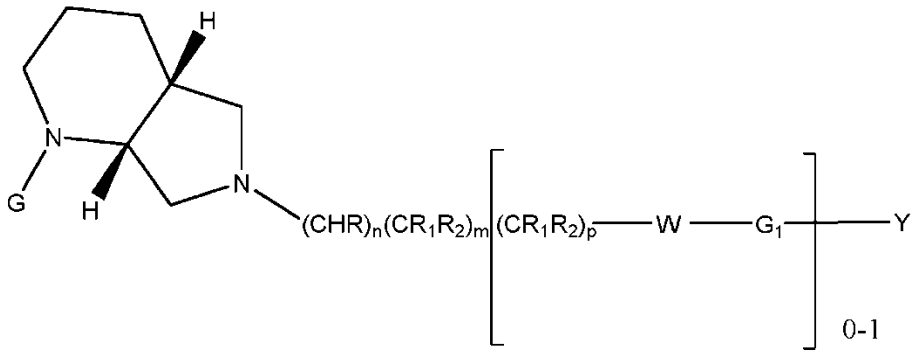
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(IIIB),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula IIIB se denominan aquí en la disposición "cis".

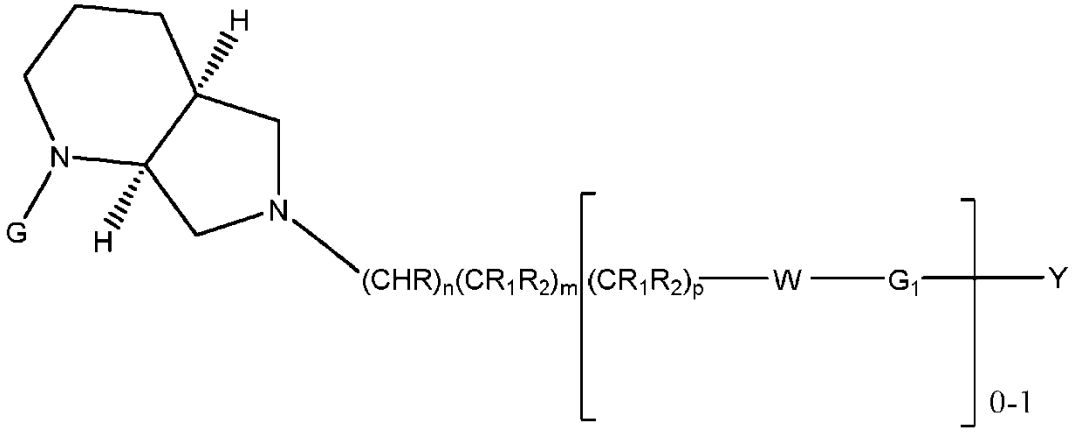
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(IVA),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula IVA se denominan en el presente documento en la disposición "cis".

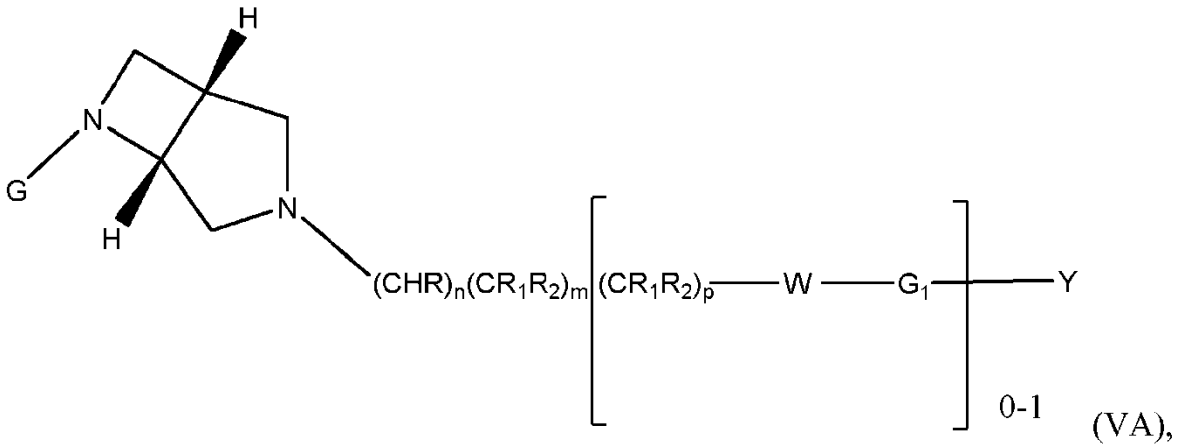
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(IVB),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula IVB se denominan aquí en la disposición "cis".

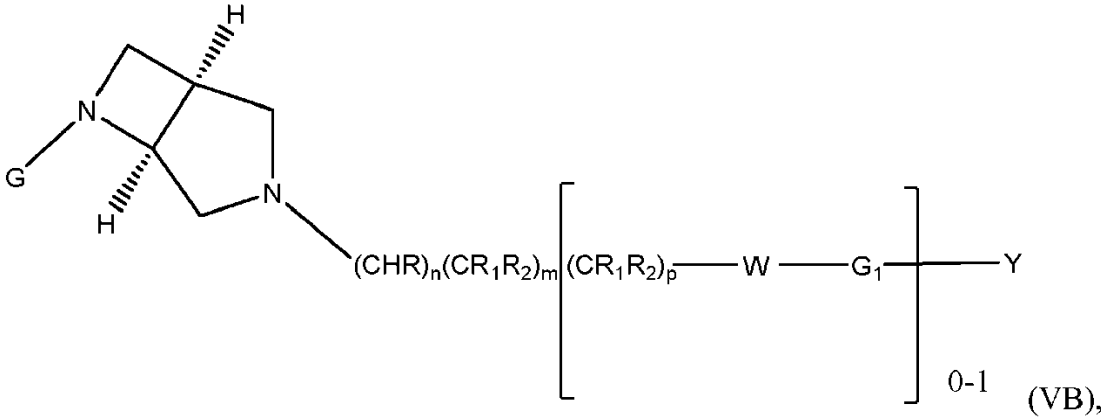
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(VA),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula VA se denominan en el presente documento en la disposición "cis".

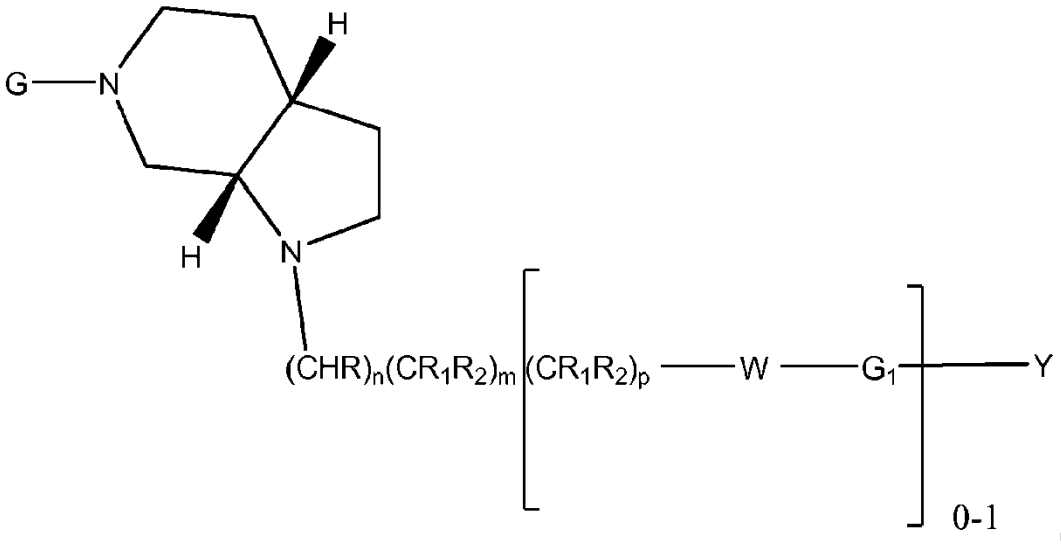
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(VB),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula VB se denominan aquí en la disposición "cis".

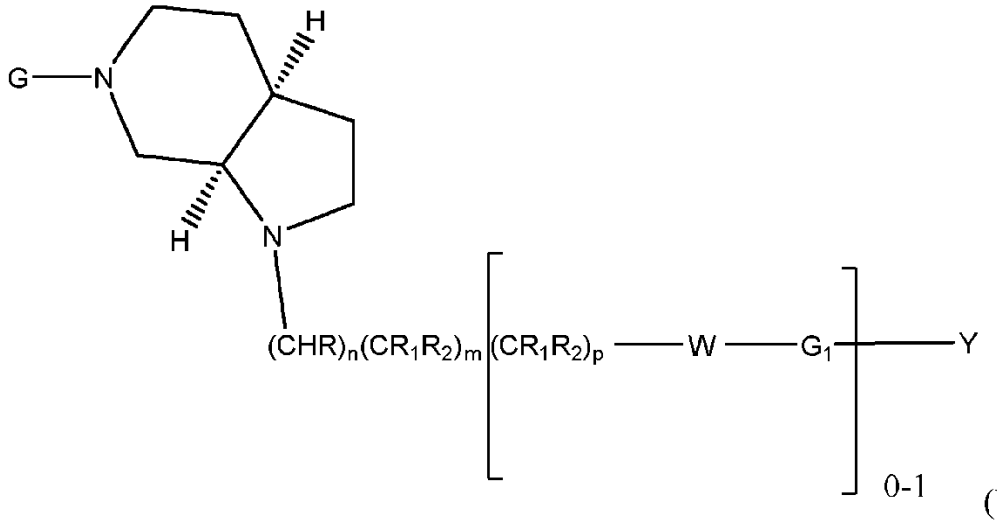
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(VIA),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula VIA se denominan aquí en la disposición "cis".

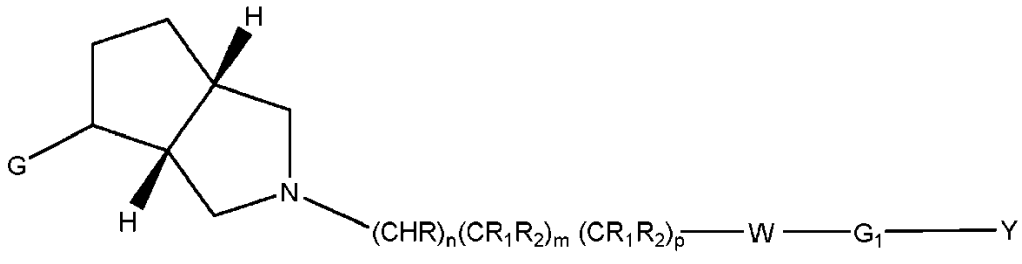
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



(VIB),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula VIB se denominan aquí en la disposición "cis".

En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:

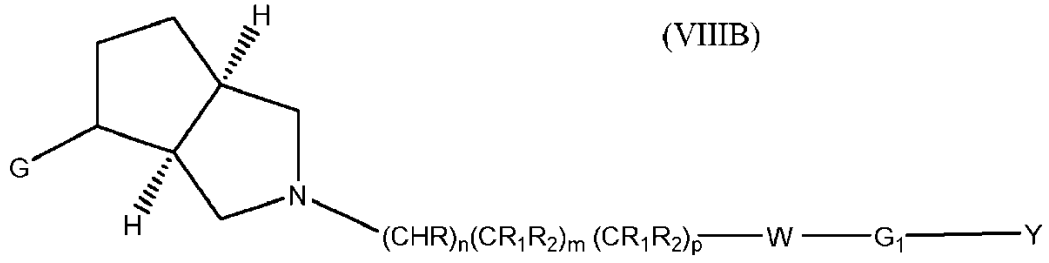


(VIIIA),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula VIIIA se denominan aquí en la disposición "cis".

En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:

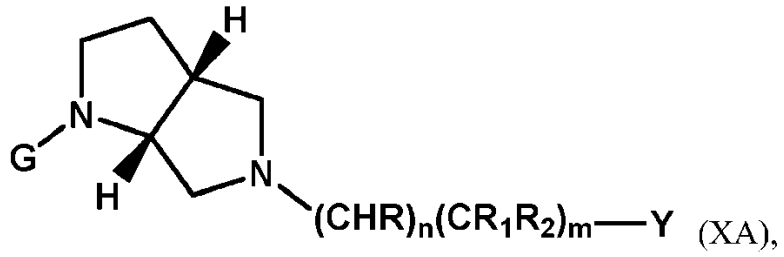
(VIIIB)



,

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula VIIIB se denominan aquí en la disposición "cis".

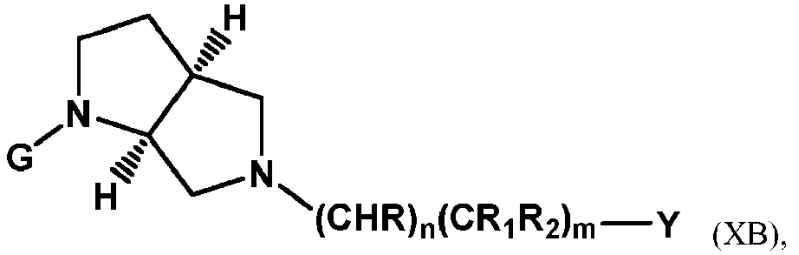
En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula (XA):



(XA),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula XA se denominan aquí en la disposición "cis".

En realizaciones, el compuesto tiene la fórmula (XB):



(XB),

en donde G, G_1, W, Y, n, m, p, z, R, R_1 R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se definen aquí. Los hidrógenos en la fórmula IXB se denominan aquí en la disposición "cis".

Las siguientes realizaciones en este párrafo se refieren a realizaciones de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VIII), (X), (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIA), (VIIIA), (IIB), (IIIB), (IVB), (VB), (VIB), (VIIIB), (XA) y (XB). En realizaciones, W es CHR_2, O u S y R, R_1 y R_2 son hidrógeno. En realizaciones, W es S. En realizaciones, G es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido de 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirazina) o un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}. En realizaciones, G puede ser un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}. En realizaciones, G_1 es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En realizaciones, G_1 es 4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, Y es un grupo carbocíclico de 3 a 7 miembros saturado en donde 0 o 1 o 2 átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo seleccionado independientemente de O o NR_3 (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahedropiranilo, dioxanilo, ciclohexanol). En realizaciones, Y es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros (por ejemplo, oxazolilo, tiazolilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, furanilo, tiofenilo, 1-metil-1H-pirrolilo, tiadiazolilo, piridinilo, 1,2-dihidropiridin-2-ona, pirimidinilo, pirazilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, alquilo C_{1-4}, $(CH_2)_zC(=O)N(R_4R_5)$. En realizaciones, el alquilo C_{1-4} es metilo. En realizaciones, G_1 e Y se fusionan entre sí para formar un sistema heteroaromático benzofusionado (por ejemplo, 1H-1,3-benzodiazol).

El enantiómero 1 se refiere a la primera entidad estereoquímica (por ejemplo, 3aR,6aR) en la lista (por ejemplo, 3aR,6aR o 3aS,6aS). El enantiómero 2 se refiere a la segunda entidad estereoquímica (por ejemplo, 3aS,6aS) en la lista (por ejemplo, 3aR,6aR o 3aS,6aS).

0056] En realizaciones, el compuesto es 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4(trifluorometil)fenil] octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-[5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo; 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo; 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-[(3-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1, 2,4-triazol; 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fiorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4 triazol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(3,5-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(2,4-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-

il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-ciclopentil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentilo-4-metil-4H-1, 2,4-triazol; 3-ciclohexil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexilo -4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3 -[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexilo-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-ciclohexil-5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 1-metil-2-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il} propil)sulfanil]-1H-1,3-benzodiazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}morfolino; 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina; 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolino; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H,1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 3-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo; 2-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol -3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[4-metil-5-({3-[1-(4-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo; 2-[4-metil-5-({3-[1-(3-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3- (trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazima; 2-{4-metil5-[(3-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{5-[(3-{1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirimidina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 3-{4-metil-5-[(3-{1-[4-trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] trihidrocloruro de piridina; 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 4-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 4-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-

il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 1-metil-5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)octahidropirrolo 3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4 -metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifiorofenil)octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-metil-4-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2, 4-triazol-3-il}ciclohexan-1-ol; 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexano-1-ol; 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexano-1-ol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S o 4R)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol, Diasteroisómero 1; 3-({3-[(4aR,7aR o 4aS,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro1H-pirrolo[3,4-b]piridinz-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones, el compuesto es 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4(trifluorometil)fenil] octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol; 3-[5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo; 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo; 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il] benzonitrilo; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1, 2,4-triazol; 3-[(3-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(3,5-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(2,4-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(3-

fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil} sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4- il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5- (oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il) -4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-ciclopentil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metilo-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metilo-4H-1,2,4-triazol; 3-ciclohexil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}-propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-((3-(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-ciclohexil-5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo-[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 1-metil-2- [(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil}sulfanil]-1H-1,3-benzodiazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-ilpropil}sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}morfolina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] morfolina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 3-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo; 2-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazona; 2-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[4-metil-5-({3-[1-(4-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo; 2-[4-metil-5-({3-[1-(3-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometoxi) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{5-[(3-{1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina; 2-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirimidina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil) -4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 3-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina; 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] trihidrocloruro de piridina; 3-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] trihidrocloruro de piridina; 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3- [5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-{4-metil-5 -[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2, 4-triazol-3-il}piridina; 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 4-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-

il]piridina; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 4-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2, 4-triazol-3-il}piridina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 4-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil- 4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 1-metil-5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1 2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-metil-4-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}ciclohexan-1-ol; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(4aS,7aS)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 1: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3- {1-[4(trifluorometil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 2: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3- {1-[4(trifluorometil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 3: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 4: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 4: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 5: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 5: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 6: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 6: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 7: 3-[5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanilo}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 8: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5- (4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 8: 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol- 3-il]-sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 9: 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo, Enantiómero 2. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 9: 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 10: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 10: 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 11: 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 11: 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 12: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3- {1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propilo)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 13: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 13: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil) -4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 14: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 14: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil) -4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 15: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 15: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil) -4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 16: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS, 6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 16: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil) -4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 17: 3-[(3-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 18: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 18: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 19: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En

realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 19: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 20: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 21: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 22: 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 23: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol, Enantiómero 1.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 24: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 25: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3- {1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 26: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3- {1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 27: 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 28: 3-({3-[1-(3,5-diclorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 29: 3-({3-[1-(2,4-diclorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 30: 3-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 31: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propilo)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 32: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 32: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 33: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 33: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 34: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 34: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 35: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 35: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 36: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-[(3-{1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 37: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 37: 3-({3-[(3aS,6aS)1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 38: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es

como se describe en el Ejemplo 38: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 39: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 39: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 40: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 40: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 41: 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 42: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 42: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 43: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 43: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 44: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 44: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 45: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 45: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 46: 3-[5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 47: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 47: 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 48: 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 48: 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 49: 2-[5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]-5-(trifluorometil)pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 50: 5-[5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]-2-(trifluorometil)piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 51: 3-ciclopentil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 52: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 52: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 53: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 53: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 54: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 54: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 55: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 55: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 56: 3-ciclohexil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 57: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 57: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 58: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 58: 3 -({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 59: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 59: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 60: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 60: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 61: 3-ciclohexil-5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 62: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil) -octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 62: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 63: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil) -octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 63: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 64: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 64: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 65: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil) -octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 65: 3-({3-[(3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 66: 3-(5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il)piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 67: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 67: 3-[(3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 68: 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 68: 3-[(3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 69: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 69: 3-[(3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 70: 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 70: 3-[(3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 71: 3-(1,4-dioxan-2-il)-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 72: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 72: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en Ejemplo 73: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 73: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 74: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol, isómero 3.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 75: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol, isómero 4.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 76: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol, Isómero 1.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 77: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol, isómero 2.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 78: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol, isómero 3.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 79: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol, isómero 4.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 80: 1-metil-2-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-1H-1,3-benzodiazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 81: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}morfolina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 82: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina, Enantiómero 1.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 83: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 83: 4-[5-({3-[(3aS, 6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 84: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 84: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 85: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina. En

realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 85: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 86: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 87: 3- {4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 88: 35-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirimidina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 89: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 90: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina, Enantiómero 1. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 90: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 91: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 91: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 92: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 92: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en Ejemplo 93: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 93: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 94: 3-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 95: 2-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 96: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 97: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 98: 2-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 99: 2-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 100: 2-[5-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ej.101: 2-[5 -({3-[1-(2-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 102: 2-[5-({3-[1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 103: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 103: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5 -il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 104: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el

compuesto es como se describe en el Ejemplo 104: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5 -il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 105: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 105: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5 -il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 106: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 106: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5 -il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 107: 2-[5-({3-[1-(4-metoxifenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 108: 2-[4-metil-5-({3-[1-(4-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 109: 2-[5-({3-[1-(3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 110: 2-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1, 2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 111: 2-[4-metil-5-({3-[1-(3-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 112: 2-[5-({3-[1-(2-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 113: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 114: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometoxi) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 115: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(propan-2-iloxi) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 116: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2- (propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 116: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo.117: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2- (propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 117: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 118: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2- (propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina, Enantiómero 1. En realizaciones, el compuesto es como descrito en el Ejemplo 118: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 119: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2- (propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina, Enantiómero 2. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 119: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 120: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 121: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 121: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 122: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 122: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 123: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 123: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 124: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 124: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 125: 2-[5-({3-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 126: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 126: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 127: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 127: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 128: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 128: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 129: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 129: 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 130: 2-{5-[(3-{1-[4-fluoro-2-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 131: 2-{5-[(3-{1-[2-fluoro-6-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 132: 2-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 133: 2-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 134: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirimidina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 135: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 135: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 136: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 136: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 137: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 138: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 139: 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 140: 1-(4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidin-1-il)etan-1-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 141: 3-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 142: 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 142: 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 143: 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 143: 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 144: 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina trihidrocloruro.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 145: 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 146: 3-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 147: 3-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3il}piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 148: 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 148: 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 149: 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 149: 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 150: 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 151: 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 152: 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-[(3-{1- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en Ejemplo 153: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 154: 4-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 155: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 156: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 156: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 157: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 157: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 158: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 159: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 160: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 161: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 162: 4-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 163: 4-metil-3-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-5-[(3-{1- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 164: 4-metil-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-5-[(3-{1- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 165: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 166: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 166: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 167: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 167: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 168: 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 169: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 169: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 170: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 170: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 171: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 171: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 172: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 172: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 173: 4-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 174: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 175: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 176: 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 177: 5-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 178: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo179: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 180: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 180: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 181: 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 181: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 182: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 183: 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 184: 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 185: 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(3-{1- [2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 186: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 186: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-S-il]propil}sulfanil)-4-metil-S-(1-metil-1H-pirazol-S-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 187: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-S-(1-metil-1H-pirazol-S-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 187: 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-S-il]propil}sulfanil)-4-metil-S-(1-metil-1H-pirazol-S-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 188: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-S-(1-metil-1H-pirazol-S-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 189: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-S-(1-metil-1H-pirazol-S-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 190: 3-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilpiridina.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 191: 4-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-[(3-{1- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 192: 1-metil-5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 193: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 193: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-S-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 194: 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 194: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-

(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 195: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 196: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 196: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 197: 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazo1-3-il]piridin-2-carboxamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 197: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 198: 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 199: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 199: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 200: 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 200: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 201: 5-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 202: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 202: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 203: 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 203: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 204: 5-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 205: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 205: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 206: 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 206: 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 207: 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-S-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 208: 1-metil-4-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 209: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 209: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 210: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-

ona. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 210: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 211: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 212: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propoxi)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 213: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(4-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}butil)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 214: 3-{4-[(3aS,6As o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 214: 3-{4-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 215: 3-{4-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 215: 3-{4-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 216: 3-{4-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 217: 3-{4-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 218: 4-{4-metil-S-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}ciclohexan-1-ol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 219: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 219: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 220: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 220: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 221: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 221: 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 222: N-(4-{2[(3aS,6aS o 3aR,6aR) 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil}ciclohexil)-3 metoxipropanamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 222: N-(4-{2[(3aS,6aS)1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil} ciclohexil)-3 metoxipropanamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 223: N-(4-{2-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil}ciclohexil)-3-metoxipropanamida. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 223: N-(4-{2-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil} ciclohexil)-3-metoxipropanamida.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 224: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3- [(4S o 4R)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 224: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 225: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3- [(4R o 4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 225: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 226: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3- [(4S o 4R)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el

compuesto es como se describe en el Ejemplo 226: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo. 277: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5- ({3-[(4R o 4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 277: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 228: 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 229: (1R,5S o 1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 229: (1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H- 1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 230: (1S,5R o 1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 230: (1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H- 2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 231: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5- [(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 232: 3-({3-[(4aS,7aS o 4aR,7aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 232: 3-({3-[(4aS,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 233: 3-({3-[(4aR,7aR o 4aS,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil} ulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 233: 3-({3-[(4aS,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 234: 3-[6-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 235: 3-[6-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il]benzonitrilo.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 236: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5 - [(3-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 237: 3-({3-[(4aR,7aS o 4aS,7aR)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 237: 3-({3-[(4aR,7aS)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 238: 3-({3-[(4aS,7aR o 4aR,7aS)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 238: 3-({3-[(4aR,7aS)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 239: 3-({3-[(4aS,7aR o 4aR,7aS)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]-propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 239: 3-({3-[(4aR,7aS)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 240: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(4-{1- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il}butil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 241: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en Ejemplo 242: 3-({3-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 242: 3-({3-[(3aR,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 243: 3-({3-[(3aS,7aR o 3aR,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol. En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 243: 3-({3-[(3aR,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol.

En realizaciones, el compuesto es como se describe en el Ejemplo 244: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{6- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Composiciones Farmacéuticas

Como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánico u orgánico, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con los compuestos originales. Dichas sales deben tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, 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, meglumaína (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión no fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse a partir de otras sales, incluidas otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales.

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la descripción. Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse fácilmente en asociación con moléculas de disolvente por cristalización o evaporación de un disolvente apropiado para dar los solvatos correspondientes.

Además, los profármacos también se incluyen dentro del contexto de esta descripción. Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro 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 and 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 and 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 son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de estructura (I) in vivo cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan modificando grupos funcionales de tal manera que la modificación se escinde, ya sea por manipulación de rutina o in vivo, produciendo el compuesto original. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en donde los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo. Por lo tanto, ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) 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), se pueden emplear ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por derecho propio y/o ser hidrolizables en condiciones in vivo en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables in vivo farmacéuticamente

aceptables adecuados incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el ácido original o su sal.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

Los expertos en la materia apreciarán que en la preparación del compuesto de la invención o un solvato del mismo puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para evitar reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para su uso según la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de uretano alifático (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquil sililo, tales como trimetilsililo o tert-butildimetilsililo; éteres de alquilo tales como tetrahidropiranilo o tert-butilo; o ésteres como el acetato.

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), esto puede obtenerse, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales. Por lo tanto, el enantiómero requerido puede obtenerse del compuesto racémico de fórmula (I) mediante el uso del procedimiento de HPLC quiral.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la fórmula (I) y siguientes, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, 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 las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H, ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), todos útiles en imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Ciertos grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos los racematos, enantiómeros, tautómeros y sus mezclas. Algunos de los grupos heteroaromáticos sustituidos incluidos en los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautoméricas. La presente invención incluye dentro de su alcance todas esas formas tautoméricas, incluidas las mezclas.

En general, y sin limitarse a ellos, dichos compuestos pueden tener una mayor biodisponibilidad oral y, a veces, una mayor solubilidad y/o penetración cerebral. El peso molecular aquí se refiere al compuesto de base libre sin solvatar, excluyendo cualquier peso molecular aportado por sales de adición, moléculas de solvente (por ejemplo, agua), partes moleculares de profármacos escindidos in vivo, etc.

En general, los compuestos o sales de la invención deben interpretarse como excluyentes de aquellos compuestos (si los hay) que son químicamente inestables, ya sea en sí mismos o en agua, que son claramente inadecuados para uso farmacéutico a través de todas las vías de administración, ya sea oral, parenteral o de otro tipo. Dichos compuestos son conocidos por el químico experto.

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención se administran habitualmente como una composición farmacéutica estándar. Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable. La composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas se adaptan en consecuencia.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activas cuando se administran por vía oral se pueden formular como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas.

Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en uno o varios vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saborizante o colorante.

Una composición en forma de un comprimido se puede preparar usando cualquier vehículo farmacéutico adecuado utilizado habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Una composición en forma de cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación de rutina. Por ejemplo, los gránulos que contienen el ingrediente activo pueden prepararse usando vehículos estándar y luego rellenarse en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo farmacéutico adecuado, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión luego se llena en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de arachis o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución puede liofilizarse y luego reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y generalmente se presentan en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o rellenar para su uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario, como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinada a su eliminación una vez que se ha agotado el contenido del recipiente. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido como aire comprimido o un propelente orgánico como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para disolución oral y pastillas, en donde el ingrediente activo se formula con un vehículo como azúcar y acacia, tragacanto o gelatina y glicerina.

Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

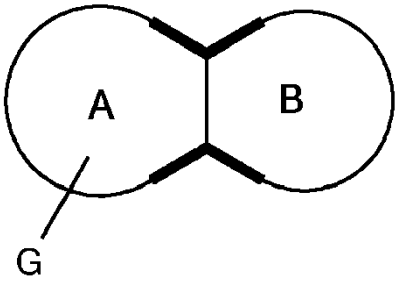
En una realización, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla. Cada unidad de dosificación para administración oral contiene, por ejemplo, de 1 a 250 mg (y para administración parenteral contiene, por ejemplo, de 0.1 a 25 mg) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculado como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención normalmente se administrarán en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo, entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0.1 mg y 100 mg, por ejemplo entre 0.1 mg y 50 mg, por ejemplo, entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculado como la base libre, el compuesto se administra de 1 a 4 veces por día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más.

Métodos de manufactura

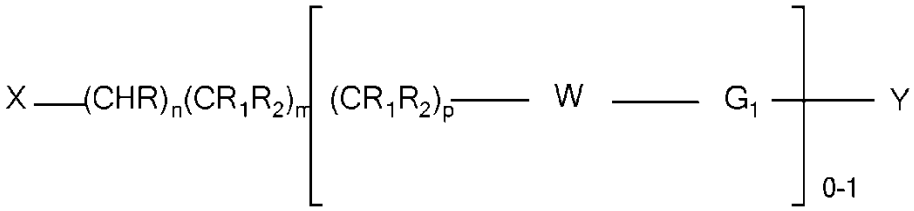
También se divulga un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como se definió anteriormente.

El proceso para preparar compuestos de fórmula (I) comprende los pasos de: (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X):



(X)

en donde G, A y B son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

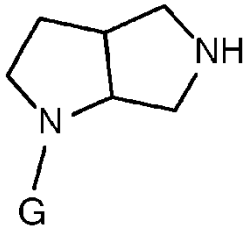
en donde R, R_1, R_2, n, m, p, W, G_1 e Y son como se definen para la fórmula (I) y X es un grupo saliente o un aldehído, y posteriormente opcionalmente para el proceso (a): (i) eliminar cualquier grupo(s) de protección; y/o (ii) formar una sal; y/o (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

El proceso (a) puede realizarse usando métodos convencionales para la formación de una amina terciaria. Cuando X es un grupo saliente, puede ser halógeno como el cloro. Alternativamente, X puede ser un grupo sulfoniloxi tal como alquilsulfoniloxi C1-4 (por ejemplo, metanosulfoniloxi), alquilsulfoniloxi C1-4 o haloalquilsulfoniloxi C1-4 (por ejemplo, trifluorometanosulfoniloxi); o arilsulfoniloxi en donde arilo es fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo bicíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, en donde en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C1-2; por ejemplo para-toluenosulfoniloxi. Cuando X es un halógeno, la reacción puede llevarse a cabo usando una base tal como carbonato de potasio en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro de sodio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura adecuada, por ejemplo, 60°C.

Cuando X es un aldehído, la reacción puede llevarse a cabo usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo opcionalmente en presencia de ácido acético o un ácido de Lewis en una cantidad catalítica y a una cantidad adecuada temperatura como la temperatura ambiente.

También se describen procesos sintéticos para la preparación de compuestos de fórmula (II).

Se pueden preparar compuestos de fórmula (X) en donde A y B forman un sistema octahidropirrolo[2,3-c]pirrol de fórmula (Xa):

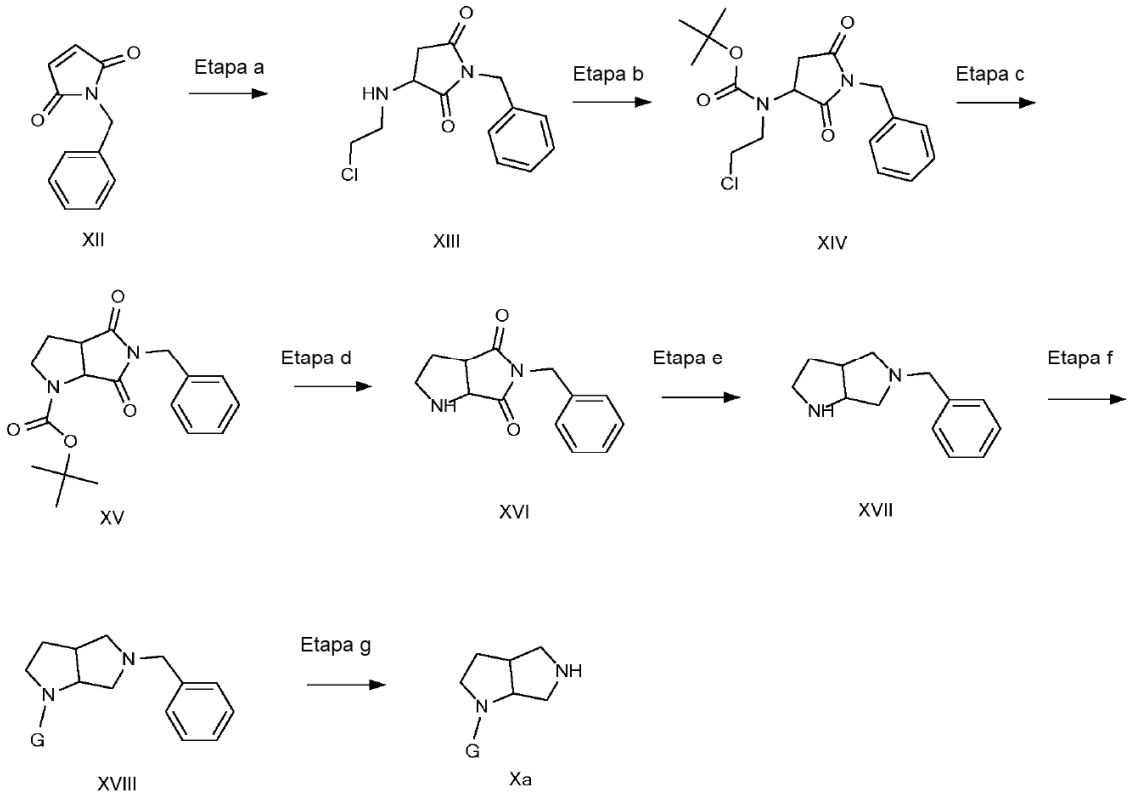


(Xa)

de manera análoga a lo reportado en el documento US 4,990,517 en donde G se define como para la fórmula (I).

El proceso sintético se proporciona y comprende los siguientes pasos del Esquema 1:

Esquema 1



en donde: la etapa a significa adición de nitrógeno al doble enlace de la maleimida (XII) para proporcionar imida sustituida (XIII); la etapa b significa protección de la amina secundaria (XIII) para dar el derivado protegido de N-Boc (XIV); la etapa c significa el cierre del anillo del derivado (XIV) para dar el compuesto bicíclico (XV); la etapa d significa la desprotección de la bicicleta N-Boc (XV) para dar la amina secundaria correspondiente (XVI); la etapa e significa la reducción de la imida (XVI) para dar la bicicleta diamina (XVII); la etapa f significa arilación de la amina secundaria (XVII) para dar la bicicleta sustituida correspondiente (XVIII); la etapa g significa la desprotección de bencilamina (XVIII) para dar el compuesto de fórmula (Xa).

La etapa a puede efectuarse a reflujo de bencilmaleimida con cloroetilamina en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado tal como dioxano. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa b se puede realizar usando condiciones de reacción estándar para una protección Boc tal como tratar la amina con anhídrido Boc en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura tal como temperatura ambiente. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa c consiste en tratar el derivado protegido de N-Boc (XIV) con una base fuerte tal como hidruro de sodio a una temperatura apropiada que varía de 0°C a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa d se puede realizar usando condiciones de reacción estándar para una desprotección de Boc tal como tratar la amina protegida con Boc con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura tal como temperatura ambiente. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa e puede realizarse usando un agente reductor adecuado en un disolvente compatible, tal como solución de hidruro de litio y aluminio en THF a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. Esto es seguido por un tratamiento adecuado.

La etapa f consiste en arilar la amina por reacción de Buchwald o reacción de SNAr. La etapa f puede realizarse usando métodos convencionales para las reacciones de Buchwald que hacen reaccionar la amina con el haluro de arilo/heteroarilo apropiado tal como cloruro o bromuro en presencia de una base tal como terbutóxido de sodio, una

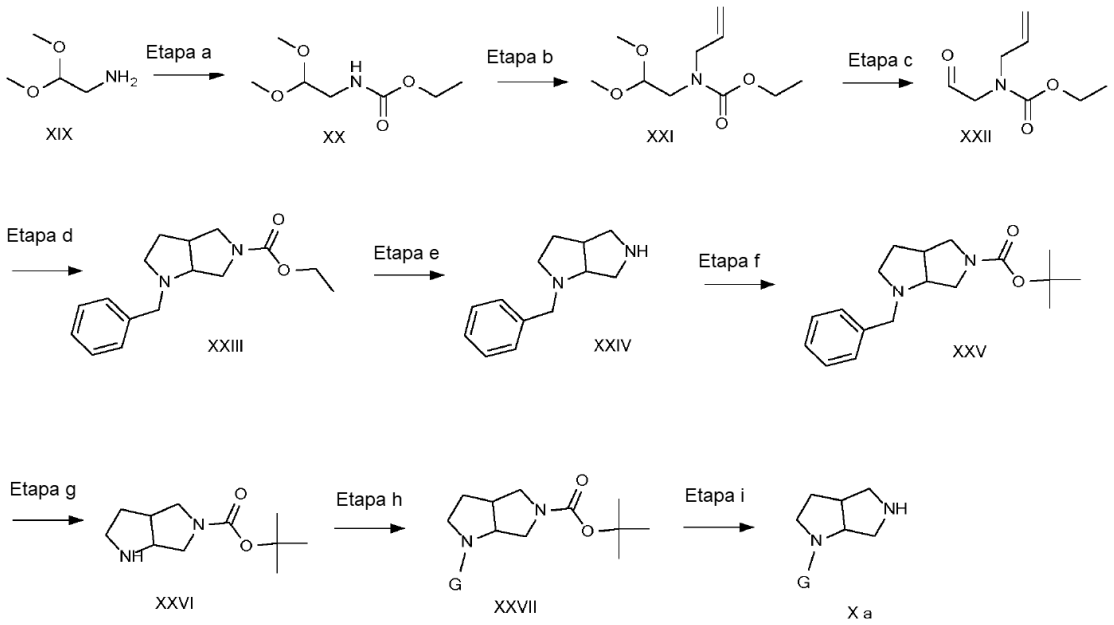
fuente de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ y ligando tal como (±)BINAP en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura de 100°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

Alternativamente, la etapa f puede realizarse usando condiciones estándar para reacciones de SNAr que hacen reaccionar la amina con el haluro de arilo/heteroarilo apropiado tal como fluoruro o cloruro en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como DMSO a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta 100°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa g consiste en la desprotección de la bencilamina utilizando procedimientos bien conocidos, por ejemplo, mediante reacción de hidrogenación a reflujo de una solución de bencilamina en un disolvente adecuado como metanol en presencia de una fuente de hidrógeno como el formiato de amonio y un catalizador de hidrogenación como el paladio sobre carbono. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

Los compuestos de fórmula (X) en donde A y B forman un sistema octahidropirrolo[2,3-c]pirrol de fórmula (Xa) pueden prepararse alternativamente en analogía a lo reportado en el documento EP 0 393 424 A2, en donde G se define en cuanto a la fórmula (I). El proceso sintético se proporciona y comprende las siguientes etapas en el Esquema 2:

Esquema 2



en donde: la etapa a significa protección de la amina primaria (XIX) como carbamato de etilo (XX); la etapa b significa la alilación de carbamato (XX) para dar el derivado de alilo correspondiente (XXI); la etapa c significa la desprotección del dimetilacetal (XXI) para dar el aldehído correspondiente (XXII); la etapa d significa el cierre del anillo del derivado (XXII) para dar la bicicleta protegida ortogonalmente (XXIII); la etapa e significa la desprotección de etilcarbamato (XXIII) para dar la bicicleta monoprotegida (XXIV); la etapa f significa protección Boc de la amina secundaria (XXIV) para dar la bicicleta protegida con Boc correspondiente (XXV); la etapa g significa la desprotección de bencilamina (XXV) para dar el derivado monoprotegido (XXVI); la etapa h significa arilación de la amina secundaria (XXVI) para dar la bicicleta sustituida (XXVII); la etapa i significa desprotección de Boc- (XXVII) para dar el compuesto de fórmula (Xa).

La etapa a puede efectuarse haciendo reaccionar aminoacetaldehído dimetil acetato con cloroformiato de etilo en presencia de una base tal como hidróxido de sodio y en un disolvente adecuado como una mezcla de diclorometano/agua a una temperatura que varía de 0ºC a temperatura ambiente. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa b puede realizarse tratando el carbamato (XX) con una base tal como hidróxido de potasio y añadiendo un alilhaluro tal como bromuro de alilo en un disolvente adecuado tal como tolueno y en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de trietilbencilamonio a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa c puede realizarse tratando el dimetilacetal (XXI) con condiciones ácidas tales como reflujo en ácido fórmico. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa d puede efectuarse haciendo reaccionar el intermedio (XXII) con bencilglicina en un disolvente adecuado tal como tolueno a temperatura de reflujo. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa e puede realizarse tratando el etilcarbamato (XXIII) con condiciones ácidas fuertes tales como reflujo en cloruro de hidrógeno al 37%. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa f puede realizarse usando condiciones de reacción estándar para una protección Boc tal como tratar la amina con anhídrido Boc en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura tal como temperatura ambiente. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

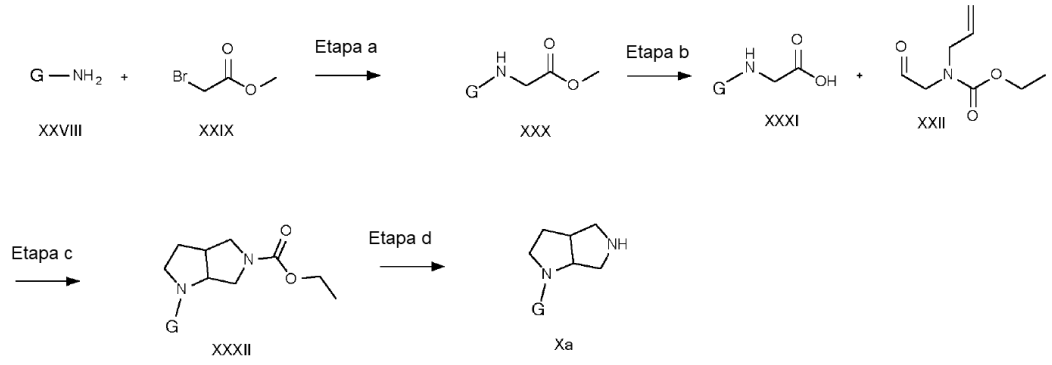
La etapa g consiste en la desprotección de la bencilamina utilizando procedimientos bien conocidos, por ejemplo, mediante reacción de hidrogenación a reflujo de una solución de bencilamina en un disolvente adecuado como metanol en presencia de una fuente de hidrógeno como el formiato de amonio y un catalizador de hidrogenación como el paladio sobre carbono. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa h consiste en arilar la amina por reacción de Buchwald o reacción de SNAr. La etapa f puede realizarse usando métodos convencionales para las reacciones de Buchwald que hacen reaccionar la amina con el haluro de arilo/heteroarilo apropiado tal como cloruro o bromuro en presencia de una base tal como terbutóxido de sodio, una fuente de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ y ligando tal como (±)BINAP en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura de 100°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado. Alternativamente, la etapa f puede realizarse usando condiciones estándar para reacciones de SNAr que hacen reaccionar la amina con el haluro de arilo/heteroarilo apropiado tal como fluoruro o cloruro en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como DMSO a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente a 100°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa i se puede realizar usando condiciones de reacción estándar para una desprotección de Boc tal como tratar la amina protegida con Boc con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura tal como temperatura ambiente. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

Los compuestos de fórmula (X) en donde A y B forman un sistema octahidropirrolo[2,3-c]pirrol de fórmula (Xa) en donde G se define como para la fórmula (I) pueden sintetizarse alternativamente con un proceso que comprende lo siguiente pasos del esquema 3:

Esquema 3



en donde: la etapa a significa alquilación de arilamina primaria (XXVIII) como derivado de alquilo (XXIX); la etapa b significa la hidrólisis del éster (XXX) para dar el derivado ácido correspondiente (XXXI); la etapa c significa el cierre del anillo entre los derivados (XXII) y (XXXI) para dar la bicicleta protegida (XXXII); la etapa d significa la desprotección de etilcarbamato (XXXII) para dar el compuesto de fórmula (Xa).

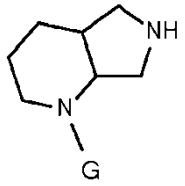
La etapa a puede efectuarse haciendo reaccionar arilamina con 2-bromoacetato de metilo en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina y en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 60°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa b puede realizarse tratando el derivado de alquilo (XXX) con una base tal como hidróxido de litio en un disolvente adecuado tal como una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa c puede efectuarse haciendo reaccionar el intermedio (XXII) con el intermedio (XXXI) en un disolvente adecuado tal como tolueno en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina a temperatura de reflujo. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa d se puede realizar tratando la bicicleta protegida (XXXII) con condiciones ácidas fuertes, tales como reflujo en cloruro de hidrógeno al 37%. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

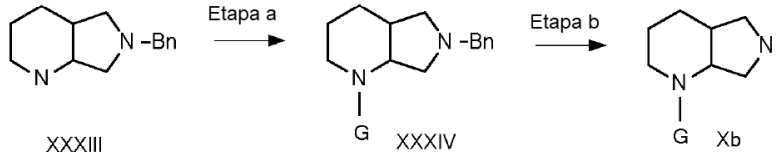
Compuestos de fórmula (X) en donde A y B forman un sistema octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina de fórmula (Xb) en donde G se define como para la fórmula (I)



(Xb)

puede prepararse a partir de material disponible comercialmente; el proceso sintético se proporciona y comprende los siguientes pasos del Esquema 4:

Esquema 4:

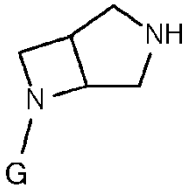


en donde: la etapa a significa arilación de amina secundaria (XXXIII) para dar la bicicleta sustituida (XXXIV); la etapa b significa la desprotección de bencilamina (XXXIV) para dar el compuesto de fórmula (Xb).

La etapa a consiste en arilar la amina disponible en el mercado a través de la reacción de Buchwald o la reacción de SNAr. La etapa a puede realizarse usando métodos convencionales para las reacciones de Buchwald que hacen reaccionar la amina con el haluro de arilo/heteroarilo apropiado tal como cloruro o bromuro en presencia de una base tal como terbutóxido de sodio, una fuente de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ y un ligando tal como (±)BINAP en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura de 100°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado. Alternativamente, la etapa a puede realizarse usando condiciones estándar para reacciones de SNAr que hacen reaccionar la amina con el haluro de arilo/heteroarilo apropiado tal como fluoruro o cloruro en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como DMSO a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente a 100°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa b consiste en la desprotección de la bencilamina utilizando procedimientos bien conocidos, por ejemplo, mediante reacción de hidrogenación a reflujo de una solución de bencilamina en un disolvente adecuado como metanol en presencia de una fuente de hidrógeno como el formiato de amonio y un catalizador de hidrogenación como el paladio sobre carbono. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

Compuestos de fórmula (X) en donde A y B forman un sistema de 3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano de fórmula (Xc) en donde G se define como para la fórmula (I):

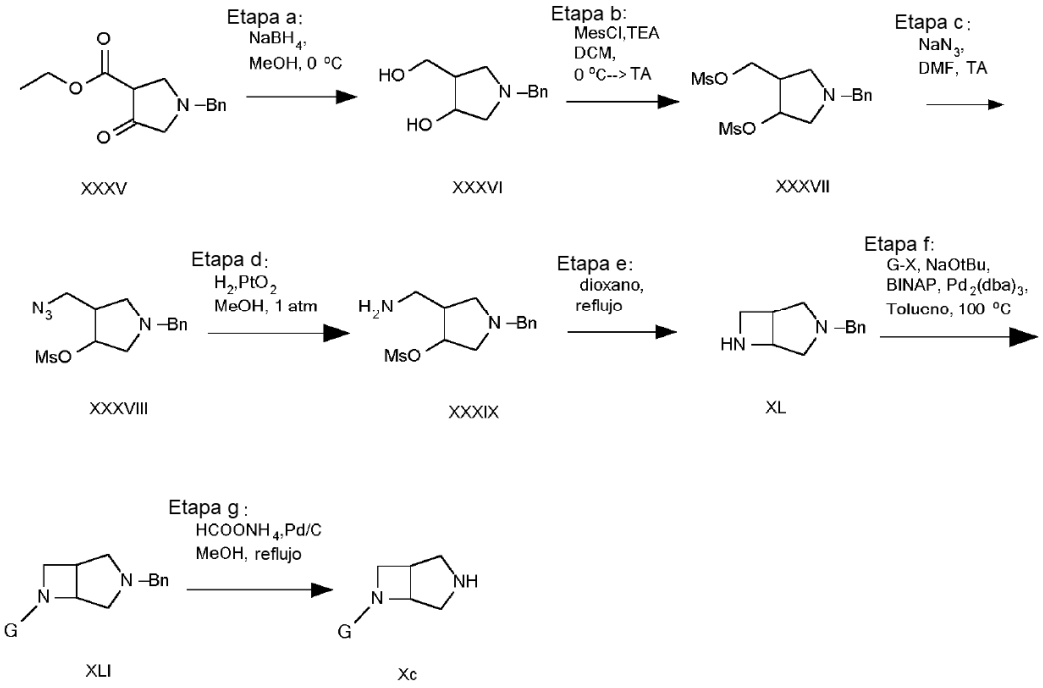


(Xc)

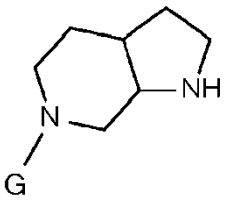
,

puede prepararse de manera análoga a lo reportado en el documento WO 02/070523, en donde G se define como para la fórmula (I). El proceso sintético se proporciona y comprende los siguientes pasos del Esquema 5:

Esquema 5:



Compuestos de fórmula (X) en donde A y B forman un sistema octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina de fórmula (Xd) en donde G se define como para la fórmula (I):

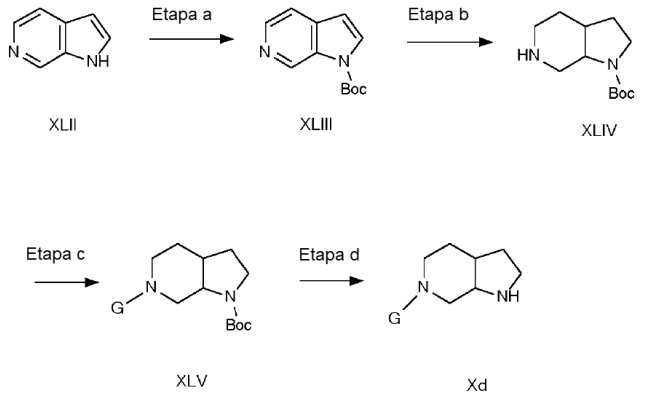


(Xd)

,

puede sintetizarse con un proceso que comprende los siguientes pasos del Esquema 6:

Esquema 6:



en donde: la etapa a significa protección de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (XLII); la etapa b significa la reducción del sistema bicíclico fusionado para formar el sistema saturado correspondiente; la etapa c significa arilación de amina secundaria (XLIV) para dar la bicicleta sustituida (XLV); la etapa d significa la desprotección de la amina para dar el compuesto de fórmula (Xd).

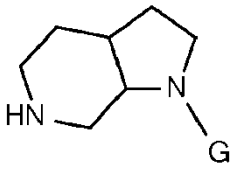
La etapa a puede realizarse usando condiciones de reacción estándar para una protección Boc tal como tratar la amina con anhídrido Boc en presencia de una base tal como TEA, en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura tal como temperatura ambiente. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa b puede llevarse a cabo colocando el sistema aromático disuelto en un disolvente adecuado tal como etanol bajo presión de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como óxido de platino. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa c consiste en arilar la amina por reacción de Buchwald o reacción de SNAr. La etapa c puede realizarse usando métodos convencionales para las reacciones de Buchwald que hacen reaccionar la amina con el haluro de arilo/heteroarilo apropiado tal como cloruro o bromuro en presencia de una base tal como terbutóxido de sodio, una fuente de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ y un ligando tal como (±)BINAP en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura de 100°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado. Alternativamente, la etapa a puede realizarse usando condiciones estándar para reacciones de SNAr que hacen reaccionar la amina con el haluro de arilo/heteroarilo apropiado tal como fluoruro o cloruro en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como DMSO a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente a 100°C. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

La etapa d se puede realizar usando condiciones de reacción estándar para una desprotección de Boc tal como tratar la amina protegida con Boc con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura tal como temperatura ambiente. Esto es seguido por tiempo para reaccionar según sea apropiado y un tratamiento adecuado.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (X), en donde A y B forman un sistema octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina de fórmula (Xe), en donde G se define como para la fórmula (I):

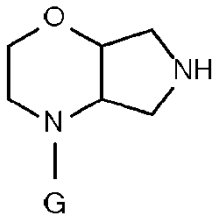


(Xe)

,

puede prepararse usando un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica a partir del sistema bicíclico saturado (XLIV) (véase la etapa 6, Esquema 6) que protege y desprotege ortogonalmente el sistema para introducir el grupo G como se define para la fórmula (I) en la posición apropiada. Un ejemplo de protección ortogonal puede implicar el uso de Boc y un grupo protector de Cbz.

Compuestos de fórmula (X) en donde A y B forman un sistema de octahidropirrolo[3,4-b]morfolina de fórmula (Xf) en donde G se define como para la fórmula (I):

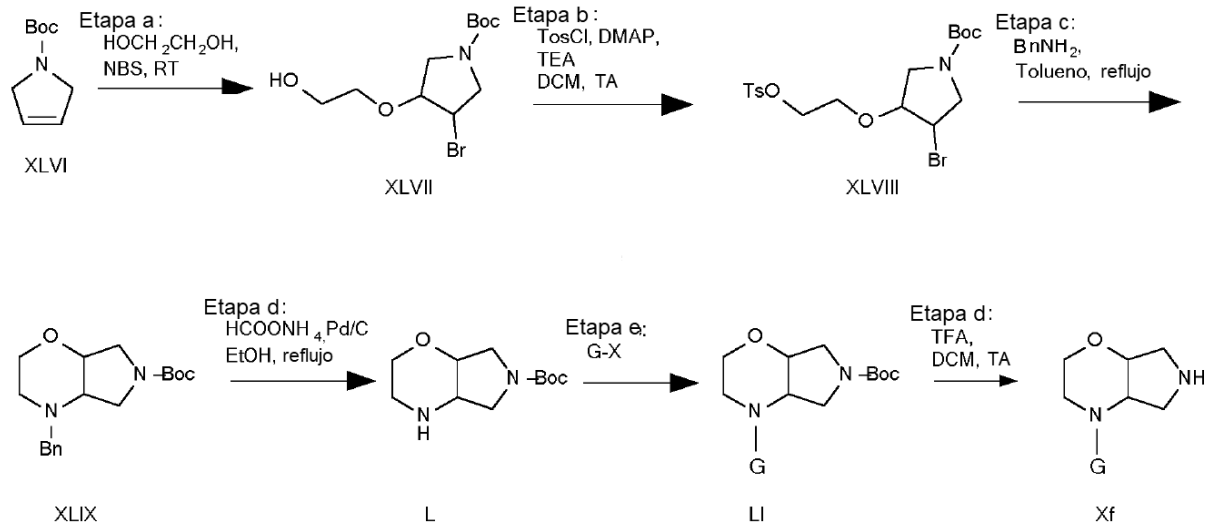


(Xf)

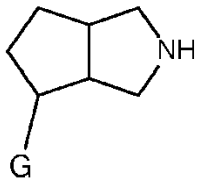
,

puede prepararse de manera análoga a lo reportado en el documento WO2012019426, en donde G se define como para la fórmula (I). El proceso sintético se proporciona y comprende los siguientes pasos del Esquema 7.

Esquema 7:



Compuestos de fórmula (X) en donde A y B forman un sistema octahidrociclopenta[c]pirrol de fórmula (Xg) en donde G se define como para la fórmula (I):

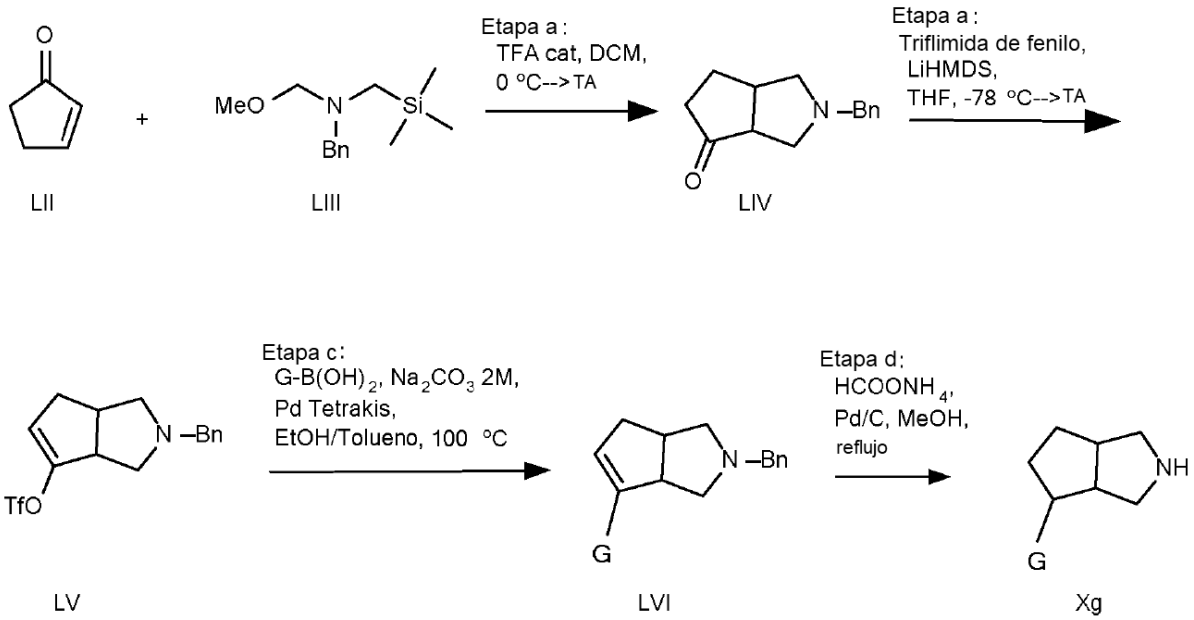


(Xg)

,

puede prepararse de manera análoga a lo reportado en los Estados Unidos 5,541,217, en donde G se define como para la fórmula (I). El proceso sintético se proporciona y comprende los siguientes pasos del Esquema 8.

Esquema 8



Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (LVII):

W - G_1 - Y (LVII),

en donde G_1 e Y son como se definieron aquí anteriormente con un compuesto de fórmula (LVIII):

X - $(CHR)_n(CR_1R_2)_m$ $(CR_1R_2)_p$ - L (LVIII),

en donde X se define como para la fórmula (XI) y L es un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de bromo. Para las condiciones de reacción típicas, véase la Preparación 3 a continuación.

Un compuesto de fórmula (XI) en donde W es SO o SO_2 puede prepararse por sí mismo mediante

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (LIX):

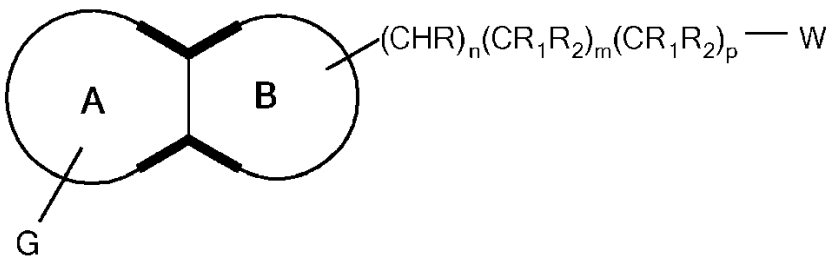
S - G_1 - Y (LIX)

en donde G_1 e Y son como se definieron aquí anteriormente y S es un átomo de azufre con un compuesto de fórmula (LVIII):

X - $(CHR)_n(CR_1R_2)_m$ $(CR_1R_2)_p$ - L (LVIII)

en donde X se define como para la fórmula (XI) y L es un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de bromo. Para las condiciones de reacción típicas, véase la Preparación 3 a continuación; oxidar el azufre con un agente oxidante apropiado tal como oxona o ácido m-cloroperbenzoico en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que W es oxígeno y G, R, R_1, R_2, n, m, p, G_1 e Y como se definieron anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (LX):



(LX)

en donde G, R, R_1, R_2, n, m y p son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (LXI):

X - G_1 - Y (LXI)

en donde G_1 e Y son como se definieron aquí anteriormente y X es un grupo saliente tal como metilsulfona. Para las condiciones de reacción típicas, véase el ejemplo 213.

Métodos de uso

Los compuestos descritos en el presente documento muestran afinidad por los receptores de dopamina, en particular el receptor D_3, y se espera que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que requieren la modulación de dichos receptores.

Dicha afinidad se calcula típicamente a partir de la IC_{50} como la concentración de un compuesto necesaria para desplazar el 50% del ligando radiomarcado del receptor, y se reporta como un valor "K_i" calculado mediante la siguiente ecuación:

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

en donde L = radio del ligando y K_D = afinidad del radioligando por el receptor (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22: 3099, 1973).

En el contexto de la presente invención, se usa pKi (correspondiente al antilogaritmo de Ki) en lugar de Ki y los compuestos de la presente invención típicamente muestran pKi mayor que 7. En un aspecto, los compuestos descritos en este documento tienen un pKi entre 7 y 8. En otro aspecto, los compuestos descritos en la presente memoria tienen un pKi entre 8 y 9. En otro aspecto, los compuestos descritos en la presente memoria tienen un pKi mayor que 9.

Muchos de los compuestos descritos en el presente documento también tienen mayor afinidad por la dopamina D_3 que por los receptores D_2. En general, se cree que el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolépticos) se ejerce mediante el bloqueo de los receptores D_2; sin embargo, también se cree que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales (eps) indeseables asociados con muchos agentes neurolépticos. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D_3 recientemente caracterizado puede dar lugar a una actividad antipsicótica beneficiosa sin EPS significativos. (véase, por ejemplo, Sokoloff et al., Nature, 1990; 347: 146-151; and Schwartz et al, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, No.4, 295-314, 1993). En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención que tienen una afinidad más alta (por ejemplo, ≥10x o ≥100x) por la dopamina D_3 que los receptores de dopamina D_2 (dicha afinidad se puede medir usando una metodología estándar, por ejemplo, usando receptores de dopamina clonados, véase aquí). Dichos compuestos pueden usarse adecuadamente como moduladores selectivos de receptores D_3.

A partir de la localización de los receptores D_3, también podría preverse que los compuestos también podrían tener utilidad para el tratamiento del abuso de sustancias cuando se ha sugerido que están implicados los receptores D_3 (por ejemplo, véase Levant, 1997, Pharmacol. Rev., 49, 231-252). Ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras afecciones que pueden tratarse con los compuestos incluyen trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y disquinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo que incluye trastornos de la memoria como la enfermedad de Alzheimer, trastornos alimenticios, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, trastornos obsesivocompulsivos, amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica, por ejemplo, IBS.

Los compuestos descritos aquí pueden usarse para el tratamiento de la drogodependencia, incluidos los síntomas de abstinencia de drogas de abuso, tales como alcohol, cocaína, opiáceos, nicotina, benzodiacepinas e inhibición de la tolerancia inducida por los opioides. Además, los compuestos descritos en este documento pueden usarse para reducir las ansias y, por lo tanto, serán útiles en el tratamiento del ansia de drogas. El ansia de drogas se puede definir como la motivación de incentivo para autoadministrarse una sustancia psicoactiva que se consumió previamente. Tres factores principales están involucrados en el desarrollo y mantenimiento del ansia de drogas: (1) Los estados disfóricos durante la abstinencia de drogas pueden funcionar como un reforzador negativo que conduce a la ansiedad; (2) Los estímulos ambientales asociados con los efectos de las drogas pueden volverse progresivamente más poderosos (sensibilización) para controlar la búsqueda o el ansia de drogas, y (3) Una cognición (memoria) de la capacidad de las drogas para promover efectos placenteros y aliviar un estado disfórico durante la abstinencia . El ansia puede explicar la dificultad que tienen las personas para dejar las drogas de abuso y, por lo tanto, contribuye significativamente al desarrollo y mantenimiento de la drogodependencia. En realizaciones, los métodos para reducir las ansias de drogas se refieren a métodos para reducir los incidentes de recaída, métodos para tratar la recaída o métodos para prevenir la recaída, en donde la recaída se refiere a cualquier recaída de drogas, como alcohol, opioides y similares.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse como agentes antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes. Además, podrían tener utilidad como terapia complementaria en la enfermedad de Parkinson, particularmente con compuestos como L-DOPA y agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos secundarios experimentados con estos tratamientos en el uso a largo bucle (por ejemplo, véase Schwartz et al., Brain Res. Reviews, 1998, 26, 236-242).

Dentro del contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en el presente documento se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-V). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados aquí se contemplan como parte de la presente invención.

En el contexto de la presente invención, el término "espectro de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos" incluye: esquizotípico (trastorno de la personalidad; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno esquizopreniforme; esquizofrenia; trastorno esquizoafectivo; trastorno psicótico inducido por sustancias/medicaciones); trastorno psicótico debido a otra afección médica.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "catatonia" incluye: catatonia asociada con otro trastorno mental (especificador de catatonia); trastorno catatónico debido a otra afección médica; catatonia no especificada; otro espectro de esquizofrenia especificado y otro trastorno psicótico; espectro de esquizofrenia no especificado y otro trastorno psicótico.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "trastorno obsesivo compulsivo" incluye: trastorno obsesivo compulsivo; trastorno dismórfico corporal; trastorno de acaparamiento; tricotilomanía (trastorno del tirón del cabello); trastorno de excoriación (rasgadura de piel); trastorno obsesivo-compulsivo y relacionado con sustancias/medicamentos; obsesivo: trastorno compulsivo y relacionado debido a otra afección médica; Otros trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados especificados; Trastornos obsesivo-compulsivos no especificados y relacionados.

En el contexto de la presente invención, el término "alimentación y trastornos de la conducta alimentaria" incluye: pica; trastorno de rumiantes; trastorno de ingesta de alimentos para evitar/restrictivos; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; trastorno por atracón; otro trastorno de alimentación o alimentación especificado; trastorno de alimentación o alimentación no especificado.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "disfunciones sexuales" incluye: eyaculación retardada; trastorno eréctil; trastorno orgásmico femenino; trastorno de interés/excitación sexual femenina; dolor genito-pélvico/trastorno de penetración; trastorno de deseo sexual hipoactivo masculino; eyaculación precoz (temprana); disfunción sexual inducida por sustancias/medicamentos; disfunción sexual no especificada.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos" incluye: trastornos relacionados con sustancias tales como trastornos por uso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias; intoxicación por sustancias y abstinencia; trastornos mentales inducidos por sustancias/medicamentos; trastornos relacionados con el alcohol, como el trastorno por consumo de alcohol: intoxicación por alcohol; abstinencia de alcohol; otros trastornos inducidos por el alcohol; trastornos no especificados relacionados con el alcohol; trastornos relacionados con la cafeína como la intoxicación por cafeína; abstinencia de cafeína; otros trastornos inducidos por cafeína; trastornos no especificados relacionados con la cafeína; trastornos relacionados con el cannabis, como el trastorno por consumo de cannabis; intoxicación por cannabis; abstinencia de cannabis; otros trastornos inducidos por el cannabis; trastornos no especificados relacionados con el cannabis; trastornos relacionados con los alucinógenos, como el trastorno por uso de fenciclidina; otro trastorno por uso de alucinógenos; intoxicación por fenciclidina; otra intoxicación por alucinógenos; trastorno de percepción persistente de alucinógeno; otros trastornos inducidos por fenciclidina; otros trastornos inducidos por alucinógenos, trastornos no especificados relacionados con la fenciclidina; trastornos no especificados relacionados con el alucinógeno; trastornos relacionados con inhalantes, como el trastorno por uso de inhalantes: intoxicación por inhalantes; otros trastornos inducidos por inhalantes; trastornos no especificados relacionados con inhalantes; trastornos relacionados con los opioides, como el trastorno por consumo de opioides; intoxicación por opioides; abstinencia de opioides; otros trastornos inducidos por opioides; trastornos no especificados relacionados con los opioides; trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, como trastorno por uso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos: intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; abstinencia sedante, hipnótica o ansiolítica; otros trastornos inducidos por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; trastornos no especificados relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; trastornos relacionados con los estimulantes, como el trastorno por uso de estimulantes: intoxicación por estimulantes; retirada de estimulantes; otros trastornos inducidos por estimulantes; trastornos no especificados relacionados con estimulantes; trastornos relacionados con el tabaco, como el trastorno por consumo de tabaco: intoxicación por tabaco; retirada de tabaco; otros trastornos inducidos por el tabaco; trastornos no especificados relacionados con el tabaco; otros (o desconocidos) trastornos relacionados con sustancias tales como otro (o desconocido) trastorno de uso de sustancias;: otra (o desconocida) intoxicación de sustancias; otra (o desconocida) retirada de sustancias; otros (o desconocidos) trastornos inducidos por sustancias; otros trastornos no especificados relacionados con otras sustancias (o desconocidos).

Dentro del contexto de la presente invención, el término "trastornos no relacionados con sustancias y trastornos adictivos" incluye: juego y trastornos del juego.

También se divulga, pero no se reivindica, un método para tratar una afección para la cual la modulación (especialmente el antagonismo/inhibición) de los receptores de dopamina (especialmente los receptores de dopamina D_3) es beneficiosa, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un humano) que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable (es decir, fisiológicamente) del mismo. Tales condiciones en particular incluyen psicosis/condiciones psicóticas como la esquizofrenia y el abuso de sustancias.

También se describe, pero no se reivindica, el uso de los compuestos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección en un mamífero para la cual la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de receptores de dopamina (especialmente los receptores de dopamina D_3) es beneficioso.

La invención también proporciona un compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una afección en un mamífero para la cual es beneficiosa la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de los receptores de dopamina (especialmente los receptores de dopamina D_3).

En una realización, los antagonistas de D_3 según la presente invención se usan en el tratamiento de psicosis tales como la esquizofrenia o en el tratamiento del abuso de sustancias.

También se describe, pero no se reivindica, un método para tratar una afección psicótica (por ejemplo, esquizofrenia) o abuso de sustancias, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, humano) que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí definido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe, pero no se reivindica, el uso de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección psicótica (por ejemplo, esquizofrenia) o abuso de sustancias en un mamífero.

También se proporciona un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una afección psicótica (por ejemplo, esquizofrenia) o abuso de sustancias en un mamífero.

También se proporciona un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como sustancia terapéutica activa en un mamífero, Por ejemplo, para uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

"Tratamiento" incluye profilaxis, en donde esto es apropiado para las afecciones relevantes.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente referencia a una preparación o Ejemplo por número. Esto se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote mencionado.

Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar o análogo o tal como", como apreciarán los expertos en la técnica, dicho procedimiento puede implicar una variación menor, por ejemplo, temperatura de reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de tratamiento o condiciones de purificación cromatográfica. Todas las temperaturas se refieren a °C. Los reactivos y los solventes se compraron a proveedores comerciales (por ejemplo, Aldrich, Fluorochem, Enamine, ABCR, Apollo) y se usaron como se recibieron a menos que se indique lo contrario. Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN) se pueden registrar típicamente en instrumentos Varian a 400 o 500 MHz, o en un instrumento Bruker a 400 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Los desplazamientos químicos se reportan en ppm campo abajo (δ) de Me_4Si, usado como estándar interno y generalmente se asignan como singletes (s), singletes amplios (br.s.), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), dobletes de dobletes de dobletes (ddd), dobletes de tripletes (dt), tripletes (t), tripletes de dobletes (td), cuartetos (q) o multipletes (m).

El LCMS se puede registrar en las siguientes condiciones: trazas cromatográficas DAD, cromatogramas de masas y espectros de masas se pueden tomar en el sistema UPLC/PDA/MS AcquityTM junto con el espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Micromass ZQ™ o Waters SQD operado en positivo y/o modo de ionización ES negativo. Los métodos de control de calidad utilizados fueron dos, uno operado bajo condiciones de pH bajo y otro operado bajo condiciones de pH alto. Los detalles del método operado bajo condiciones de pH bajo fueron: columna, Acquity BEH C_{18}, 1.7 µm, 2.1 x 50 mm o Acquity CSH C_{18}, 1.7 µm, 2.1 x 50 mm, la columna de temperatura era 40°C; el solvente de fase móvil A era agua miliQ + HCOOH al 0.1%, solvente de fase móvil B MeCN + HCOOH al 0.1%. La velocidad de flujo fue de 1 ml/min. La tabla de gradiente fue t = 0 min 97% A - 3% B, t = 1.5 min 0.1% A - 99.9% B, t = 1.9 min

0.1% A - 99.9% B y t = 2 min 97% A - 3% B. El rango de detección UV fue de 210 a 350 nm y el rango de ES^+/ES fue de 100 a 1000 uma.

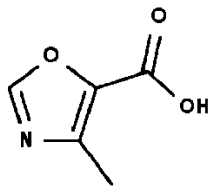
Los detalles del método operado en condiciones de pH alto fueron los mismos que los enumerados anteriormente para el método de pH bajo, aparte de: columna Acquity BEH C_{18}, 1.7 µm, 2.1 x 50 mm; el solvente de fase móvil A era una solución acuosa 10 mM de NH_4HCO_3 ajustada a pH = 10 con amoníaco, solvente de fase móvil B MeCN.

Se llevaron a cabo autopurificaciones dirigidas por masa semipreparativas (MDAP) usando sistemas Waters Fractionlynx™ operados en condiciones cromatográficas de pH bajo o alto. Las fases estacionarias utilizadas fueron, XTerra C18, XBridge C18, Sunfire C18, XSelect C18, Gemini AXIA C18. La longitud de las columnas era de 5, 10 o 15 cm, mientras que el diámetro interno era de 19, 21 o 30 mm. El tamaño de partícula de las fases estacionarias fue de 5 o 10 µm. Las purificaciones se llevaron a cabo usando condiciones cromatográficas de pH bajo o pH alto. La composición disolvente de la fase móvil fue la misma utilizada para el análisis de CC. Las combinaciones de las fases estacionarias/móviles utilizadas fueron: XTerra, XBridge, Sunfire, XSelect - fases móviles de pH bajo y XTerra, XBridge, Gemini AXIA - fases móviles de pH alto. Todas las purificaciones se llevaron a cabo con la columna mantenida en la habitación T. El caudal utilizado fue de 17 o 20 ml/min para columnas de diámetro interno de 19 o 21 mm y de 40 o 43 ml/min para columnas de diámetro interno de 30 mm. El desencadenante para la recolección de las especies objetivo fue la presencia del valor objetivo de la relación m/z en la señal TIC MS. El calendario de gradiente se personalizó en el comportamiento Rt de las especies objetivo.

La purificación también puede realizarse usando sistemas de cromatografía instantánea Biotage® Isolera o Biotage® SP1, estos instrumentos funcionan con cartuchos Biotage® KP-SIL, cartuchos Biotage® KP-NH o cartuchos Biotage® KP-C18. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizan típicamente bajo atmósfera inerte (por ejemplo, bajo nitrógeno).

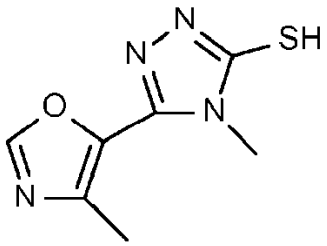
Las siguientes abreviaturas se usan en el texto: EtOAc, AcOEt, EA = acetato de etilo, Et_2O = éter dietílico, MeOH = metanol, EtOH = etanol, THF = tetrahidrofurano, FC se refiere a cromatografía instantánea, Tlc se refiere a cromatografía de capa fina en placas de sílice, y seca se refiere a una solución secada sobre sulfato de sodio anhidro, rt (RT) se refiere a temperatura ambiente, DMSO = dimetilsulfóxido; durante la noche = durante la noche, DMF = N,N'-dimetilformamida, DCM = diclorometano, DCE = dicloroetano, DME = 1,2-dimetoxietano, Cy, cHex = ciclohexano, TEA = trietilamina, DIPEA = N,N-Diisopropiletilamina, Boc_2O = Di-dicarbonato de tert-butilo, TFA = ácido trifluoroacético, $Pd_2(dba)_3$ = Tris (dibencilideneacetona) dipalladio(0), TPP = trifenilfosfina, AcOH = ácido acético, LAH = Hidruro de aluminio y litio, LiHMDS = Litio bis(trimetilsilil)amida, BINAP = (R/S)-(±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, TPP = trifenilfosfina, $Pd_2(dba)_3$ = Tris(dibencilideneacetona) dipalladio (0), T3P = Anhídrido propilfosfónico, cartucho SCX = cartucho de intercambio catiónico fuerte, ipa = isopropilamina, FA = ácido fórmico, Py = piridina, TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio, TBDMSCl = cloruro de tert-butildimetilsililo, $HOBt*H_2O$ = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, EDC*HCl = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil) -N'-etilcarbodiimida

Preparación 1: ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico



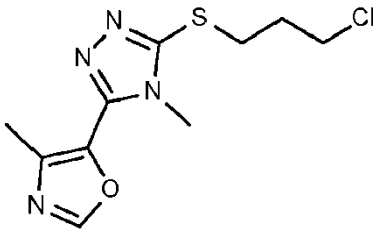
Una mezcla agitada de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (16.8 ml, 121.51 mmol) y formamida (13.5 ml, 340.23 mmol) se calentó a 120°C. Después de 6 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se trató con NaOH 3M (120 ml, reacción moderadamente exotérmica) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió EtOAc (120 ml) y las fases permitieron la separación. La capa orgánica se desechó mientras que la acuosa se acidificó con HCl acuoso al 37% a pH 2 (40 ml). Comenzó a formarse un precipitado. La suspensión se trató con EtOAc (160 ml) y se agitó vigorosamente. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc dos veces (120 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a bajo volumen. Se añadió EtOAc fresco (160 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad al vacío. El sólido recogido se colocó en el horno a 45ºC bajo presión reducida para dar 8.52 g del compuesto del título (p1, y = 44%), sólido marrón oxidado. MS m/z): 128.0 $[MH]^+$.

Preparación 2: 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



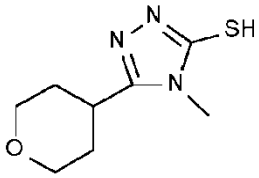
A una solución de ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico (p1, 2 g, 15.7 mmol) en DMF (9 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (1.82 g; 17.27 mmol). Se añadió DIPEA (4.8 ml, 28.26 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (14 ml, 23.55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4M (15 ml) (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se aumentó a 11 con NaOH 4M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 30-40 min. La solución de color rojo óxido transparente se enfrió luego a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5. La solución transparente se extrajo 3 veces con DCM; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un separador de fases y se concentraron para obtener un sólido marrón. Se purificó mediante un cartucho C18 (eluyendo de H_2O+HCOOH al 0.1% a CH_3CN al 20%+HCOOH al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para reducir el volumen, luego se extrajeron dos veces con DCM para obtener 605 mg del compuesto del título (p2, y = 17%) como un sólido amarillo. MS (m/z): 197.1 $[MH]^+$.

Preparación 3: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol



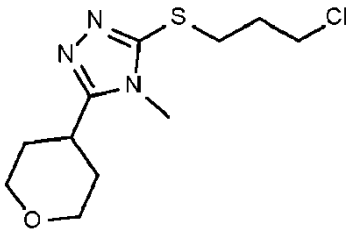
A una suspensión de 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p2, 400 mg, 2.03 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (1.3 ml/3.2 ml) a temperatura ambiente, se agregó 1-Bromo-3-cloropropano (260 µl, 2.64 mmol), seguido de K_2CO_3 (392 mg, 2.84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4.5 horas. Se sometió a partición entre agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida para obtener 509 mg de un sólido amarillo. Se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc) proporcionando 400 mg del compuesto del título (p3, y = 65%), como un sólido amarillo pálido. MS (m/z): 273.1 $[MH]^+$.

Preparación 4: 4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



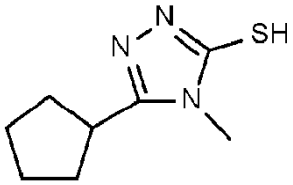
A una solución de ácido oxano-4-carboxílico (5 g, 38.42 mmol) en DMF (23 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (4.45 mg; 42.26 mmol). Se añadió DIPEA (11.8 ml, 69.15 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (35 ml, 57.63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se aumentó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 40 minutos. La solución se enfrió luego a 0ºC. Se añadió lentamente HCl 6 N hasta pH 5. El precipitado blanco se filtró y se lavó con cHex, luego se secó a 50ºC para proporcionar 3.47 g del compuesto del título como un sólido blanco. Las aguas madres se extrajeron con DCM (2 x), la capa orgánica se secó y se evaporó para obtener un aceite que se trituró con Et_2O para proporcionar un precipitado blanquecino que se filtró y se secó a 50ºC para proporcionar 1.8 g adicionales. compuesto del título como un sólido amarillo pálido (p4, total y = 69%). MS (m/z): 200.2 $[MH]^+$.

Preparación 5: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol



A una suspensión de 4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p4, 1.8 g, 9.03 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (6 ml/15 ml) a temperatura ambiente se añadió 1-bromo-3-cloropropano (1.16 ml, 11.74 mmol) seguido de K_2CO_3 (1.75 g, 12.64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se sometió a partición entre agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en cartucho NH (eluyendo de cHex a 70% EtOAc) proporcionando 1.57 g del compuesto del título (p5, y = 63%). MS (m/z): 276.1 $[MH]^+$.

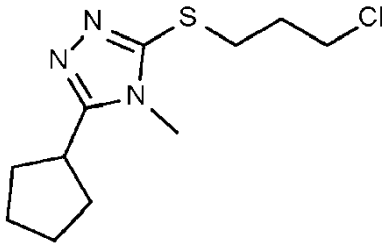
Preparación 6: 5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



A una solución de ácido ciclopentanocarboxílico (0.95 ml, 8.76 mmol) en DMF (5 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (1 g; 9.64 mmol). Se añadió DIPEA (2.7 ml, 15.76 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (8 ml, 13.14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente.

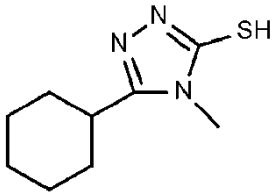
Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se aumentó a 11 y la mezcla se calentó a 70°C durante 40 min. La solución se enfrió luego a 0ºC. Se añadió lentamente HCl 6 N hasta pH ~5. El precipitado blanco se filtró y se lavó con pentano, luego se secó para proporcionar 266 mg del compuesto del título (p6, y = 16%) como un sólido blanco. MS (m/z): 184.0 $[MH]^+$.

Preparación 7: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol



A una suspensión de 5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p6, 266 mg, 1.45 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (0.9 ml/2.2 ml) a temperatura ambiente se añadió 1-bromo-3-cloropropano (190 µL, 1.88 mmol) seguido de K_2CO_3 (280 mg, 2.03 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se sometió a partición entre agua y DCM, se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a AcOEt) proporcionando 200 mg del compuesto del título (p7, y = 53%) como un aceite amarillo pálido. MS (m/z): 260.0 $[MH]^+$.

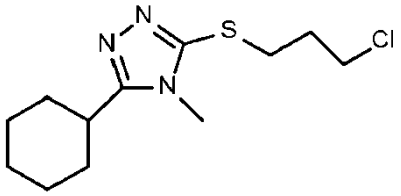
Preparación 8: 5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



A una solución de ácido ciclohexanocarboxílico (3 g, 2.91 ml, 23.4 mmol) en DMF (13.8 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (2.7 g; 26.55 mmol). Se añadió DIPEA (7.20 ml, 42.12 mmol) gota a gota a temperatura ambiente,

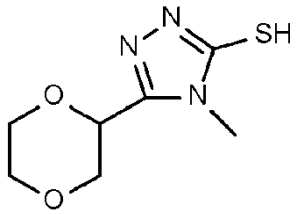
luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (23.83 ml, 35.1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron. Se observó presencia de un sólido blanco en la interfaz; por lo tanto, las fases se separaron recogiendo el sólido blanco junto con la fase orgánica. La capa acuosa se trató con NaOH 2N hasta pH = 11 y se calentó a 70°C durante 40 minutos, luego se enfrió a 0°C y se trató con HCl 6 N (adición lenta) hasta pH ~5. Se precipitó un sólido blanco que se filtró, se disolvió en DMC, se secó y se evaporó al vacío proporcionando un primer lote de 5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0.67 g). El sólido blanco recogido con la fase orgánica, se filtró y se identificó como el intermedio deseado. Por lo tanto, se disolvió con NaOH 2 N (10 ml) y la solución se calentó a 70°C durante 1 hora. La solución se enfrió luego a 0ºC y se añadió lentamente HC16 N hasta pH ~5. Precipitó un sólido blanco que se filtró, se disolvió en DMC, se secó y se evaporó al vacío proporcionando un segundo lote de 5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (2.57 g). Se combinaron lotes proporcionando 3.24 g del compuesto del título (p8, y = 70%). MS (m/z): 198.0 $[MH]^+$.

Preparación 9: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol



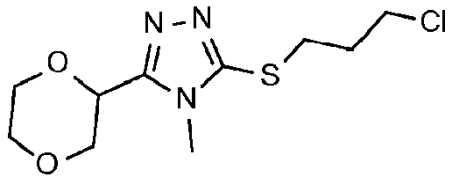
A una suspensión de 5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p8, 1.57 g, 7.96 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (5.25 ml/13.21 ml) a temperatura ambiente se añadió 1-bromo-3-cloropropano (1.02 ml, 10.34 mmol) seguido de K_2CO_3 (1.54 g, 11.14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se sometió a partición entre agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC sobre SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc) proporcionando 1.92 g del compuesto del título (p9, y = 88%) como un sólido blanco. MS (m/z): 274,0 $[MH]^+$.

Preparación 10: 5-(1,4-dioxan-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



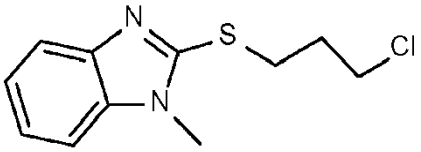
A una solución de ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico (0.5 g, 3.78 mmol) en DMF (2.23 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.44 g, 26.55 mmol). Se añadió DIPEA (1.16 ml, 6.8 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (3.37 ml, 5.67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron. El pH de la capa acuosa se aumentó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0ºC y se añadió HCl 6 N lentamente hasta pH 5. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM y los compuestos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por FC sobre SiO_2 (eluyente: desde ciclohexano a 50% de acetato de etilo) para dar 0.489 g del compuesto del título como un sólido blanco (p10, rendimiento 64.21%). MS (m/z): 202.0 $[MH]^+$.

Preparación 11: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-5-(1,4-dioxan-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol



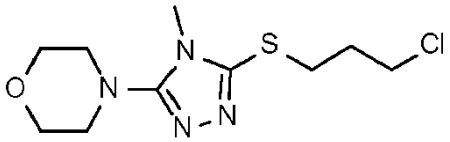
A una suspensión de 5-(1,4-dioxan-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p10, 0.2 g, 0.99 mmol) en una mezcla MeOH/Acetona (1 ml/2.5 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.127 ml, 1.287 mmol) seguido de K_2CO_3 (127 mg, 1.386 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se sometió a partición entre agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC sobre gel de SiO_2 (eluyente: de Cy a AcOEt al 100%) proporcionando el compuesto del título (p11, 0.21 g) como un sólido blanco. MS (m/z): 278.0 $[MH]^+$.

Preparación 12: 2-[(3-cloropropil)sulfanil]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol



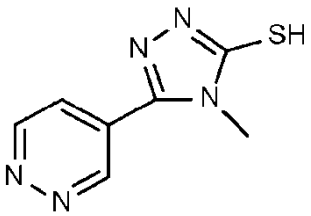
A una suspensión de 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-tiol (200 mg, 1.22 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (1.8 ml/4.4 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-Bromo-3-cloropropano (156 µl, 1.58 mmol) seguido de K_2CO_3 (236 mg, 1.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se sometió a partición entre agua y EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en cartucho NH (eluyendo de cHex a EtOAc al 50%) proporcionando 282 mg del compuesto del título (p12, y = 96%). MS (m/z): 241.1 $[MH]^+$.

Preparación 13: 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il} morfolina



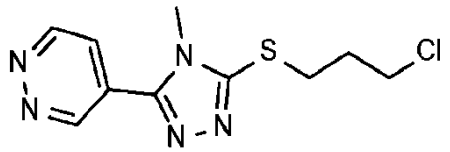
A una suspensión de 4-metil-5-(morfolin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (disponible comercialmente, 0.2 g, 1 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (0.6 ml/1.5 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.128 ml, 1.3 mmol) seguido de K_2CO_3 (0.193 g, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego se sometió a partición entre agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en una columna de SiO_2 (eluyente: de Cy a AcOEt al 100%) proporcionando 0.219 g del compuesto del título (p13, y = 79%). MS (m/z): 277.2 $[MH]^+$.

Preparación 14: 4-metil-5-(piridazin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



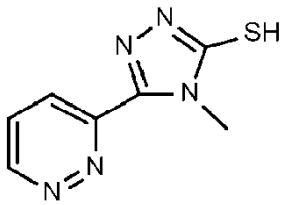
A una solución de ácido piridazin-4-carboxílico (1 g, 8.06 mmol) en DMF (4.6 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (932 mg, 8.86 mmol). Se añadió DIPEA (2.48 ml, 14.5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (7.2 ml, 12.09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se aumentó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70°C durante 3.5 h. La solución se enfrió a 0ºC. Se añadió lentamente HC16 N hasta pH 5. Se observó una formación sólida. La mezcla se dejó en agitación a 0ºC durante 1 h más, luego el sólido se filtró lavando con agua y Cy. El sólido se recogió y se secó al vacío proporcionando 1.29 g del compuesto del título (p14, y = 83%). MS (m/z): 194.1 $[MH]^+$.

Preparación 15: 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridazina



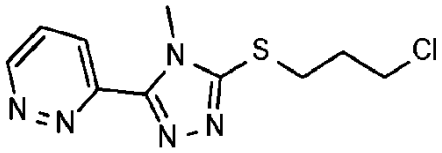
A una suspensión de 4-metil-5-(piridazin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p14, 1.29 g, 6.67 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (3.3 ml/8.3 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.858 ml, 8.68 mmol) seguido de K_2CO_3 (1.29 g, 9.34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego se sometió a partición entre agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en columna NH (eluyente: de Cy a AcOEt al 100%) proporcionando 1.3 g del compuesto del título (p15, y = 72%). MS (m/z): 270.2 $[MH]^+$.

Preparación 16: 4-metil-5-(piridazin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



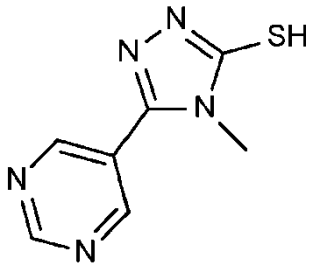
A una solución de ácido piridazin-4-carboxílico (1 g, 8.06 mmol) en DMF (4.6 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (932 mg; 8.86 mmol). Se añadió DIPEA (2.48 ml, 14.5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (7.2 ml, 12.09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se aumentó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 40 minutos. La solución se enfrió luego a 0ºC. Se añadió lentamente HC16 N hasta pH 5. Se observó una formación sólida. La mezcla se dejó en agitación a 0ºC durante 1 h más, luego el sólido se filtró lavando con agua y Cy. El sólido se recogió y se secó al vacío proporcionando 1.23 g del compuesto del título (p16, y = 79%). MS (m/z): 194.1 $[MH]^+$.

Preparación 17: 3-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridazina



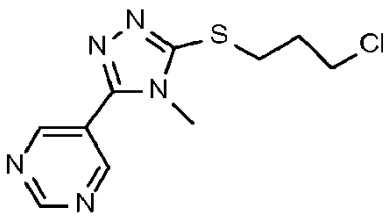
A una suspensión de 4-metil-5-(piridazin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p16, 1.23 g, 6.36 mmol) en una mezcla MeOH/Acetona (3.3 ml/8.3 ml) a temperatura ambiente se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.818 ml, 8.27 mmol) seguido de K_2CO_3 (1.23 g, 8.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego se sometió a partición entre agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en columna NH (eluyente: de Cy a EtOAc al 100%) proporcionando 1.3 g del compuesto del título (p17, y = 76%). MS (m/z): 270.2 $[MH]^+$.

Preparación 18: 4-metil-5- pirimidin-5-il) 4H-1,2,4-triazol-3-tiol



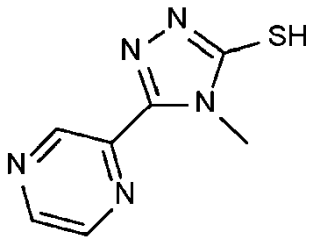
A una solución de ácido pirimidina-5-carboxílico (1 g, 8.05 mmol) en DMF (4.5 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (930 mg; 8.86 mmol). Se añadió DIPEA (2.5 ml, 14.5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (7.36 ml, 12.09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc. El sólido presente en la interfaz se filtró. Las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El sólido se añadió a la fase acuosa, el pH se aumentó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1 hora. Luego, la solución se enfrió a 0ºC. Se añadió lentamente HCl 6 N hasta pH 5. El precipitado blanco se filtró y se lavó con cHex, luego se secó para proporcionar 4-metil-5-(pirimidin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p18, 320 mg y = 20%). MS (m/z): 194.2 $[MH]^+$.

Preparación 19: 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirimidina



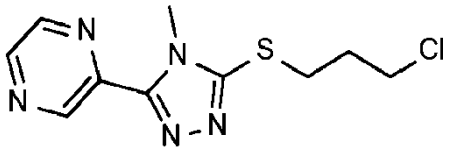
A una suspensión de 4-metil-5-(pirimidin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p18, 0.32 g, 1.65 mmol) en una mezcla MeOH/Acetona (0.6 ml/1.8 ml) a temperatura ambiente se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.213 ml, 2.15 mmol) seguido de K_2CO_3 (0.32 g, 2.31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se sometió a partición entre agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en columna NH (eluyente: de Cy a AcOEt 70%) proporcionando 40 mg del compuesto del título (p19, y = 9%). MS (m/z): 270.0 $[MH]^+$.

Preparación 20: 4-metil-5-(pirazin-2-il) -4H-1,2,4-triazol-3-tiol



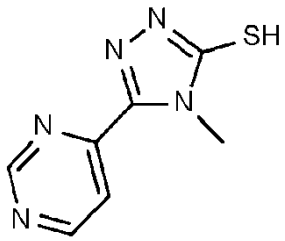
A una solución de ácido pirazin-2-carboxílico (1 g, 8.06 mmol) en DMF (5 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (933 mg, 8.87 mmol). Se añadió DIPEA (2.5 ml, 14.5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (7.1 ml, 12.09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (7.5 ml) (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se aumentó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 2 h. La solución amarilla se enfrió luego en un baño de hielo y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5. Se formó un precipitado. Se filtró al vacío, se lavó con agua y Cy y se secó para obtener 1.44 g del compuesto del título (p20, y = 92%). MS (m/z): 194.1 $[MH]^+$.

Preparación 21: 2- 5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina



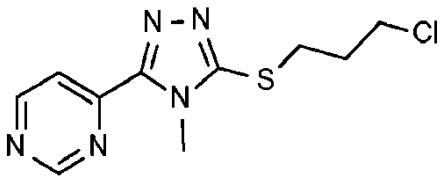
A una suspensión de 4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p20, 1.44 g, 7.45 mmol) en una mezcla MeOH/Acetona (4.5 ml/11.5 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (810 µL, 8.2 mmol), seguido de K_2CO_3 (1.44 g, 10.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se sometió a partición entre agua y AcOEt y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en columna de SiO_2 (eluyente: de Cy a AcOEt) proporcionando 1.7 g del compuesto del título (p21, y = 84%). MS (m/z): 270.1 $[MH]^+$.

Preparación 22: 4-metil-5-(pirimidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



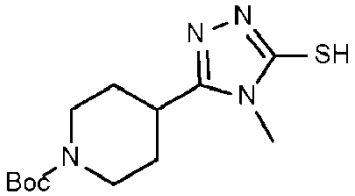
A una solución de ácido pirimidina-4-carboxílico (1 g, 8.06 mmol) en DMF (5 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (933 mg; 8.87 mmol). Se añadió DIPEA (2.5 ml, 14.5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (7.1 ml, 12.09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (7.5 ml) (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se aumentó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 2.5 horas. La solución marrón se enfrió luego con un baño de hielo y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5. Se formó un precipitado. Se filtró al vacío, se lavó con agua y Cy y se secó para obtener 1.46 g del compuesto del título (p22, y = 93%). MS (m/z): 194.1 $[MH]^+$.

Preparación 23: 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirimidina



A una suspensión de 4-metil-5-(pirimidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p22, 1.46 g, 7.55 mmol) en una mezcla MeOH/Acetona (4.5 ml/11.5 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (816 µL, 8.3 mmol), seguido de K_2CO_3 (1.46 g, 10.57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se sometió a partición entre agua y AcOEt y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyente: de Cy a AcOEt) proporcionando 1.45 g del compuesto del título (p23, y = 71%). MS (m/z): 269.9 $[MH]^+$.

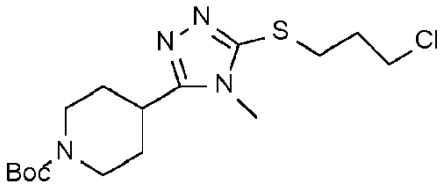
Preparación 24: 4-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución en agitación de ácido 1-Boc-piperidina-4-carboxílico (1.0 g, 4.36 mmol) en DMF (3 ml), 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.504 g, 4.8 mmol) y DIPEA (1.37 mL, 7.85 mmol) se añadieron subsecuentemente. La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió gota a gota T3P (50% peso/EA) (3.9 ml, 6.54 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

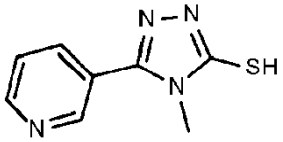
Se añadió solución acuosa de NaOH 3 M (pH resultante 8) seguido de AcOEt y se separaron las dos fases resultantes (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH 11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl 6 N hasta pH 5. El producto se extrajo con DCM varias veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se filtró y se evaporó para proporcionar 1.08 g del compuesto del título (p24, y = 83%) como un sólido blanco. MS (m/z): 299.2 $[MH]^+$.

Preparación 25: 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una suspensión de 4-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (p24, 1.08 g, 3.62 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (4 ml/9 ml) a temperatura ambiente 1-Bromo-3-cloropropano (465 µL, 4.7 mmol) se añadió seguido de K_2CO_3 (700 mg, 5.07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se sometió a partición entre agua y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en columna NH (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 1:1) proporcionando 1.08 g del compuesto del título (p25, y = 79%). MS (m/z): 375.3 $[MH]^+$.

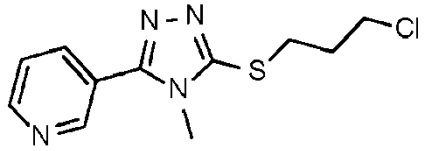
Preparación 26: 4-metil-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



A una solución de ácido piridin-3-carboxílico (1.0 g, 8.12 mmol) y 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.94 g, 8.93 mmol) en DMF (4 ml), se añadió DIPEA (2.6 ml, 14.62 mmol). La mezcla agitada se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% p/EA) (7.3 ml, 12.18 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (dando como resultado un pH 8) y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH ~11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5 y comenzó a formarse un precipitado. La mezcla

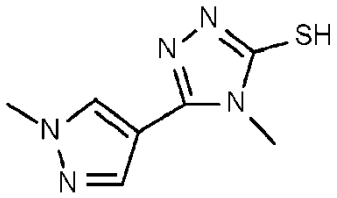
se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 45ºC en durante la noche proporcionando 0.96 g del compuesto del título (p26, y = 61%). MS (m/z): 193.1 $[MH]^+$.

Preparación 27: 3-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina



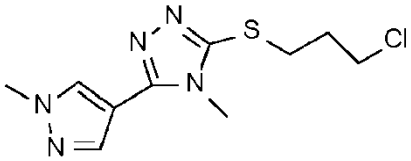
A una mezcla de 4-metil-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p26, 100 mg, 0.52 mmol) y K_2CO_3 (93 mg, 0.68 mmol) en MeOH/Acetona (0.3/0.8 mL), se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.057 mL, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 123 mg 3 del compuesto del título (p27, y = 88%). MS (m/z): 269.2 $[MH]^+$.

Preparación 28: 4-metil-5- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -4H-1,2,4-triazol-3-tiol



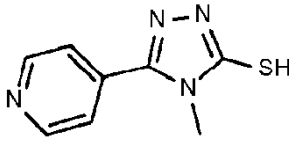
A una solución de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 7.93 mmol) en DMF (5 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.917 g, 8.723 mmol). Se añadió DIPEA (2.4 ml, 14.3 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (7.1 ml, 11.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se ajustó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1.5 h. La solución se enfrió luego a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5. Se formó un precipitado. Se filtró al vacío para obtener 649 mg del compuesto del título (p28, y = 45%). MS (m/z): 196.0 $[MH]^+$.

Preparación 29: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol



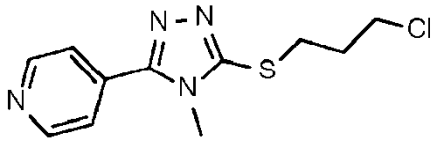
A una suspensión de 4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p28, 694 mg, 3.55 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (1.9 ml/5 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (386 µL, 3.905 mmol), seguido de K_2CO_3 (687 mg, 4.97 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se filtró con DCM y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyente: de Cy a EtOAc) para obtener 830 mg del compuesto del título (p29, y = 86%). MS (m/z): 272.0 $[MH]^+$.

Preparación 30: 4-metil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



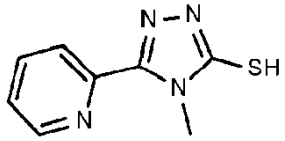
A una solución de ácido piridin-4-carboxílico (1.0 g, 8.12 mmol) y 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.94 g, 8.93 mmol) en DMF (4 ml), se añadió DIPEA (2.6 ml, 14.62 mmol). La mezcla agitada se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% p/EA) (7.3 ml, 12.18 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (dando como resultado un pH 8) y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH 11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5 y comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 45ºC en durante la noche proporcionando 1.31 g del compuesto del título (p30, y = 84%). MS (m/z): 193.1 $[MH]^+$.

Preparación 31: 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina



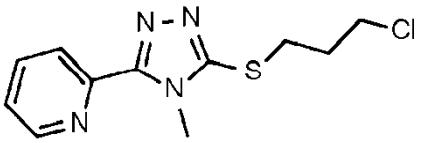
A una mezcla de 4-metil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p30, 100 mg, 0.52 mmol) y K_2CO_3 (93 mg, 0.68 mmol) en MeOH/Acetona (0.3/0.8 mL), se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.057 mL, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 116 mg del compuesto del título (p31, y = 83%). MS (m/z): 269.2 $[MH]^+$.

Preparación 32: 4-metil-5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



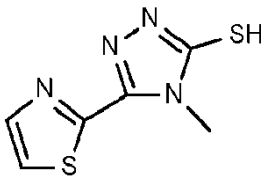
A una solución de ácido piridin-2-carboxílico (1.0 g, 8.12 mmol) y 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.94 g, 8.93 mmol) en DMF (4 ml), se añadió DIPEA (2.6 ml, 14.62 mmol). La mezcla agitada se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% p/EA) (7.3 ml, 12.18 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (dando como resultado un pH ~8) y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH 11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5 y comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 45ºC en durante la noche proporcionando 1.3 g del compuesto del título tiol (p32, y = 83%). MS (m/z): 193.1 $[MH]^+$.

Preparación 33: 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina



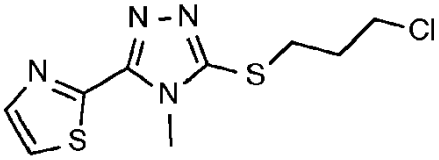
A una mezcla de 4-metil-5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p32, 100 mg, 0.52 mmol) y K_2CO_3 (93 mg, 0.68 mmol) en MeOH/Acetona (0.3/0.8 ml), se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.057 ml, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 112 mg del compuesto del título (p33, y = 80%). MS (m/z): 269.2 $[MH]^+$.

Preparación 34: 4-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



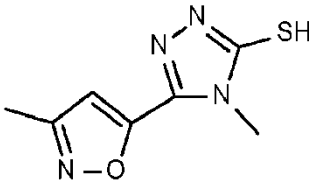
A una solución de ácido 1,3-tiazol-2-carboxílico (1 g, 7.74 mmol) en DMF (5 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.895 g, 8.514 mmol). Se añadió DIPEA (2.4 ml, 14 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (6.9 ml, 11.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se ajustó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 2.5 h. La solución se enfrió luego a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5. Se formó un precipitado. Se filtró al vacío para obtener un sólido marrón. El licor madre se dejó en reposo y se formó un precipitado nuevamente. Se filtró al vacío para obtener un sólido marrón. Los dos sólidos se combinaron para obtener 914 mg del compuesto del título (p34, y = 59%). MS (m/z): 198.9 $[MH]^+$.

Preparación 35: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol



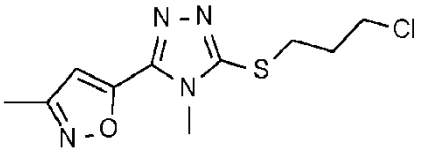
A una suspensión de 4-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p34, 914 mg, 4.6 mmol) en una mezcla MeOH/Acetona (2.6 ml/7 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (500 µl, 5.06 mmol), seguido de K_2CO_3 (890 g, 6.44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para obtener 1.23 g 3 del compuesto del título (p35, y = 84%). MS (m/z): 274.9 $[MH]^+$.

Preparación 36: 4-metil-5-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



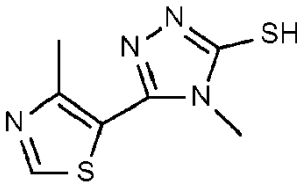
A una solución de ácido 3-metil-1,2-oxazol-5-carboxílico (337 mg, 2.65 mmol) en DMF (1.6 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (306 mg, 2.915 mmol) adicional. Se añadió DIPEA (0.814 ml, 4.77 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (2.36 ml, 3.975 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (2.5 ml) (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se ajustó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1 hora. La solución de color rojo óxido transparente se enfrió luego a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5. Se formó un precipitado. Se filtró al vacío para obtener 389 mg del compuesto del título (p36, y = 74%). MS (m/z): 197.0 $[MH]^+$.

Preparación 37: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol



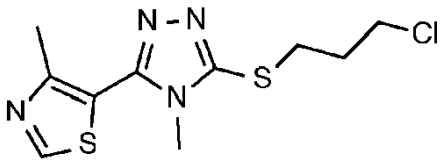
A una suspensión de 4-metil-5-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p36, 389 mg, 1.98 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (1.2 ml/3.3 ml) a temperatura ambiente, se agregó 1-bromo-3-cloropropano (196 µl, 2.838 mmol), seguido de K_2CO_3 (383 g, 2.77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se sometió a partición entre agua y AcOEt y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida. El agua se extrajo nuevamente con DCM, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró y se añadió al residuo anterior. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyente: de Cy a AcOEt) proporcionando 431 mg del compuesto del título (p37, y = 80%). MS (m/z): 273.0 $[MH]^+$.

Preparación 38: 4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



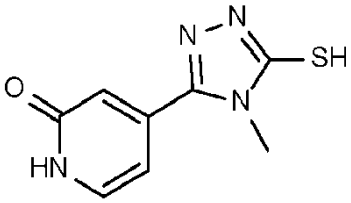
A una solución de ácido 4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (1.09 g, 7.6 mmol) en DMF (5 ml), se añadió 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.879 g, 8.36 mmol) adicional. Se añadió DIPEA (2.34 ml, 13.7 mmol) gota a gota a temperatura ambiente, luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo antes de añadir T3P (50% p/p en EtOAc) (6.7 ml, 11.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución de NaOH 4 M (pH resultante = 8). La reacción se diluyó con EtOAc y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). El pH se ajustó a 11 con NaOH 4 M y la mezcla se calentó a 70ºC durante 1.5 h. La solución se enfrió luego a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 5. Se formó un precipitado. Se filtró al vacío para obtener 1.033 g del compuesto del título (p38, y = 64%). MS (m/z): 212.9 $[MH]^+$.

Preparación 39: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol



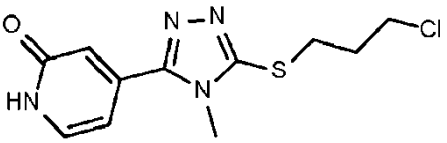
A una suspensión de 4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p38, 1.033 g, 4.86 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (2.6 ml/7 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (529 µL, 5.35 mmol), seguido de K_2CO_3 (940 g, 6.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyente: de Cy a EtOAc) para obtener 989 mg del compuesto del título (p39, y = 70%). MS (m/z): 289.0 $[MH]^+$.

Preparación 40: 4-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona



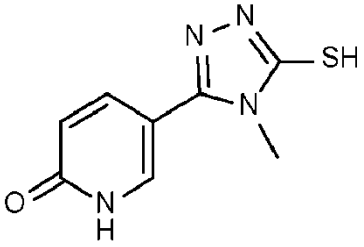
A una solución en agitación de ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (1.0 g, 7.19 mmol) en DMF (4.5 ml), 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.83 g, 7.91 mmol) y posteriormente se añadió DIPEA (2.3 ml). La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% p/EA) (6.4 ml, 10.79 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (pH~ 8 resultante) y se separaron las dos fases resultantes (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH ~11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH ~5. Se comenzó a formar un precipitado, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 40ºC para dar 0.68 g de título. compuesto (p40, y = 45%). MS (m/z): 209.1 $[MH]^+$.

Preparación 41: 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona



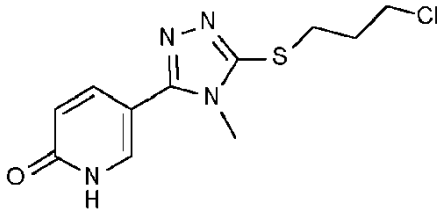
A una mezcla de 4-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (p40, 0.68 g, 3.27 mmol) K_2CO_3 (0.59 g, 4.25 mmol) en MeOH/Acetona (2/5 ml), se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.36 ml, 3.60 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 340 mg del compuesto del título (p41, y = 36%). MS (m/z): 285.2 $[MH]^+$.

Preparación 42: 5-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidropiridin-2-ona



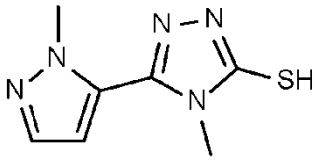
A una solución de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (1.0 g, 7.19 mmol) y 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.83 g, 7.91 mmol) en DMF (4.5 ml), Se añadió DIPEA (2.3 ml, 12.94 mmol). La mezcla agitada se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% p/EA) (6.4 ml, 10.79 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (dando como resultado un pH~8) y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH~11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH~5 y comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 45ºC en durante la noche proporcionando 0.89 g del compuesto del título (p42, y = 60%). MS (m/z): 209,1 $[MH]^+$.

Preparación 43: 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona



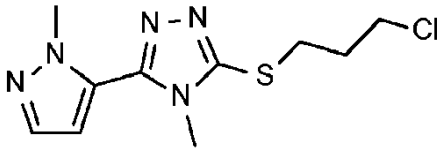
A una mezcla de 5-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidropiridin-2-ona (p42, 100 mg, 0.48 mmol) y K_2CO_3 (86 mg, 0.62 mmol) en MeOH/Acetona (0.3/0.8 ml), se agregó 1-bromo-3-cloropropano (0.052 ml, 0.53 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM, el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC sobre SiO_2 (eluyente: DCM a 45% de MeOH) proporcionando 53 mg del compuesto del título (p43, y = 39%). MS (m/z): 285.2 $[MH]^+$.

Preparación 44: 4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



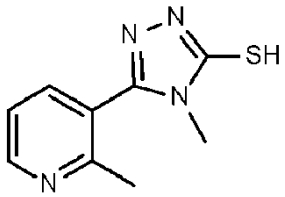
A una solución en agitación de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.5 g, 3.96 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron subsecuentemente 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.46 g, 4.36 mmol) y DIPEA (1.24 ml, 7.13 mmol). La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% p/EA) (3.56 ml, 5.94 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M a pH ~8 y se separaron las dos fases resultantes (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH~11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH~5 y se formó un precipitado. La mezcla se filtró; el sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 45ºC en durante la noche proporcionando 0.49 g del compuesto del título (p44, y = 64%). MS (m/z): 196.1 $[MH]^+$.

Preparación 45: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol



A una mezcla de 4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p44, 100 mg, 0.51 mmol) y K_2CO_3 (92 mg, 0.66 mmol) en MeOH/Acetona (0.3 ml / 0.8 ml), se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.056 ml, 0.56 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró, el sólido se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 112 mg del compuesto del título (p45, y = 87%). MS (m/z): 272.3 $[MH]^+$.

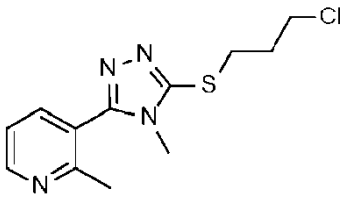
Preparación 46: 4-metil-5-(2-metilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



A una mezcla de ácido 2-metilpiridin-3-carboxílico (1.0 g, 7.29 mmol) en DMF (4 ml), se añadieron subsecuentemente 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.84 g, 8.02 mmol) y DIPEA (2.3 ml, 13.12 mmol). La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% peso/EA) (6.5 ml, 10.94 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota solución acuosa de NaOH 4 M hasta pH 8, se añadió EtOAc y se separaron las dos fases resultantes (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH ~11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH ~ 5. Después de 15 minutos se comenzó a formar

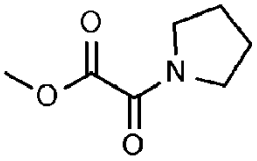
un precipitado, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 45ºC para dar 0.44. g del producto del título (p46, y = 29%) como un sólido blanco. MS (m/z): 207.2 $[MH]^+$.

Preparación 47: 3-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilpiridina



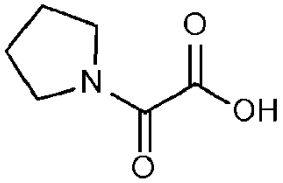
A una mezcla de 4-metil-5-(2-metilpiridin-3-il) -4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p46, 0.44 g, 2.13 mmol), K_2CO_3 (0.38 g, 2.77 mmol) en MeOH/Acetona (1.3 ml/3.5 ml), se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.23 mL, 2.35 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante FC en cartucho NH (eluyente: de Cy a EtOAc al 55%) para dar 0.38 g del compuesto del título (p47, y = 63%). MS (m/z): 283.2 $[MH]^+$.

Preparación 48: metil 2-oxo-2- pirrolidin-1-il)acetato



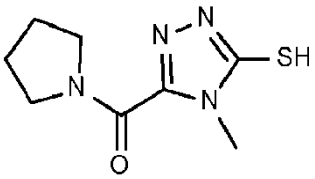
Se disolvieron pirrolidina (2.1 ml, 25.4 mmol) y TEA (3.6 ml, 25.4 mmol) en Et_2O (50 ml) a 0ºC y se añadió lentamente cloroxoacetato de metilo (2.1 ml, 22.85 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3.5 g del compuesto del título (p48, y = 97%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 157.9 $[M]^+$.

Preparación 49: ácido 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)acético



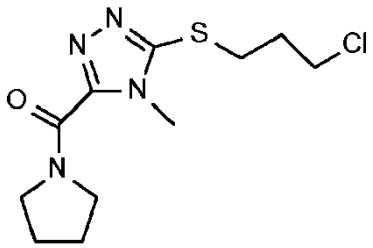
Se disolvió 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il) acetato de metilo (p48, 3.5 g, 22.27 mmol) en THF (25 ml) y se añadió NaOH 3 M (14 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se acidificó a pH 3 usando HCl 6 M y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 1 usando HCl 6 M y se extrajo con DCM. Los orgánicos se combinaron y se evaporaron para proporcionar 2.9 g del compuesto del título (p49, y = 90%). MS (m/z): 144.0 $[MH]^+$.

Preparación 50: 4-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



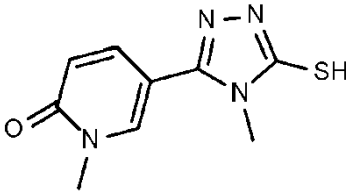
A una solución en agitación de ácido 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)acético (p49, 1.0 g, 6.98 mmol) en DMF (4.2 ml), se añadieron subsecuentemente 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.81 g, 7.68) y DIPEA (2.19 ml, 12.56 mmol). La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% p/EA) (6.2 ml, 10.47 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (pH resultante ~8) y se separaron las dos fases resultantes (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH ~11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 90 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl 6 N hasta pH 4 y se extrajo varias veces con DCM. La solución orgánica se secó y se evaporó para proporcionar 1 g del compuesto del título (p50, rendimiento = crudo). MS (m/z): 213.1 $[MH]^+$.

Preparación 51: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-1,2,4-triazol



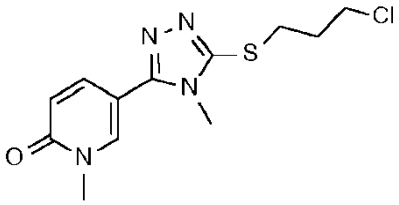
A una suspensión de 4-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p50.1 g, 4.7 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (3 ml/8 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (511 µl, 5.17 mmol), seguido de K_2CO_3 (0.91 g, 6.58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se sometió a partición entre agua y DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyente: de Cy a AcOEt) proporcionando 1.14 g del compuesto del título (p51, y = 84%). MS (m/z): 288.9 $[M]^+$.

Preparación 52: 1-metil-5- (4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il) -1,2-dihidropiridin-2-ona



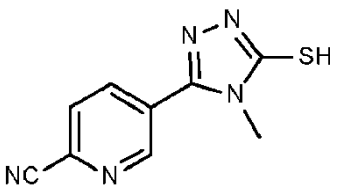
A una solución en agitación de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (1.0 g, 6.53 mmol) en DMF (4 ml), se añadieron subsecuentemente 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.755 g, 7.18) y DIPEA (2.05 ml, 11.75 mmol). La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% peso/EA) (5.8 ml, 9.79 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (pH resultante ~8) y se separaron las dos fases resultantes (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH ~11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 4 y se obtuvo un precipitado. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.94 g del compuesto del título (p52, y = 65%). MS (m/z): 223.1 $[MH]^+$.

Preparación 53: 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona



A una suspensión de 1-metil-5-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (p52, 0.94 g, 4.22 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (2.8 ml/7.5 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (460 µl, 4.64 mmol), seguido de K_2CO_3 (0.82 g, 5.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se sometió a partición entre agua y DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en cartucho NH (eluyente: de Cy a AcOEt) proporcionando 1.02 g del compuesto del título (p53, y = 80%). MS (m/z): 299.2 $[MH]^+$.

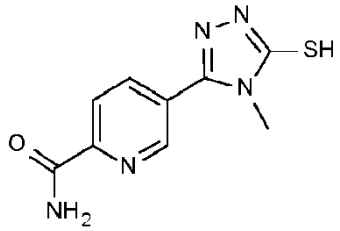
Preparación 54: 5-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo



A una solución en agitación de ácido 6-cianopiridin-3-carboxílico (1.0 g, 6.75 mmol) en DMF (3.9 ml), se añadieron subsecuentemente 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.78 g, 7.43 mmol) y DIPEA (2.1 ml, 12.15 mmol). La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% peso/EA) (6.0 ml, 10.13 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de NaOH 0.5 M (pH resultante ~8) y las dos fases resultantes se separaron (se eliminó la capa orgánica superior), luego la mezcla se calentó a 70ºC

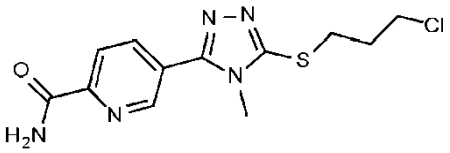
y se agitó durante 1.5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH ~6. La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 45ºC en durante la noche proporcionando 1.45 g del compuesto del título (p54, y = 95%). MS (m/z): 218.1 $[MH]^+$.

Preparación 55: 5-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-carboxamida



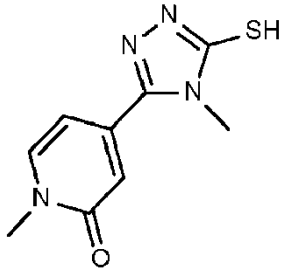
Una mezcla de 5-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-carbonitrilo (p54, 1.35 g, 6.21 mmol) y KOH triturado (1.05 g, 18.64 mmol) en t-BuOH (80 ml) se calentó a 90ºC y se agitó durante 1.5 h. Después de permitir que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se filtró y el sólido amarillo se lavó con t-BuOH y luego se secó al vacío. El sólido se recogió con agua, el pH se llevó a 4-5 mediante la adición de HCl al 37%, luego la mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 45°C durante la noche proporcionando 0.99 g del compuesto del título (p55, y = 68%). MS (m/z): 236.2 $[MH]^+$.

Preparación 56: 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida



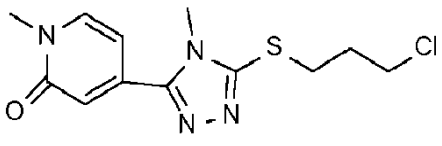
A una mezcla de 5-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-carboxamida (p55, 980 mg, 4.17 mmol) y K_2CO_3 (750 mg, 4.59 mmol) en MeOH/Acetona (2.7 ml/7.1 ml), se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.45 ml, 4.59 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS durante la noche. La mezcla se filtró; el sólido se lavó con DCM y se secó al vacío proporcionando un primer lote del compuesto del título. La solución restante se concentró a presión reducida y el material crudo se purificó por FC sobre SiO_2 (eluyente: DCM a MeOH al 5%) proporcionando 0.47 adicional del compuesto del título. Los dos lotes se combinaron para proporcionar 910 mg del compuesto del título (p56, y = 70%). MS (m/z): 312.2 $[MH]^+$.

Preparación 57: 1-metil-4-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona



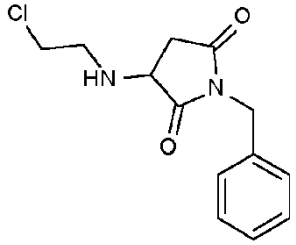
A una solución en agitación de ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico (1.0 g, 6.53 mmol) en DMF (4 ml), se agregaron subsecuentemente 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.755 g, 7.18) y DIPEA (2.05 ml, 11.75 mmol). La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% peso/EA) (5.8 ml, 9.79 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (pH resultante ~8) y se separaron las dos fases resultantes (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH 11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl al 37% hasta pH 4 y se obtuvo un precipitado. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.745 g del compuesto del título (p57, y = 51%). MS (m/z): 223.1 $[MH]^+$.

Preparación 58: 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona



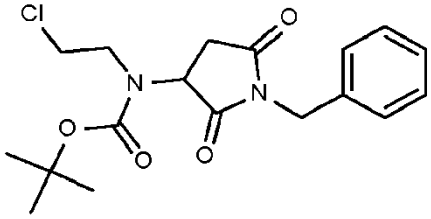
A una suspensión de 1-metil-4-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (p57, 0.745 g, 3.35 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (2.2 ml/6 ml) a temperatura ambiente, se agregó 1-Bromo-3-cloropropano (365 µl, 3.68 mmol), seguido de K_2CO_3 (0.65 g, 4.69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se sometió a partición entre agua y DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en cartucho NH (eluyente: de Cy a AcOEt) proporcionando 0.8 g del compuesto del título (p58, y = 80%) como un sólido blanco. MS (m/z): 299.2 $[MH]^+$.

Preparación 59: 1-bencil-3-[(2-cloroetil amino]pirrolidina-2,5-diona



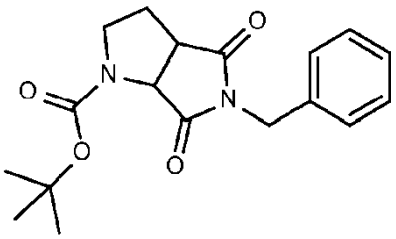
A una solución en agitación de bencilmaleimida (1.62 g, 8.62 mmol) en dioxano (9 ml), se añadió cloroetilamina (1 g, 8.62 mmol) seguida de la adición gota a gota de TEA (1.2 ml, 8.62 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo. Luego, después de enfriar, se vertió en hielo y se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó, el residuo se purificó mediante FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 60%) para proporcionar 1.84 g del compuesto del título como un aceite naranja (p59, y = 80%). MS (m / z): 267.2 $[MH]^+$.

Preparación 60: N-(1-bencil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)-N-(2-cloroetil)carbamato de tert-butilo



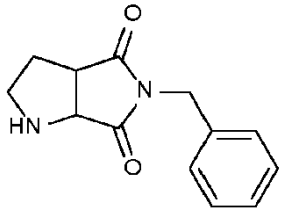
A una solución en agitación de 1-bencil-3-[(2-cloroetil)amino]pirrolidina-2,5-diona (p59, 1.84 g, 6.9 mmol) en DCM (40 ml), se añadió carbonato de di-tert-butilo (1.65 g, 7.6 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con NH4Cl y se extrajo con DCM varias veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El sólido amarillo resultante se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 50%) para proporcionar 2 g del compuesto del título (p60, y = 79%) como un sólido blanco. MS (m/z): 367.2 $[MH]^+$, 311.2 $[M-56]^+$.

Preparación 61: tert-butil 5-bencil-4,6-dioxo-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxilato



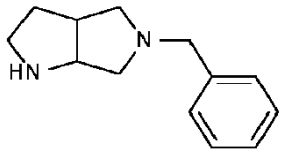
A una solución en agitación de NaH (60% en aceite) (150 mg, 3.6 mmol) en DMF (10 ml), a 0°C, se añadió tert-butil N-(1-bencil-2,5-dioxopirrolidina-3-il)-N-(2-cloroetil)carbamato (p60, 1.1 g, 3 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió púrpura. Luego se vertió en hielo y se extrajo con DCM varias veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo resultante se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 50%) para proporcionar 0.24 g del compuesto del título (p61, y = 24%). MS (m/z): 331.3 $[MH]^+$.

Preparación 62: 5-bencil-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-4,6-diona



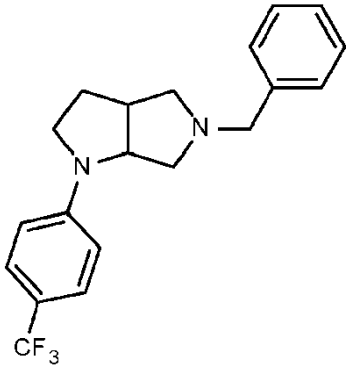
A una solución en agitación de tert-butil 5-bencil-4,6-dioxo-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxilato (p61, 240 mg, 0.72 mmol) en DCM (8 ml) TFA (1.5 ml) se añadió y la solución de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cargó en SCX eluyendo con NH_3 1 M en MeOH para proporcionar 150 mg del compuesto del título (p62, y = 90%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 231.2 $[MH]^+$.

Preparación 63: 5-bencil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol



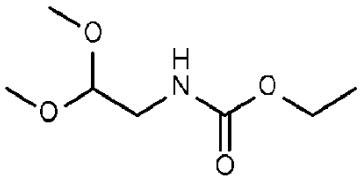
A una solución en agitación de 5-bencil-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-4,6-diona (p62, 150 mg, 0.65 mmol) en THF (8 ml), se añadió gota a gota $LiAlH_4$ 1 M en THF (1.95 ml, 1.95 mmol), la solución resultante se calentó luego a reflujo durante 1 hora. Se enfrió a 0°C y se inactivó con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ hasta que cesó la evolución de gas. La suspensión se filtró; las sales se lavaron con EtOAc. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron 130 mg del compuesto del título (p63, y = 98%) como un aceite amarillo pálido. MS (m/z): 203.2 $[MH]^+$.

Preparación 64: 5-bencil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol



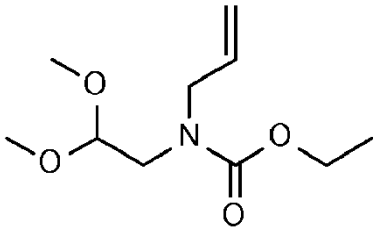
5-bencil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p63, 130 mg, 0.65 mmol), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (0.09 ml, 0.65 mmol), BINAP (40 mg, 0.065 mmol) y t-BuONa (125 mg, 1.3 mmol) se disolvieron en tolueno (2 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0.02 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 12 h. La solución se filtró usando EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc) proporcionando 95 mg del compuesto del título (p64, y = 42%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 347.3 $[MH]^{+\cdot}$

Preparación 65: N-(2,2-dimetoxietil)carbamato de etilo



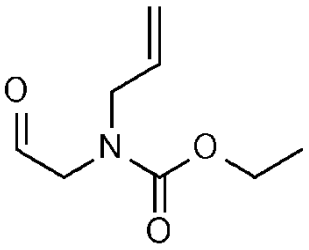
Se añadió cloroformiato de etilo (4.37 ml, 45.77 mmol) gota a gota a una solución enfriada con hielo de aminoacetaldehído acetato de dimetilo (5 ml, 45.77 mmol) y NaOH (2.05 g, 51.26 mmol) en una mezcla de DCM/H_2O (25/12 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Después de que cesó la adición, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Las dos fases se separaron y la orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se evaporó para proporcionar 8.1 g del compuesto del título (p65, rendimiento = cuantitativo) como un aceite incoloro. MS (m/z): 178.1 $[MH]^+$.

Preparación 66: carbamato de etilo N-(2,2-dimetoxietil)-N-(prop-2-en-1-il)



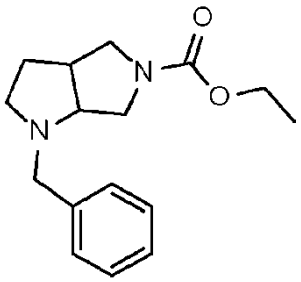
Se disolvió N-(2,2-dimetoxietil)carbamato de etilo (p65, 3 g, 16.93 mmol) en tolueno (20 ml), se añadieron KOH (4.1 g, 73 mmol) y cloruro de trietilbencilamonio (0.06 g, catalizador) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se añadió gota a gota bromuro de alilo (1.465 ml, 16.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Las sales se filtraron y se lavaron con EtOAc; La solución orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 25%) para proporcionar 2.5 g del compuesto del título (p66, y = 68%) como un aceite incoloro. RMN: ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ: 5.69-5.85 (m, 1H), 5.06-5.20 (m, 2H), 4.40-4-58 (m, 1H), 4.10-4.23 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.32 (br. s, 2H), 1.27 (t, 3H).

Preparación 67: carbamato de etilo N-(2-oxoetil)-N-(prop-2-en-1-il)



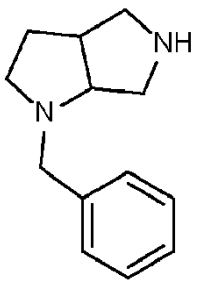
Se disolvió N-(2,2-dimetoxietil)-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de etilo (p66, 2.5 g, 11.5 mmol) en ácido fórmico (5.5 ml) y se calentó a reflujo por 30 min. Se vertió en hielo y se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ solución saturada, se secó y se evaporó para proporcionar 1.78 g del compuesto del título (p67, y = 90%) como un aceite amarillo. RMN: ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ:9.59 (d, 1H), 5.71-5.85 (m, 1H), 5.10-5.25 (m, 2H), 4.11-4.24 (m, 2H), 3.89-4.06 (m, 4H), 1.18-1.35 (m, 3H).

Preparación 68: 1-bencil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de etilo



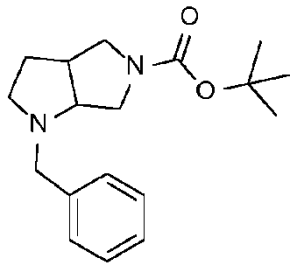
Se disolvió N-(2-oxoetil)-N-(prop-2-en-1-il)carbamato de etilo (p67, 1.78 g, 10.39 mmol) en tolueno (30 ml), bencilglicina (1.72 g, Se añadieron 10.39 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó por FC en un cartucho NH (eluyendo de cHex a EtOAc al 20%) para proporcionar 2.6 g del compuesto del título (p68, y = 91%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 275.2 $[MH]^+$.

Preparación 69: 1-bencil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol



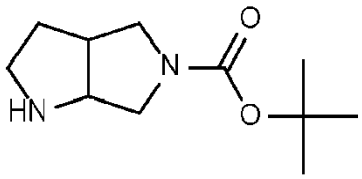
Se disolvió 1-bencil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de etilo (p68, 2.1 g, 7.65 mmol) en HCl al 37% (11 ml) y se calentó a reflujo durante 24 horas. El pH se ajustó a 8 con Na_2CO_3 solución saturada, y el producto se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica se secó y se evaporó para proporcionar 1.4 g del compuesto del título (p69, y = 90%) como un aceite marrón. Se usó como tal en la siguiente reacción. MS (m/z): 203.2 $[MH]^+$.

Preparación 70: 1-bencil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo



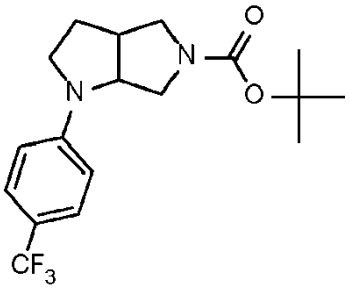
Se añadió una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (1.8 g, 8.28 mmol) en DCM (10 ml) a una solución de 1-bencil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p69, 1.4 g, 6.9 mmol) en DCM (20 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 35%) para proporcionar 1.68 g del compuesto del título (p70, y = 80%) como un aceite incoloro. MS (m/z): 303.3 $[MH]^+$.

Preparación 71: octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo



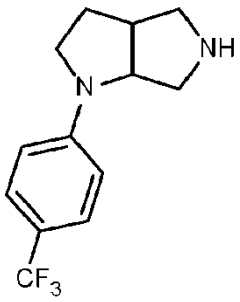
A una solución de 1-bencil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (p70, 1.68 g, 5.5 mmol) en MeOH (40 ml) bajo N_2, se añadió formiato de amonio (3.5 g, 55.5 mmol) seguido de Pd/C (600 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió y se filtró sobre una almohadilla de Celite® enjuagando con MeOH. Después de la evaporación, el residuo se disolvió con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ solución saturada, la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó para proporcionar 1.1 g del compuesto del título (p71, y = 93%) como un aceite gris. MS (m/z): 213.2 $[MH]^+$.

Preparación 72: 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo



Octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (p71, 150 mg, 0.7 mmol), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (0.099 mL, 0.7 mmol), BINAP (44 mg, 0.07 mmol) y t-BuONa (135 mg, 1.4 mmol) se disolvieron en tolueno (2.5 mL) y se desgasificaron durante 10 minutos, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.021 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 h. La solución se filtró usando EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 20%) proporcionando 240 mg del compuesto del título (p72, y = 97%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 357.3 $[MH]^+$.

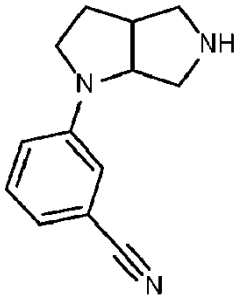
Preparación 73: 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol



Método 1: a una solución de 5-bencil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p64, 95 mg, 0.274) en MeOH (6 ml) bajo N_2, se añadió formiato de amonio (173 mg, 2.74 mmol) seguido de Pd/C (40 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, luego se enfrió y se filtró sobre una almohadilla celite® enjuagando con MeOH. Después de la evaporación, el residuo se cargó en SCX eluyendo con NH3 1 M en MeOH para proporcionar 70 mg del compuesto del título (p73, rendimiento = cuantitativo) como un aceite amarillo.

Método 2: a una solución en agitación de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (p72, 240 mg, 0.67 mmol) en DCM (7 ml) se añadió TFA (0.9 ml) y la solución de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante un cartucho SCX eluyendo con NH3 1 M en MeOH para proporcionar un material crudo que se purificó mediante FC en un cartucho NH (eluyendo de cHex a EtOAc) para proporcionar 140 mg del compuesto del título (p73, y = 81%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 257.2 $[MH]^+$.

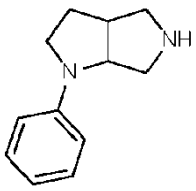
Preparación 74: 3-{octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il}benzonitrilo

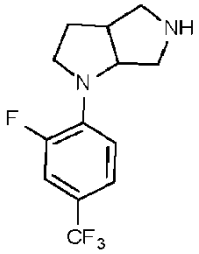
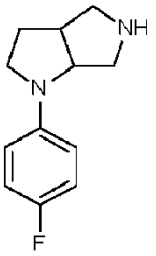
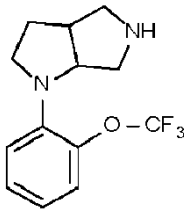
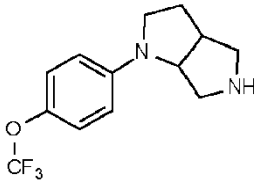
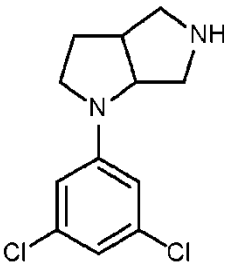
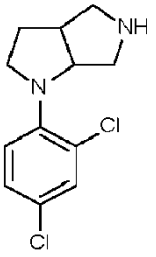


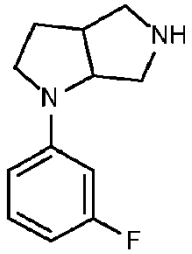
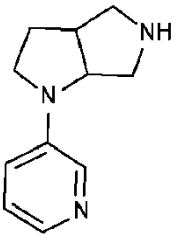
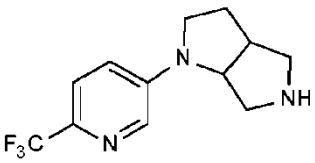
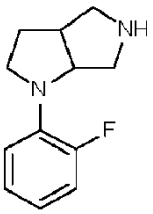
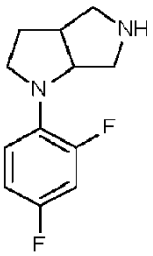
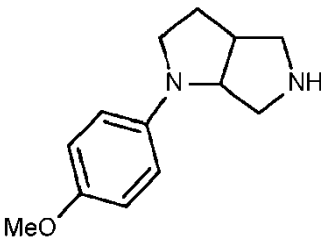
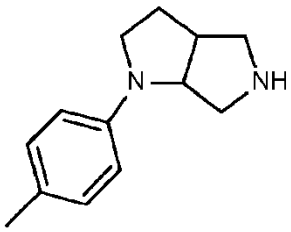
Paso a: octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (p71, 200 mg, 0.94 mmol), 3-bromobenzonitrilo (171 mg, 0.94 mmol), BINAP (58 mg, 0.094 mmol) y t -BuONa (180 mg, 1.88 mmol) se disolvieron en tolueno (2.5 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (26 mg, 0.0282 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 4 h. La solución se filtró usando EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 40%) proporcionando 200 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

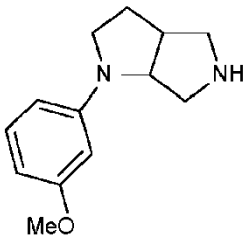
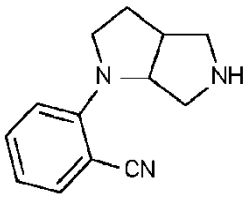
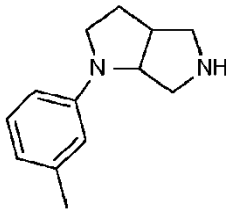
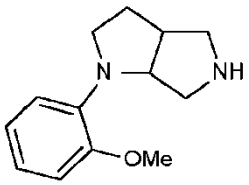
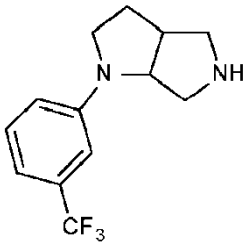
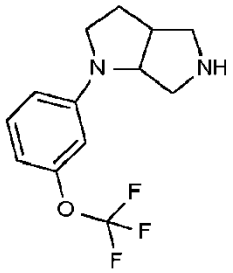
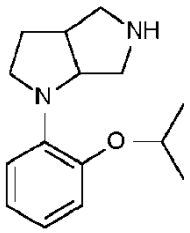
Paso b: A una solución en agitación de 1-(3-cianofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.64 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (0.5 ml) y la solución de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante un cartucho SCX eluyendo con NH_3 1 M en MeOH para proporcionar después de la evaporación 135 mg del compuesto del título (p74, y = 67%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 214.2 $[MH]^+$.

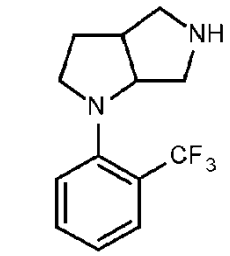
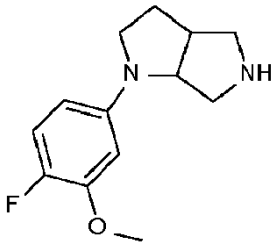
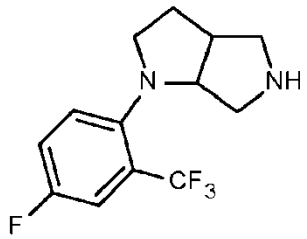
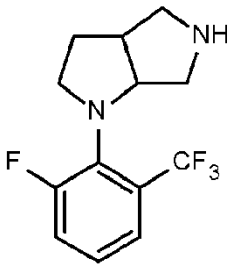
Los siguientes intermedios se prepararon en analogía con la Preparación 74 haciendo reaccionar octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (p71) con los bromuros de arilo apropiados.

Prep	Estructura	Nombre	Rendimiento	MS (*m*/*z*)
p75		1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	84%	189.1 $[MH]^+$

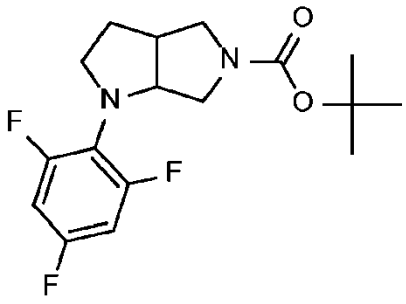
Prep	Estructura	Nombre	Rendimiento	MS (*m*/*z*)
p76		1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	36%	275.2 $[MH]^+$
p77		1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	44%	207.0 $[MH]^+$
p78		1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	51%	273.3 $[MH]^+$
p79		1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	64%	273.3 $[MH]^+$
p80		1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	24%	225.2 $[MH]^+$
p81		1-(3,5-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	64%	257.1 $[M]^+$
p82		1-(2,4-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	88%	257.1 $[M]^+$

Prep	Estructura	Nombre	Rendimiento	MS (*m*/*z*)
p83		1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	67%	207.2 $[MH]^+$
p84		3-{octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il}piridina	60%	190.3 $[MH]^+$
p85		5-{octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il}-2-(trifluorometil)piridina	65%	258.3 $[MH]^+$
p86		1-(2-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	75%	207.3 $[MH]^+$
p87		1-(2,4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	47%	225.3 $[MH]^+$
p88		1-(4-metoxifeni)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	31%	219.2 $[MH]^+$
p89		1-(4-metilfenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	58%	203.1 $[MH]^+$

Prep	Estructura	Nombre	Rendimiento	MS (*m*/*z*)
p90		1-(3-metoxifenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	60%	219.2 $[MH]^+$
p91		2-{octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il}benzonitrilo	22%	214.3 $[MH]^+$
p92		1-(3-metilfenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	57%	203.1 $[MH]^+$
p93		1-(2-metoxifenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	68%	219.3 $[MH]^+$
p94		1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	85%	257.3 $[MH]^+$
p95		1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	76%	273.3 $[MH]^+$
p96		1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	49%	247.3 $[MH]^+$

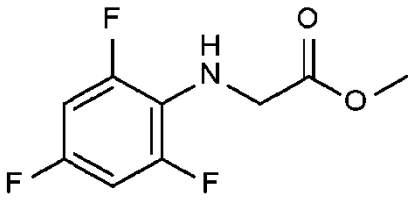
Prep	Estructura	Nombre	Rendimiento	MS (*m*/*z*)
p97		1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	67%	257.2 $[MH]^+$
p98		1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	74%	237.2 $[MH]^+$
p99		1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol	58%	275.2 $[MH]^+$
p100		1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	20%	275.2 $[MH]^+$

Preparación 101: 1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo



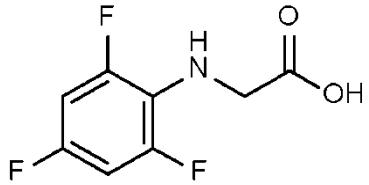
octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (p71, 150 mg, 0. 7 mmol), 1-bromo-2,4,6-trifluorobenceno (0.084 mL, 0.7 mmol), BINAP (43 mg, 0.07 mmol) y t-BuONa (134 mg, 1.4 mmol) se disolvieron en tolueno (2 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.021 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100ºC. La solución se filtró usando EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 20%) proporcionando 25 mg del compuesto del título (p101, y = 10%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 343.3 $[MH]^+$.

Preparación 102: 2-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]acetato de metilo



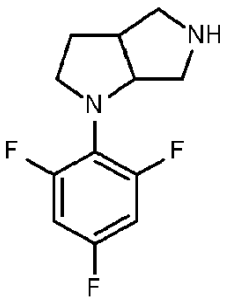
En un vial sellado, una solución de 2,4,6-trifluoroanilina (2.8 g, 19.03 mmol), 2-bromoacetato de metilo (2.0 ml, 20.93 mmol) y DIPEA (4.6 ml, 26.64 mmol) en DMF (12 ml) se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por FC sobre SiO_2 (eluyente: Cyo 12% EtOAC) proporcionando 3.67 g del compuesto del título (p102, y = 88%) como un aceite amarillo claro. MS (m/z): 220.1 $[MH]^+$.

Preparación 103: ácido 2-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]acético



Una mezcla de metil 2-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]acetato (p102, 5.53 g, 25.23 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (1.27 g, 30.28 mmol) en THF/MeOH/agua (13/13/7 ml) se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió con agua. Se añadió HCl acuoso 1 M hasta pH 6-7, luego la mezcla se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando un cartucho separador de fases y la solución se concentró al vacío para dar 3.61 g del compuesto del título (p103, y = 92%) como un sólido blanco. MS (m/z): 206.1 $[MH]^+$.

Preparación 104: 1-(2,4,6-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol

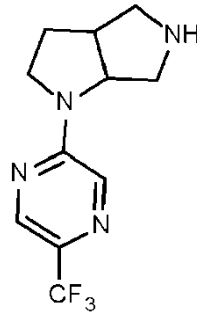


Método 1: A una solución en agitación de 1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (p101, 25 mg, 0.07 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0.2 ml) y la solución de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante un cartucho SCX eluyendo con NH3 1 M en MeOH para proporcionar después de la evaporación 10 mg del compuesto del título (p104, y = 59%) como un aceite amarillo.

Método 2: Etapa A: se disolvió carbamato de etilo N-(2-oxoetil)-N-(prop-2-en-1-il) (p67, 2.89 g, 16.88 mmol) en tolueno (40 ml), 2-[ácido(2,4,6-trifluorofenil)amino]acético (p103, 3.46 g, 16.88 mmol) y DIPEA (3.2 ml, 18.57 mmol) se añadieron subsecuentemente y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El material crudo se purificó por FC sobre SiO_2 (eluyente cHex a EtOAc al 25%) proporcionando 0.41 g de 1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de etilo utilizado como tal en el siguiente paso

Etapa B: 1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de etilo (0.41 g, de la etapa A) se trató con 37% ac. HCl (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH y la solución se cargó en un cartucho SCX (eluyendo con MeOH y 2N NH_3/MeOH) proporcionando 0.21 g del compuesto del título (p104, y = 5%). MS (m/z): 243.2 $[MH]^+$.

Preparación 105: 2-{octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il}-5-(trifluorometil)pirazina

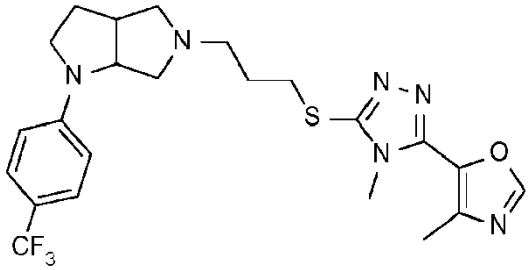


(E1) Etapa a: octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (p71, 100 mg, 0.47 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (95 mg, 0.47 mmol) y K_2CO_3 (110 mg, 0.8 mmol) se mezclaron en DMSO y se calentaron a 100°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con salmuera y EtOAc; la fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con salmuera, luego se secó y se evaporó. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyente: cHEx a EtOAc al 30%) para proporcionar 100 mg de 1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo.

Paso b: A una solución en agitación de 1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0.279 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,5 ml) y la solución de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante un cartucho SCX eluyendo con NH_3 1 M en MeOH para proporcionar después de la evaporación 72 mg del compuesto del título (p105, y = 60%) como un aceite naranja. MS (m/z): 259.3 $[MH]^+$.

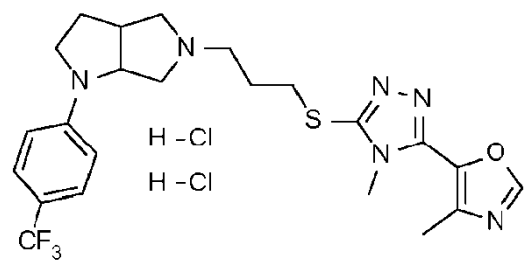
Síntesis y caracterización de compuestos de ejemplo

Ejemplo 1: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-f1-[4-(trifluorometil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol



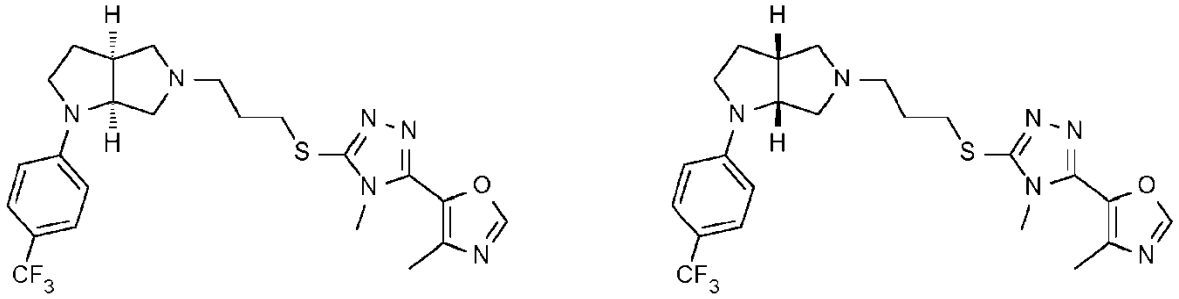
1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol), 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 58 mg, 0.21 mmol), Na_2CO_3 (22 mg, 0.21 mmol) y NaI (310 mg, 0.21 mmol) se disolvieron en DMF (0.2 mL) y se calentaron a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y se extrajo varias veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a 5% de MeOH) para proporcionar 50 mg del compuesto del título (E1, y = 48%) como espuma de color amarillo pálido. RMN: ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) *δ*: 7.93 (s, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 6.55 (d, 2 H), 4.12 - 4.20 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.22 - 3.41 (m, 3 H), 2.89 - 3.01 (m, 1 H), 2.72 (dd, 1 H), 2.45 - 2.67 (m, 8 H), 2.11 - 2.23 (m, 1 H), 1.89 - 2.05 (m, 3 H). MS (***m/z*****):** 493.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 2: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato



Se disolvió 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E1, 50 mg) en Et_2O y se trató con 2.2 eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 53.7 mg del compuesto del título (E2) como un sólido blanquecino. MS (m/z): 493.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 3 y Ejemplo 4: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E3, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E4, Enantiómero 2)



4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E1, 48 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 17 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E3, Enantiómero 1) y 16 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E4, Enantiómero 2).

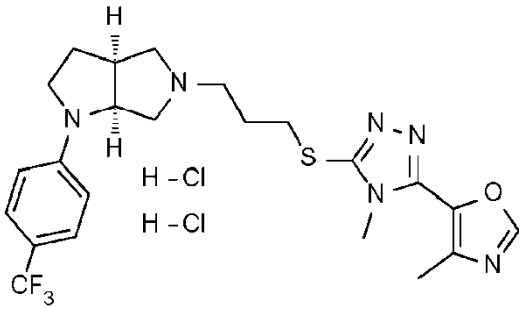
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2.0 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/Etanol 60/40% v/v
Rata de flujo (ml/min)	14 ml/min
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
Inyección	12 mg/inyección

Ejemplo 3 Enantiómero 1: tiempo de retención 6.6 min, 100% ee MS (m/z): 493.3 $[MH]^+$.

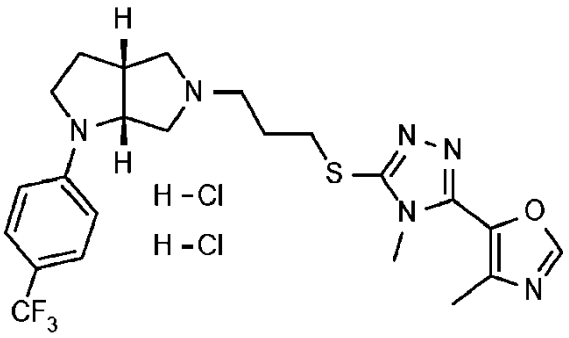
Ejemplo 4 Enantiómero 2: tiempo de retención 9.3 min, 100% ee MS (m/z): 493.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 5: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)- 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E5, Enantiómero 1).



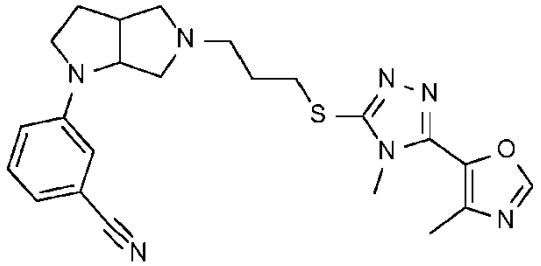
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E3, 17 mg, Enantiómero 1) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 18.5 mg del compuesto del título (E5, Enantiómero 1). MS (m/z): 493.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 6: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E6, Enantiómero 2)



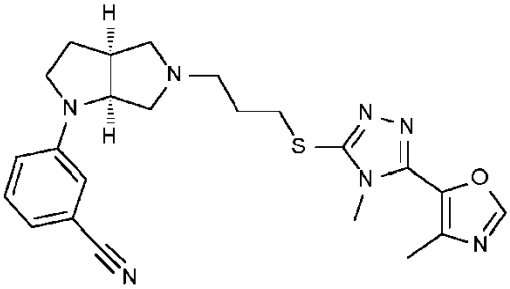
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E4, 16 mg, Enantiómero 2) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 16.5 mg del compuesto del título (E6, Enantiómero 2). MS (m/z): 493.3 $[MH]^+$.

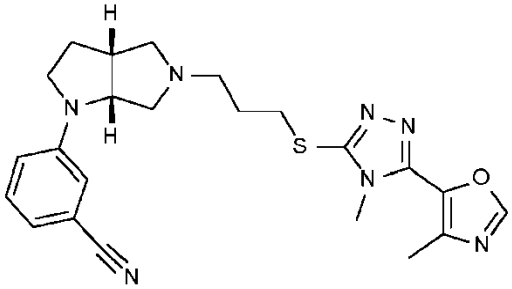
Ejemplo 7: 3-[5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanilo}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo (E7)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 45 mg como una espuma de color amarillo pálido (E7, y = 43%) a partir de 3-{octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1- il}benzonitrilo (p74, 50 mg, 0.23 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 63 mg, 0.23 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.26 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 6.85-6.97 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.19-3.37 (m, 3H), 2.93-3.04 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.48-2.61 (m, 3H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 3H) MS (*m*/*z*): 450.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 8 y Ejemplo 9: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo (E8, Enantiómero 1) y 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo (E9, Enantiómero 2)





3-[5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanilo}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo (E7, 42 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 19 mg de 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo (E8, Enantiómero 1) y 20 mg de 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo (E9, Enantiómero 2).

Cromatografía preparativa:

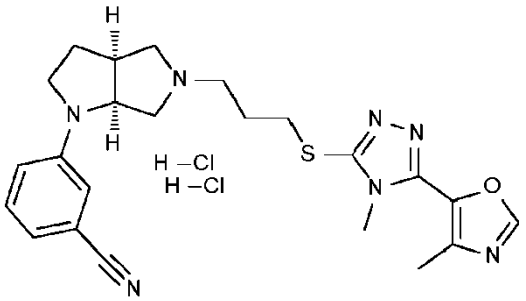
Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 25/75% v/v

Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	14 mg (cada inyección)

Ejemplo 8 Enantiómero 1: tiempo de retención 12.8 min, 100% ee MS (m/z): 450.3 $[MH]^+$.

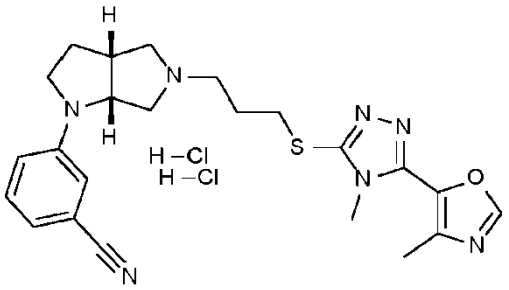
Ejemplo 9 Enantiómero 2: tiempo de retención 17.0 min, 96% ee MS (m/z): 450.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 10: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]diclorhidrato de benzonitrilo (E10, Enantiómero 1)



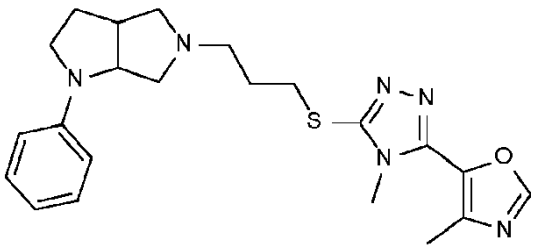
3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo (E8, Enantiómero 1, 19 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 22 mg del compuesto del título (E10, Enantiómero 1). MS (mlz): 450.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 11: 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]diclorhidrato de benzonitrilo (E11, Enantiómero 2)



3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo (E9, Enantiómero 2, 20 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 22 mg del compuesto del título (E11, Enantiómero 2). MS (m/z): 450.3 $[MH]^+$.

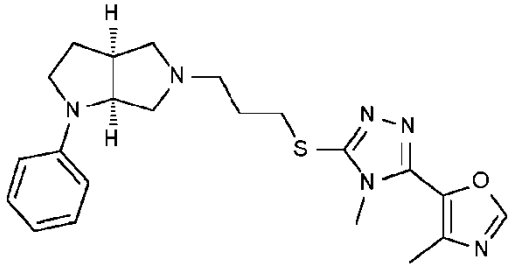
Ejemplo 12: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-fenil-octahidropirrolo-[2,3-c]pirrol-5-ilo}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E12)

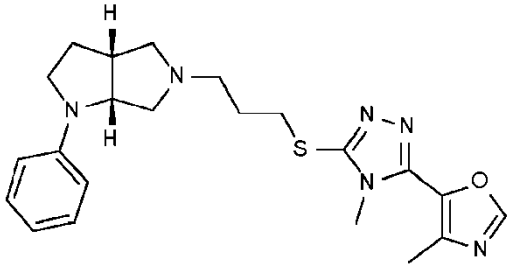


El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 45 mg como una espuma de color amarillo pálido (E12, y = 46%) a partir de 1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p75, 50 mg, 0.23 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 63 mg, 0.23 mmol). RMN:

^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.26 (s, 1H), 7.09-7.22 (m, 2H), 6.53-6.65 (m, 3H), 4.07-4.20 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16-3.52 (m, 4H), 2.94 (br. s., 1H), 2.73 (br. s., 2H), 2.36-2.61 (m, 7H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 3H) MS (*m*/*z*): 425.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 13 y Ejemplo 14: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E13, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1, 2,4-triazol (E14, Enantiómero 2)





4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E12, 44 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 16 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E13, Enantiómero 1) y 15 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5- (4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E14, Enantiómero 2).

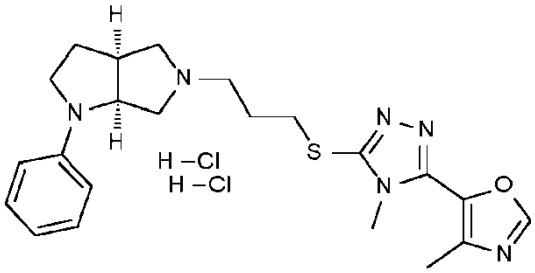
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 25/75% v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	600 µl
inyección	9 mg (cada inyección)

Ejemplo 13 Enantiómero 1: tiempo de retención 9.7 min, 100% ee MS (m/z): 425.4 $[MH]^+$.

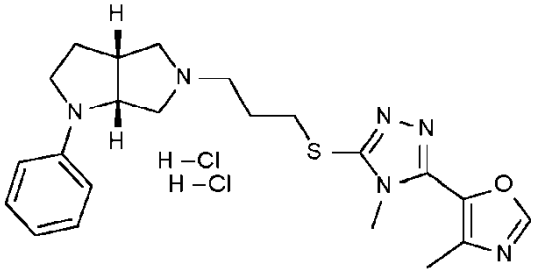
Ejemplo 14 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.5 min, 94% ee MS (m/z): 425.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 15: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E15, Enantiómero 1)



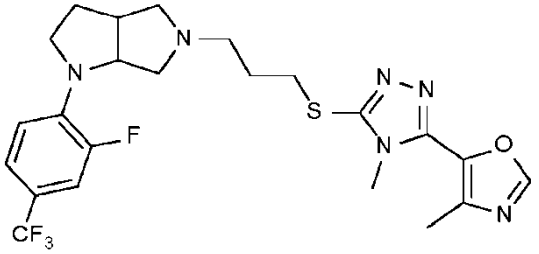
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E13, Enantiómero 1, 16 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 19.4 mg del compuesto del título (E15, Enantiómero 1). MS (m/z): 425.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 16: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E16, Enantiómero 2)



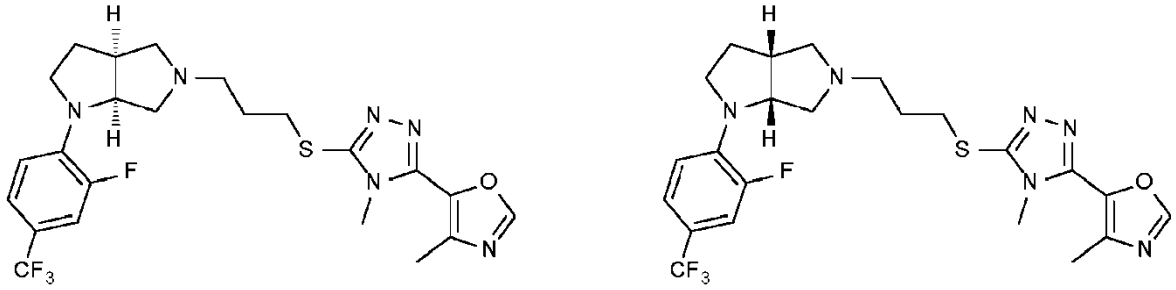
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol (E14, Enantiómero 2, 15 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 18.5 mg del compuesto del título (E16, Enantiómero 2). MS (mlz): 425.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 17: 3-[(3-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E17)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 55 mg como una espuma de color amarillo pálido (E17, y = 55%) a partir de 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol (p76, 53 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 53 mg, 0.195 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ*: 8.26 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 2H), 6.84-6.96 (m, 1H), 4.55 (q, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49-3.63 (m, 1H), 3.43 (td, 1H), 3.14-3.35 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.72 (d, 2H), 2.38-2.54 (m, 6H), 2.07-2.15 (m, 2H), 1.88 (dd, 3H) MS (*mlz*): 511.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 18 y Ejemplo 19: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E18, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E19, Enantiómero 2)



3-[(3-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E17, 53 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 21 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil -5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E18, Enantiómero 1) y 21 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4- (trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E19, Enantiómero 2).

Cromatografía preparativa:

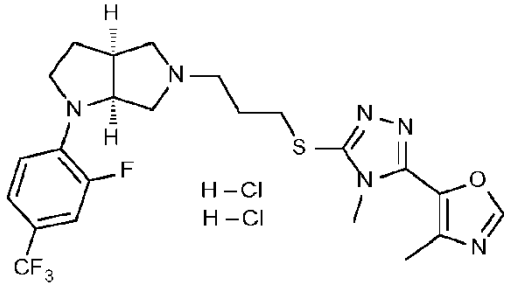
Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 55/45 % v/v
Rata de flujo (ml/min)	14

Detección DAD	220 nm
Bucle	1500 µl
inyección	26 mg (cada inyección)

Ejemplo 18 Enantiómero 1: tiempo de retención 8.6 min, 100% ee MS (m/z): 511.3 $[MH]^+$.

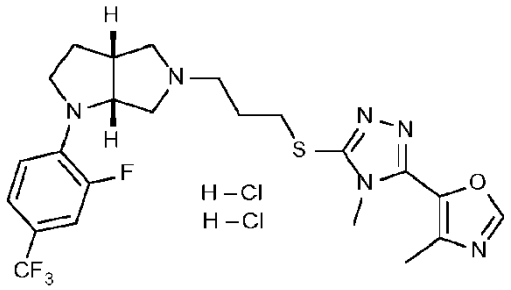
Ejemplo 19 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.2 min, 100% ee MS (m/z): 511.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 20: Diclorhidrato de (3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E20, Enantiómero 1)



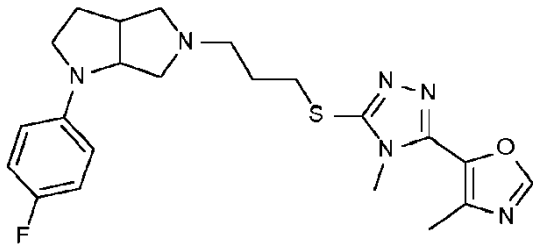
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo-[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E18, Enantiómero 1, 21 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 22 mg del compuesto del título (E20, Enantiómero 1). MS (m/z): 511.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 21: Diclorhidrato de (3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il) 4H-1,2,4-triazol (E21, enantiómero 2)



3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo-[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E19, Enantiómero 2, 21 mg) se disolvió en Et_2O y tratado con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 14 mg del compuesto del título (E21, Enantiómero 2). MS (m/z): 511.3 $[MH]^+$.

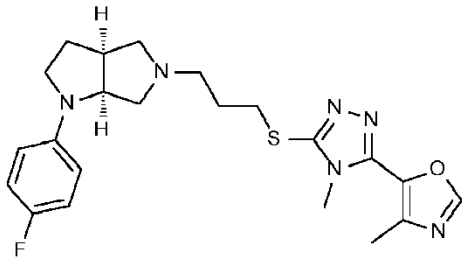
Ejemplo 22: 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E22)

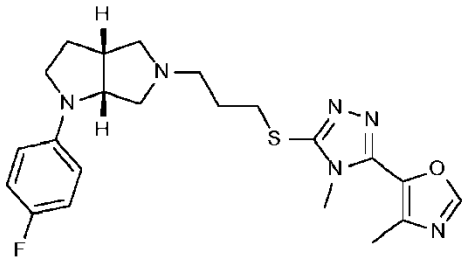


El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 55 mg como una espuma blanca (E22, y = 57%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p77, 45 mg, 0.218 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 60 mg, 0.218 mmol). RMN: ^{1}HRMN (Acetona-d_6) δ: 8.22-8.30 (m, 1H), 6.89-7.00 (m, 2H), 6.52-6.62 (m, 2H), 4.08 (ddd, 1H), 3.71-3.79 (m, 3H),

3.37-3.46 (m, 1H), 3.13-3.36 (m, 3H), 2.87-2.99 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.44-2.60 (m, 3H), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.05-2.21 (m, 2H), 1.83-2.00 (m, 3H). MS (m/z): 443.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 23 y Ejemplo 24: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E23, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5- il)-4H-1,2,4-triazol (E24, Enantiómero 2)





3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E22, 55 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 22.8 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E23, Enantiómero 1) y 22.7 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E24 , Enantiómero 2).

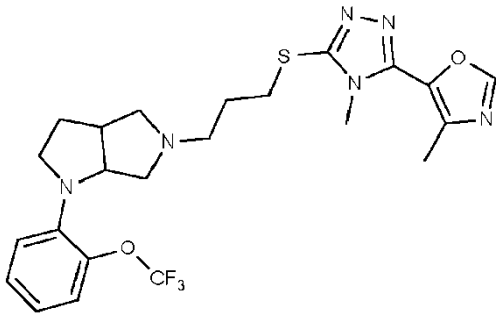
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 50/50% v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	700 µl
inyección	18 mg (cada inyección)

Ejemplo 23 Enantiómero 1: tiempo de retención 6.3 min, 100% ee MS (m/z): 443.3 $[MH]^+$.

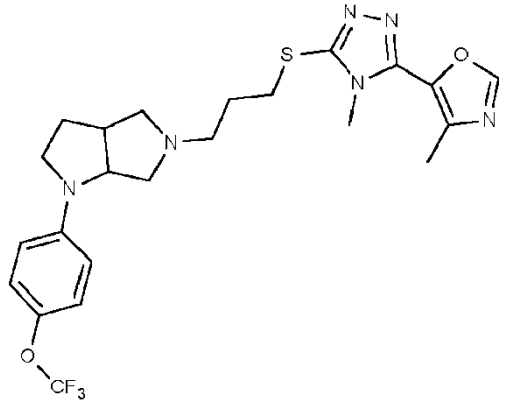
Ejemplo 24 Enantiómero 2: tiempo de retención 8.5 min, 100% ee MS (m/z): 443.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 25: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E25)



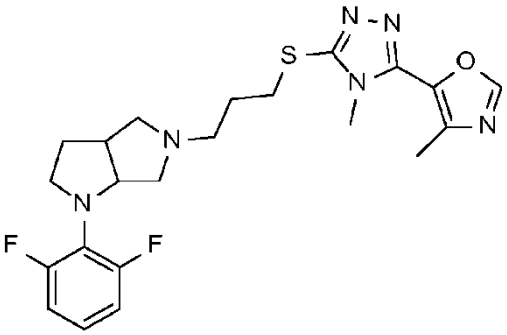
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 33 mg de rendimiento (E25, y = 51%) a partir de 1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p78, 35 mg, 0.128 mmol) y 3-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 39 mg, 0.14 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.28 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.11-3.33 (m, 4H), 2.96 (d, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 5H), 2.32 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 509.5$[MH]^+$.

Ejemplo 26: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E26)



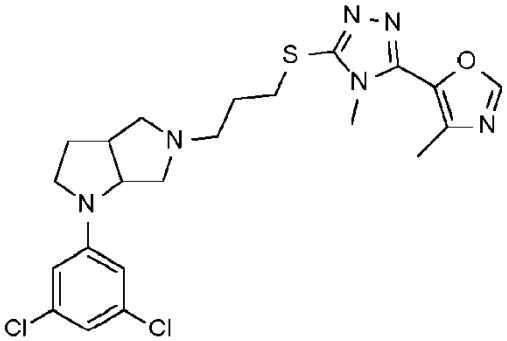
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 49 mg (E26, y = 65%) a partir de 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p79, 40 mg, 0.147 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 44 mg, 0.16 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.27 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.59-6.67 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.19-3.36 (m, 3H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 4H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 509.5[MH]$^+$.

Ejemplo 27: 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E27)



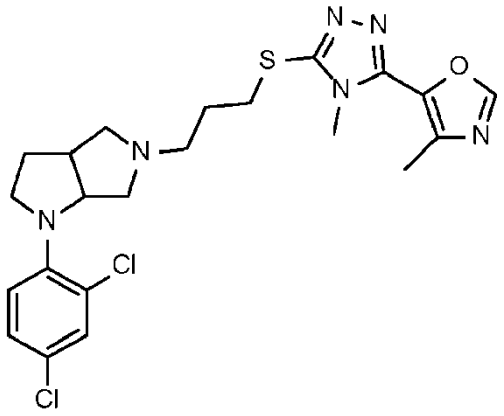
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 46 mg de rendimiento (E27, y = 73%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 30 mg, 0.134 mmol) y 3-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol (p3, 37 mg, 0.134 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.24-8.33 (m, 1H), 6.81-7.01 (m, 3H), 4.43-4.53 (m, 1H), 3.76-3.89 (m, 4H), 3.21-3.38 (m, 3H), 2.91 (br. s., 1H), 2.37-2.72 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.23-2.33 (m, 1H), 1.73-1.99 (m, 4H). MS (*m*/*z*): 461.4[MH]$^+$.

Ejemplo 28: 3-({3-[1-(3,5-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E28)



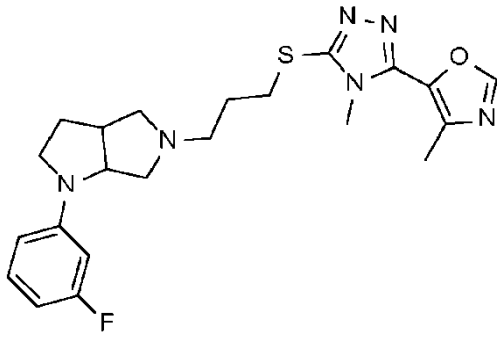
El compuesto del título se preparó por analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 27.5 mg (E28, y = 41%) a partir de 1-(3,5-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p81, 35 mg, 0.134 mmol) y 3-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol (p3, 37 mg, 0.134 mmol). RMN: ^{1}HRMN (Acetona-d_6) δ: 8.27 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.53 (d, 2H), 4.16-4.25 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.20-3.39 (m, 3H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 2H), 2.47-2.61 (m, 3H), 2.39-2.47 (m, 4H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 493.3[M]$^+$.

Ejemplo 29: 3-({3-[1-(2,4-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E29)



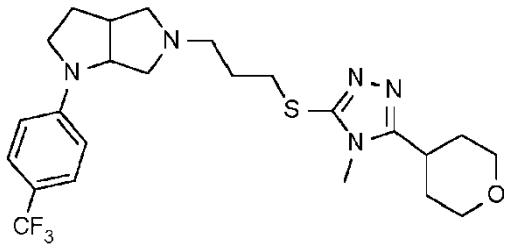
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 21 mg (E29, y = 31.7%) a partir de 1-(2,4-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p82, 30 mg, 0.134 mmol) y 3,3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4- triazol (p3, 37 mg, 0.134 mmol). RMN: ^{1}HRMN (Acetona-d_6) δ: 8.28 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.23 (d, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 493.3[M]$^+$.

Ejemplo 30: 3-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E30)



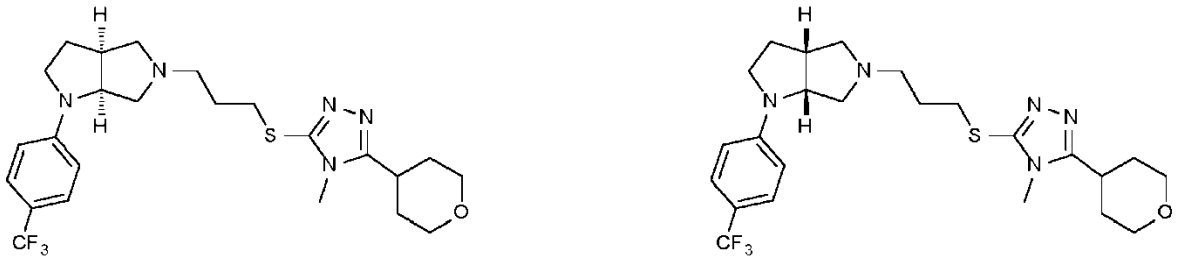
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 36 mg (E30, y = 48%) a partir de 1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p83, 35 mg, 0.17 mmol) y 3-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 51 mg, 0.19 mmol). RMN: ^{1}HRMN (Acetona-d_6) δ: 8.27 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.26-6.42 (m, 3H), 4.14 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.19-3.37 (m, 3H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 2H), 2.47-2.59 (m, 3H), 2.42 (s, 4H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 443.5[MH]$^+$.

Ejemplo 31: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propilo)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E31)



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 50 mg como espuma de color amarillo pálido (E31, y = 46%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol (preparado como en p73, 56 mg, 0.217 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4- triazol (p5, 60 mg, 0.217 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.48 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 4.25 (br. s., 1H), 3.99 (dt, 2H), 3.46-3.63 (m, 5H), 3.32-3.45 (m, 1H), 2.96-3.29 (m, 4H), 2.73 (br. s., 3H), 2.40-2.64 (m, 4H), 2.14-2.28 (m, 1H), 1.80-2.07 (m, 7H). MS (*m*/*z*): 496.3 [MH]$^+$.

Ejemplo 32 y Ejemplo 33: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E32, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2, 4 triazol (E33, Enantiómero 2):



4-metil-3-(oxan-4-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propilo)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E31, 50 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 19.3 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2, 4-triazol (E32, Enantiómero 1) y 18.6 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4 triazol (E33, Enantiómero 2).

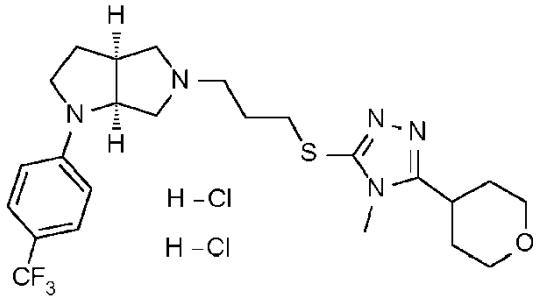
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 70/30% v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	750 µl
inyección	25 mg (cada inyección)

Ejemplo 32 Enantiómero 1: tiempo de retención 6.9 min, 100% ee MS (mlz): 496.3 $[MH]^+$.

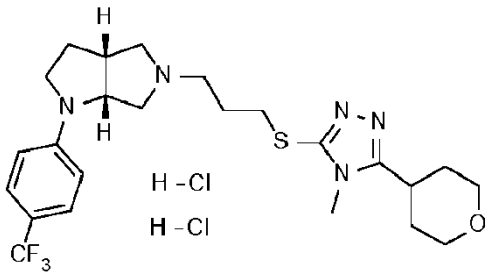
Ejemplo 33 Enantiómero 2: tiempo de retención 9.3 min, 100% ee MS (mlz): 496.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 34: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E34, Enantiómero 1)



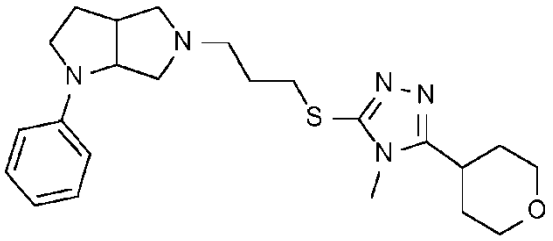
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5- (oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E34, Enantiómero 1, 19.3 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 21.2 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E34, Enantiómero 1). MS (m/z): 496.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 35: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4 triazol (E35, Enantiómero 2)



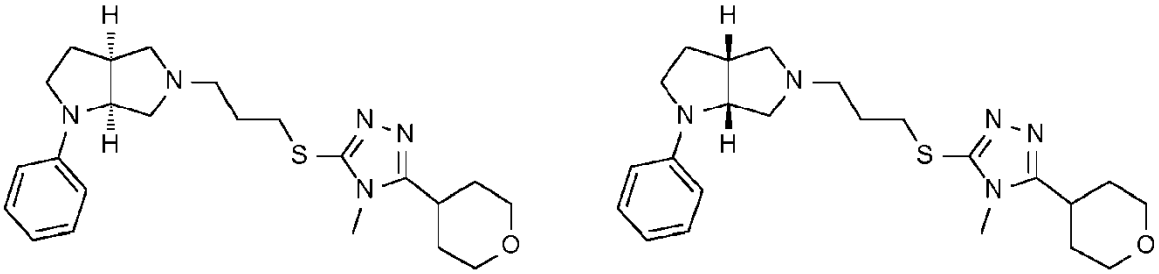
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5- (oxan-4-il)-4H-1,2,4 triazol (E33, Enantiómero 2, 18.6 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 21 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E35, Enantiómero 2). MS (m/z): 496.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 36: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-[(3-{1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1 2,4-triazol (E36)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 62 mg de rendimiento como un aceite incoloro (E36, y = 48%) a partir de 1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p75, 57 mg, 0.3 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (p5, 83 mg, 0.3 mmol). RMN: ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ: 7.21-7.29 (m, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.24-4.42 (m, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.48-3.66 (m, 7H), 3.11-3.43 (m, 5H), 2.70-3.11 (m, 5H), 2.01-2.29 (m, 6H), 1.81-1.97 (m, 2H). MS *(m/z):* 428.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 37 y Ejemplo 38: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E37, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E38, Enantiómero 2)



4-metil-3-(oxan-4-il)-5-[(3-{1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il} propil) sulfanil] -4H-1 , 2,4-triazol (E36, 60 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 20 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4- il)-4H-1,2,4-triazol (E37, Enantiómero 1) y 20 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E38, Enantiómero 2).

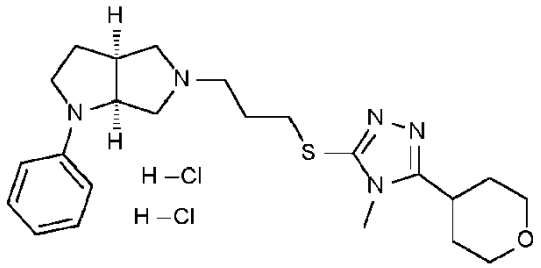
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 75/25% v/v
Rata de flujo (ml/min)	14 ml/min
Detección DAD	220 nm
Bucle	500 µl
Inyección	10 mg/inyección

Ejemplo 37 Enantiómero 1: tiempo de retención 8.8 min, 100% ee MS (m/z): 428.4 $[MH]^+$.

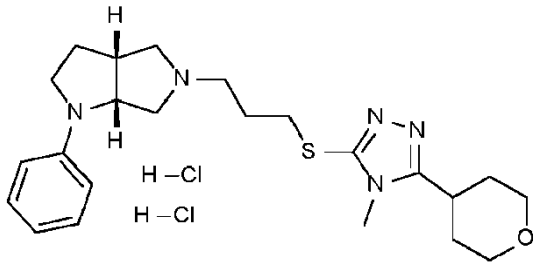
Ejemplo 38 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.6 min, 98,4% ee MS (m/z): 428.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 39: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5- (oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E39, Enantiómero 1)



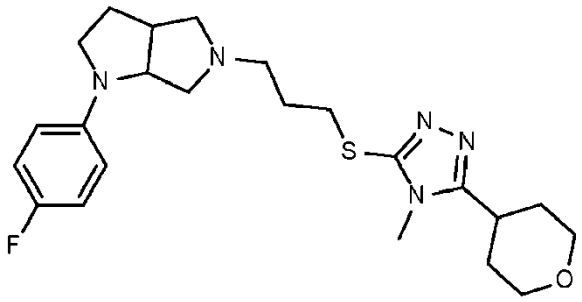
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E37, Enantiómero 1, 20 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 21 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E39, Enantiómero 1). MS (m/z): 428.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 40: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E40, Enantiómero 2)



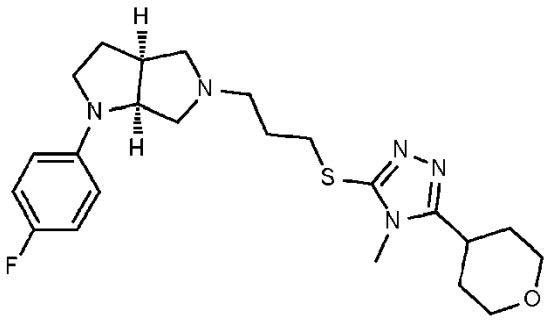
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E38, Enantiómero 2, 20 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 23 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E40, Enantiómero 2). MS (m/z): 428.4 $[MH]^+$.

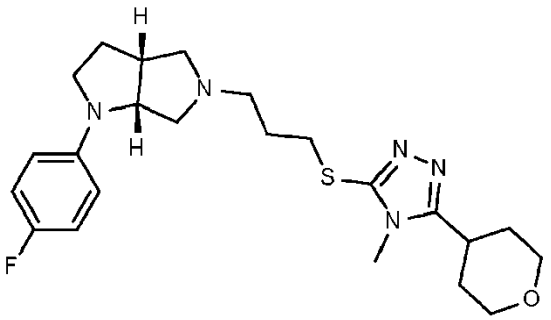
Ejemplo 41: 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E41)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 57 mg (E41, y = 53%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p77, 50 mg, 0.24 mmol) y 3-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (p5, 73 mg, 0.266 mmol). RMN: ^1H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 6.92-7.03 (m, 2H), 6.52-6.66 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 3.99 (dt, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (td, 2H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.03-3.27 (m, 4H), 2.88-2.99 (m, 1H), 2.70 (td, 2H), 2.37-2.57 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 7H). MS *(m/z):* 446.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 42 y Ejemplo 43: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E42, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E43, Enantiómero 2)





3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E41, 57 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 22 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E42, Enantiómero 1) y 21.7 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanilo) -4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E43, Enantiómero 2).

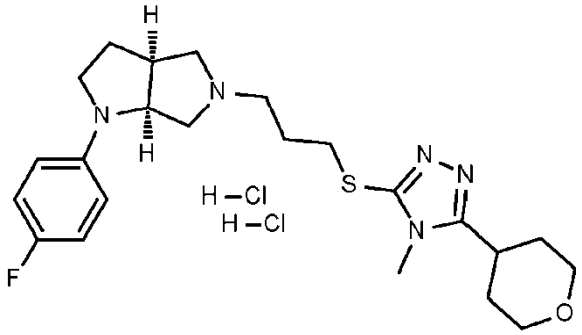
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2.0 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1 + 0.1% ipa) 50/50% v/v
Rata de flujo (ml/min)	19 ml/min
Detección DAD	220 nm
Bucle	2000 µl
Inyección	28.5 mg/inyección

Ejemplo 42 Enantiómero 1: tiempo de retención 8.5 min, 100% ee MS (m/z): 446.5 $[MH]^+$.

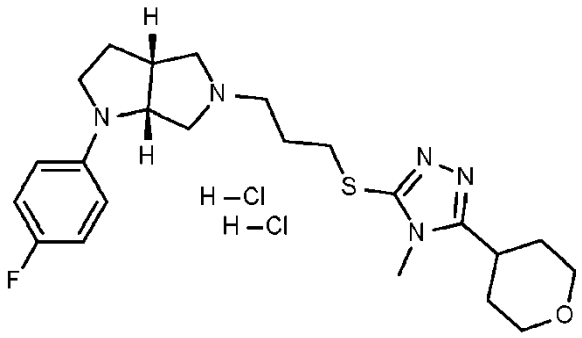
Ejemplo 43 Enantiómero 2: tiempo de retención 12.3 min, 100% ee MS (m/z): 446.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 44: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E44, Enantiómero 1)



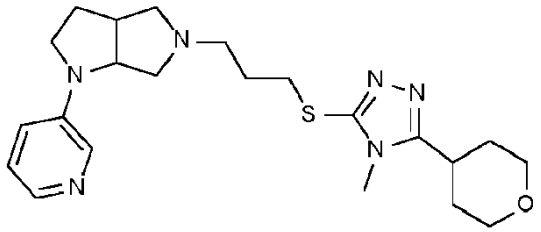
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4- se disolvió metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E42, Enantiómero 1.22 mg) se disolvió con Et_2O y se trató con 2.2 eq de HCl 1 M en Et_2O para proporcionar 22.2 mg de compuesto del título como un sólido blanco (E44, Enantiómero 1). MS (m/z): 446.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 45: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E45, Enantiómero 2)



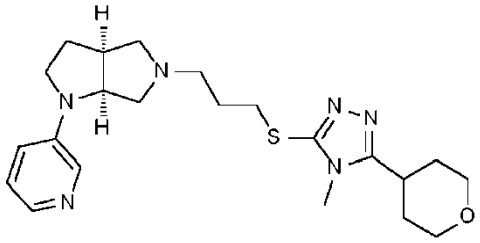
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E43, Enantiómero 2, 21.7 mg) se disolvió con Et_2O y se trató con 2.2 eq de HCl 1 M en Et_2O para proporcionar 23 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E45, Enantiómero 2). MS (m/z): 446.5 $[MH]^+$.

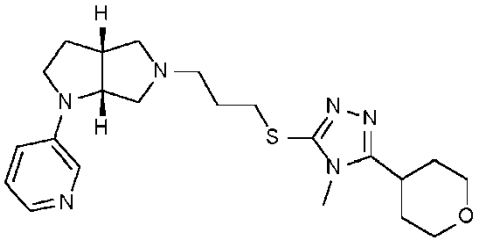
Ejemplo 46: 3-[5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E46)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 40 mg como un aceite incoloro (E46, y = 33%) a partir de 3-{octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-ilo}piridina (p84, 54 mg, 0.28 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (p5, 82 mg, 0.3 mmol.) RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 7.97 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.42-3.53 (m, 3H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.02-3.23 (m, 3H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 3H), 2.41 (dd, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.78-1.99 (m, 7H). MS (*m/z*): 429.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 47 y Ejemplo 48: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E47, Enantiómero 1) y 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{ [4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E48, Enantiómero 2)





3-[5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E46, 38 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 13.3 mg de 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E47, Enantiómero 1) y 13.6 mg de 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E48, Enantiómero 2).

Cromatografía preparativa:

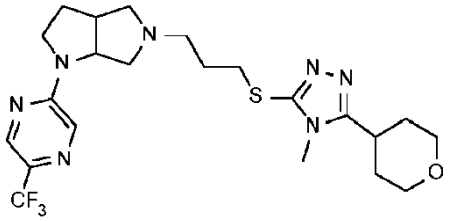
Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1 + 0.1% ipa) 20/80 v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	1500 µl

Inyección	19 mg (cada inyección)

Ejemplo 47 Enantiómero 1: tiempo de retención 9.3 min, 100% ee MS (m/z): 429.4 $[MH]^+$.

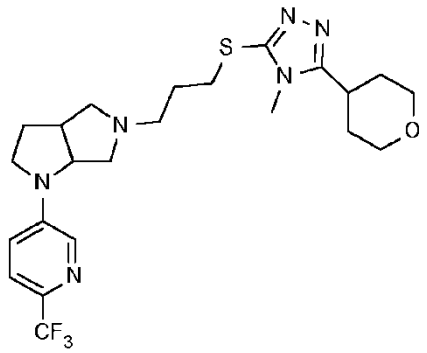
Ejemplo 48 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.3 min, 97.4% ee MS (m/z): 429.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 49: 2-[5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]-5-(trifluorometil)pirazina (E49)



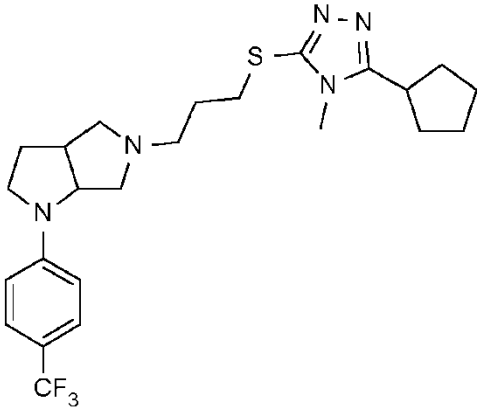
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 56 mg de rendimiento como un aceite incoloro (E49, y = 40%) a partir de 2-{octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-ilo}-5-(trifluorometil)pirazina (p105, 72 mg, 0.278 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (p5, 82 mg, 0.3 mmol.) RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ*: 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.81 (br. s., 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 5H), 2.99-3.29 (m, 4H), 2.86 (d, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.45-2.66 (m, 4H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 5H). MS *(m/z):* 498.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 50: 5-[5-(3-{[4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]-2-(trifluorometil)piridina (E50)



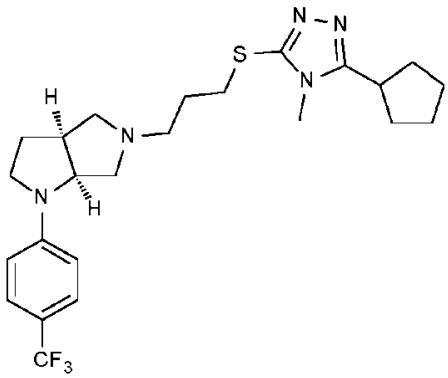
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 32 mg como un aceite incoloro (E50, y = 21%) a partir de 5-{octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-ilo}-2-(trifluorometil)piridina (p85, 78 mg, 0.3 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (p5, 100 mg, 0.36 mmol.) RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ*: 8.07 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.42-3.63 (m, 7H), 2.97-3.28 (m, 4H), 2.71-2.80 (m, 2H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.16-2.28 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 6H). MS *(m/z):* 497.5 $[MH]^+$.

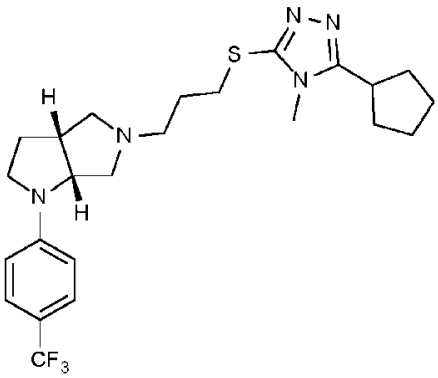
Ejemplo 51: 3-ciclopentil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E51)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 25 mg como un aceite amarillo (E51, y = 26%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (p7, 50 mg, 0.195 mmol). RMN: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) *δ:* 7.46 (d, 2H), 6.52-6.62 (m, 2H), 4.18-4.45 (m, 1H), 3.53-3.71 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 3H), 2.54-2.98 (m, 5H), 1.93-2.30 (m, 9H), 1.87 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 2H). MS (m/z*):* 448.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 52 y Ejemplo 53: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E52, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E53, Enantiómero 2)





3-ciclopentil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E51, 26 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 9 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E52, enantiómero 1) y 10 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E53, Enantiómero 2).

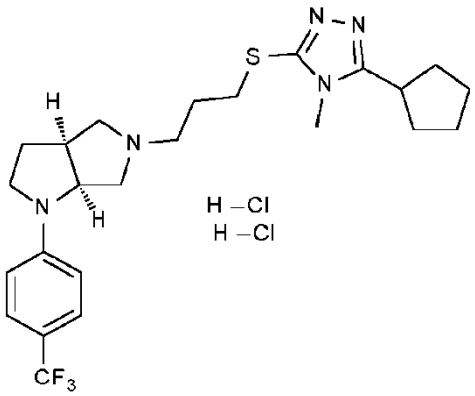
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1 + 0.1% ipa) 50/50 v/v
Rata de flujo (mL/min)	20
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	13 mg (cada inyección)

Ejemplo 52 Enantiómero 1: tiempo de retención 5.5 min, 100% ee MS (m/z): 448.4 $[MH]^+$.

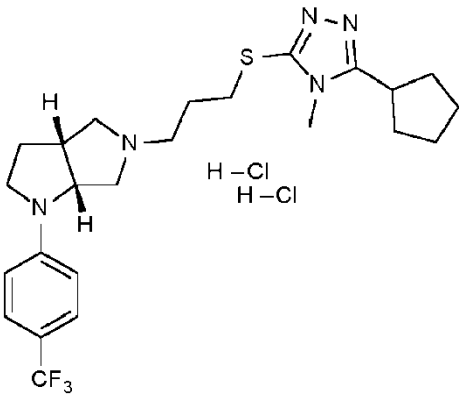
Ejemplo 53 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.4 min, 100% ee MS (m/z): 448.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 54: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E54, Enantiómero 1)



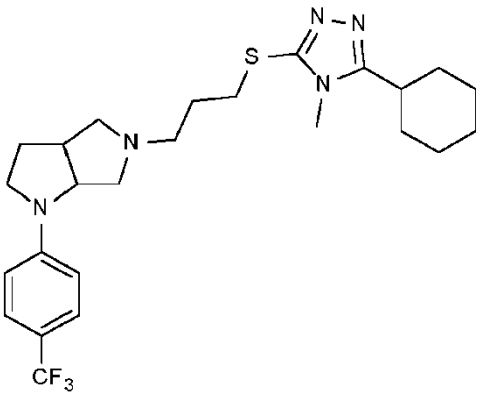
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]-pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E52, Enantiómero 1, 9 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E54, Enantiómero 1).MS (m/z): 448.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 55: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)- 5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E55, Enantiómero 2)



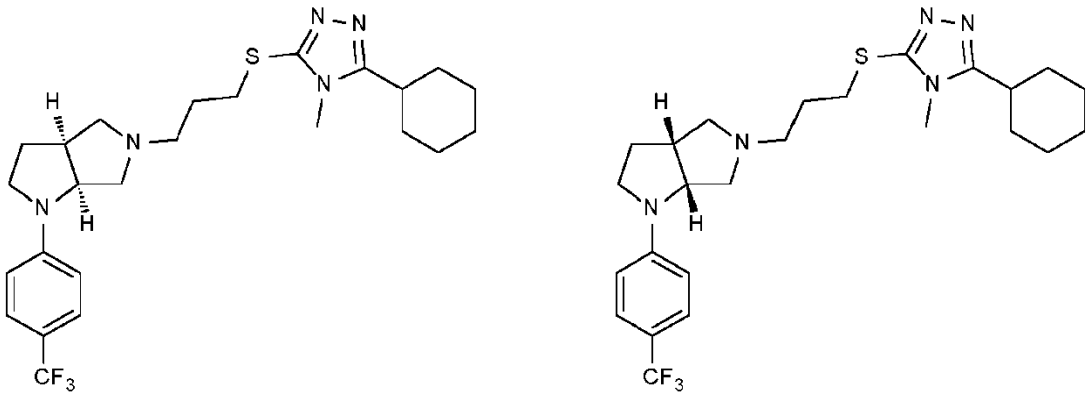
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E53, Enantiómero 2, 10 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E55, Enantiómero 2). MS (m/z): 448.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 56: 3-ciclohexil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E56)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 52 mg como un aceite amarillo pálido (E56, y = 54%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (p9, 54 mg, 0.195 mmol). RMN: ^1H RMN *($CDCl_3$) δ*: 7.45 (d, 2H), 6.56 (d, 2H), 4.13-4.33 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.96-3.10 (m, 1H), 2.54-2.85 (m, 6H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.85-2.07 (m, 6H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.36 (d, 4H). MS *(m/z):* 494.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 57 y Ejemplo 58: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E57, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E58, Enantiómero 2)



3-ciclohexil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E56, 50 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 18 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E57, Enantiómero 1) y 8 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E58, Enantiómero 2).

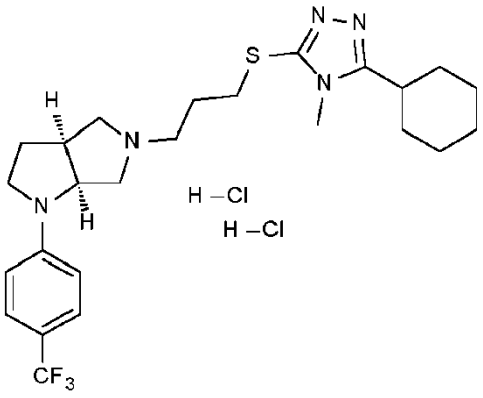
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1 + 0.1% ipa) 50/50 v/v
Rata de flujo (ml/min)	20
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	50 mg (cada inyección)

Ejemplo 57 Enantiómero 1: tiempo de retención 5.5 min, 100% ee MS (m/z): 494.2 $[MH]^+$.

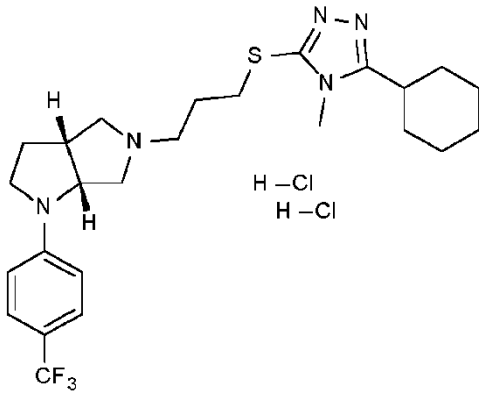
Ejemplo 58 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.7 min, 91.2% ee MS (m/z): 494.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 59: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E59, Enantiómero 1)



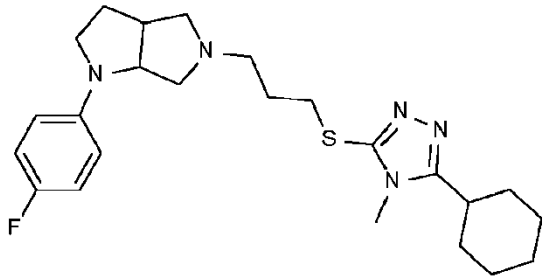
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E57, Enantiómero 1,18 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 18.3 mg del compuesto del título (E59, Enantiómero 1). MS (m/z): 494.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 60: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E60, Enantiómero 2)



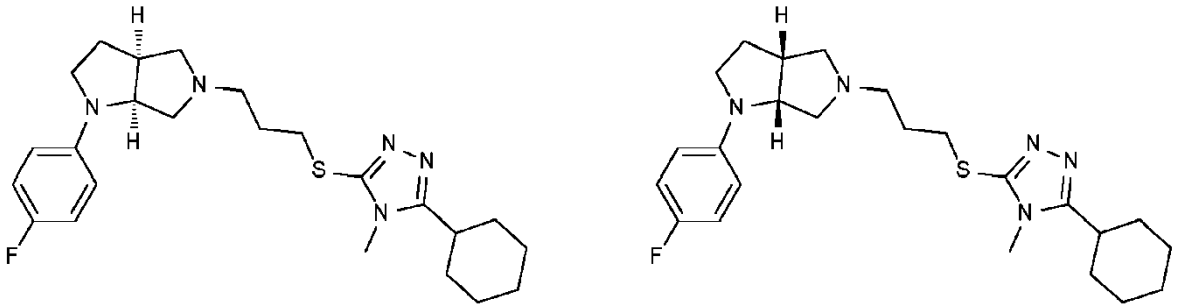
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E58, Enantiómero 2, 8 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 8.1 mg del compuesto del título (E60, Enantiómero 2). MS (m/z): 494.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 61: 3-ciclohexil-5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E61)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 43.5 mg de rendimiento (E61, y = 41%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p77, 50 mg, 0.24 mmol) y 3 -[(3-cloropropil)sulfanil] -5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (p9, 73 mg, 0.266 mmol). RMN: ^1H RMN (Acetona-d_6) δ: 6.96 (t, 2H), 6.58 (dd, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.63-2.81 (m, 3H), 2.49 (br. s., 4H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 7H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 3H). MS *(m/z):* 444.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 62 y Ejemplo 63: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E62, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E63, Enantiómero 2)



3-ciclohexil-5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E61, 41 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 14.5 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E62, Enantiómero 1) y 16.5 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E63, Enantiómero 2).

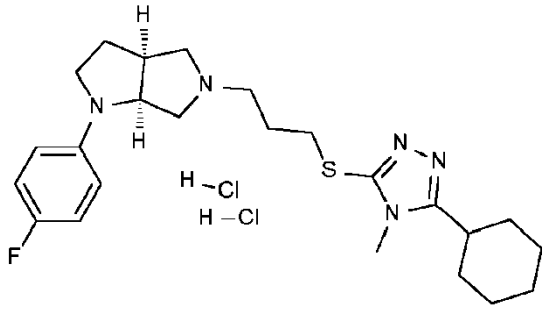
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2.0 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1 + 0.1% ipa) 50/50 % v/v
Rata de flujo (ml/min)	18 ml/min
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
Inyección	20.5 mg/inyección

Ejemplo 62 Enantiómero 1: tiempo de retención 7.1 min, 100% ee MS (m/z): 444.1 $[MH]^+$.

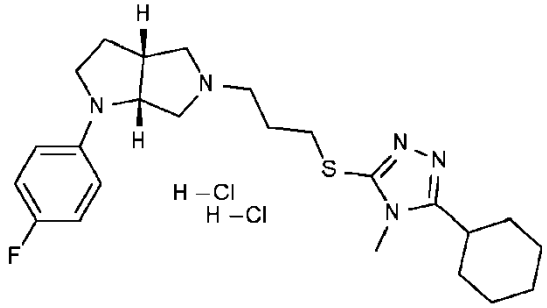
Ejemplo 63 Enantiómero 2: tiempo de retención 9.8 min, 100% ee MS (m/z): 444.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 64: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexilo-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E64, Enantiómero 1)



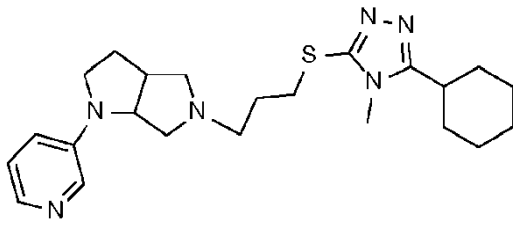
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E62, Enantiómero 1, 14.5 mg) se disolvió con Et_2O y se trató con 2.2 eq de HCl 1 M en Et_2O para proporcionar 16.7 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E64, Enantiómero 1). MS (m/z): 444.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 65: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexilo-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E65, Enantiómero 2)



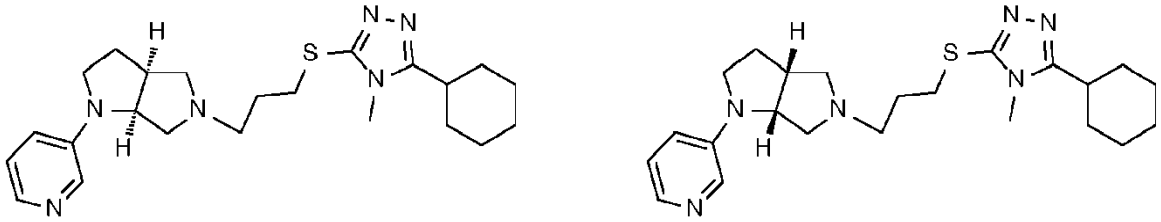
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E63, Enantiómero 2, 16.5 mg) se disolvió con Et_2O y se trató con 2.2 eq de HCl 1 M en Et_2O para proporcionar 18.6 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E65, Enantiómero 2). MS (m/z): 444.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 66: 3-(5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il)piridina (E66)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 60 mg (E66, y = 54%) a partir de 3-{octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il}piridina (p84, 50 mg, 0.26 mmol) y 3-[(3-cloropropil) sulfanil]-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol (p9, 79 mg, 0.29 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ:7.99 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.07-3.24 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 3H), 2.47-2.57 (m, 3H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 1.80-2.02 (m, 7H), 1.74 (d, 1H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.27-1.51 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 427.4[MH]$^+$.

Ejemplo 67 y Ejemplo 68: 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E67, Enantiómero 1) y 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E68, Enantiómero 2)



3-(5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il)piridina (E66, 57 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 14.7 mg de 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E67, Enantiómero 1) y 19 mg de 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E68, Enantiómero 2).

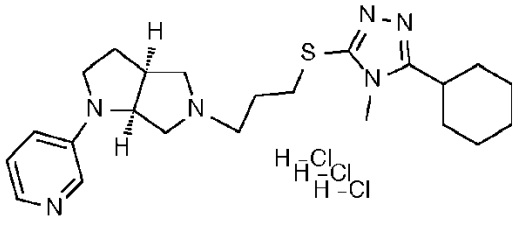
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(Etanol + 0.1% ipa) 17%
Rata de flujo (ml/min)	46
Presión (bar)	120
Temperatura (°C)	38
Detección UV	220 nm
Bucle	500 µl
inyección	18.3 mg (cada inyección)

Ejemplo 67 Enantiómero 1: tiempo de retención 11 min, 100% ee MS (m/z): 427.4 [MH]$^+$.

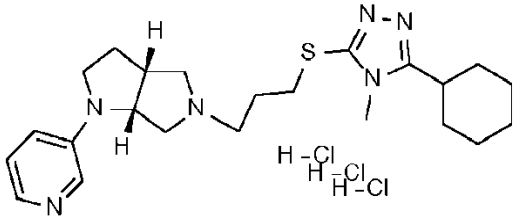
Ejemplo 68 Enantiómero 2: tiempo de retención 18.1 min, 100% ee MS (m/z): 427.4 [MH]$^+$.

Ejemplo 69: Trihidrocloruro de 3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}octahidropirrolo-[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E69, enantiómero 1)



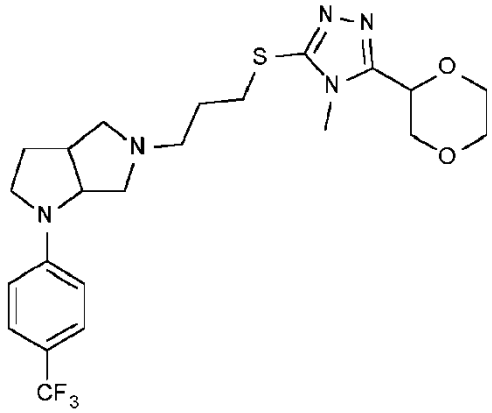
3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E67, Enantiómero 1, 14,7 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq. de HCl 2 N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 15 mg del compuesto del título (E69, Enantiómero 1). MS (mlz): 427.4 [MH]$^+$.

Ejemplo 70: trihidrocloruro de 3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E70, Enantiómero 2)



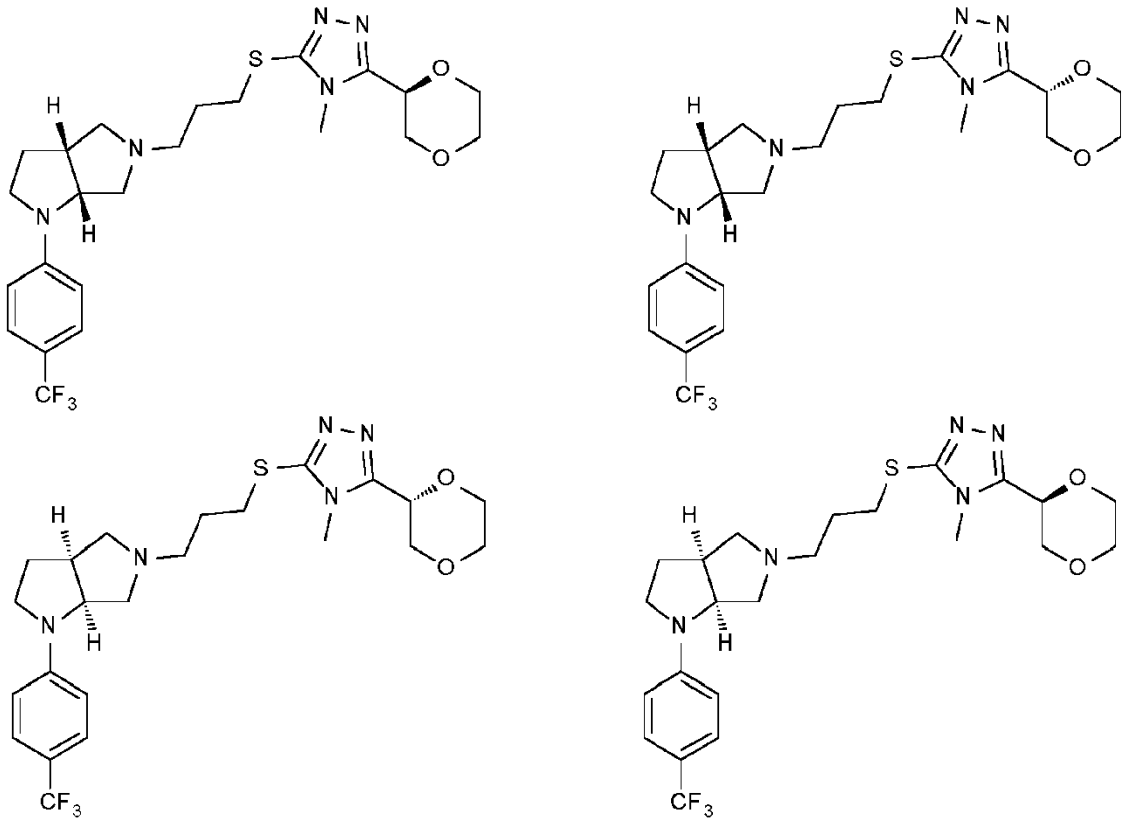
3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-5-{3-[(5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]propil}-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]piridina (E68, Enantiómero 2, 19 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq. de HCl 2 N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 21 mg del compuesto del título (E70, Enantiómero 2). MS (m/z): 427.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 71: 3-(1,4-dioxan-2-il)-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol mezcla diasteroisomérica (E71)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 40 mg como un aceite amarillo pálido (E71, y = 41%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-5-(1,4-dioxan-2-il)-4-metil-4H-1, 2,4-triazol (p11, 142 mg, 0.394 mmol). RMN: ^{1}H RMN (C*DCl*$_3$) *δ*: 7.44 (d, 2H), 6.52-6.62 (m, 2H), 4.69-4.80 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.16-3.40 (m, 3H), 2.91-3.03 (m, 1H), 2.49-2.78 (m, 6H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 3H). MS *(m/z):* 498.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 72, Ejemplo 73, Ejemplo 74 y Ejemplo 75: 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol: Isómero 1 (E72), Isómero 2 (E73), Isómero 3 (E74) e Isómero 4 (E75)



3-(1,4-dioxan-2-il)-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol mezcla diasteroisomérica (E71, 38 mg) se separó en los isómeros individuales por HPLC quiral preparativa.

Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 um
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1 + 0.1% ipa) 50/50 v/v
Rata de flujo (ml/min)	18
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	19 mg (cada inyección)

obteniéndose:

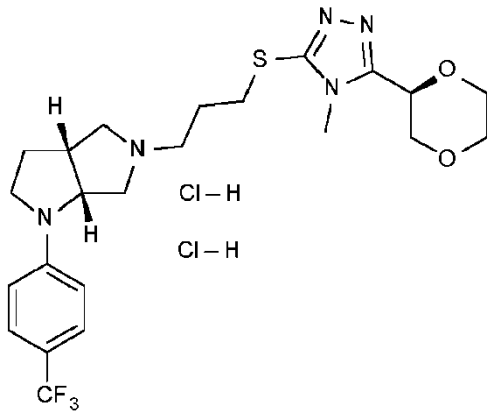
Isómero 1 (E72, 7.2 mg): tiempo de retención 8.2 min, 100% ee MS (m/z): 498.1 $[MH]^+$.

Isómero 2 (E73, 6.8 mg): tiempo de retención 10.1 min, 100% ee MS (m/z): 498.1 $[MH]^+$.

Isómero 3 (E74, 5.6 mg): tiempo de retención 18.8 min, 100% ee MS (m/z): 498.1 $[MH]^+$.

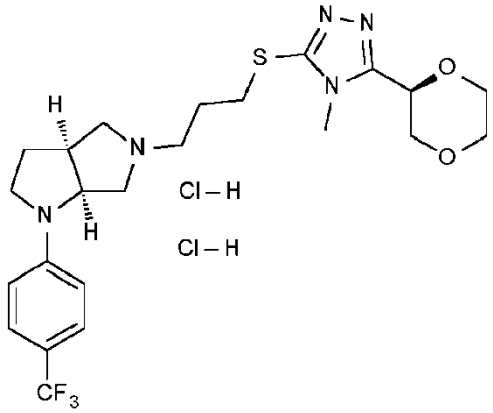
Isómero 4 (E75, 4.6 mg): tiempo de retención 24.7 min, 100% ee MS (m/z): 498.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 76: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E76, Isómero 1)



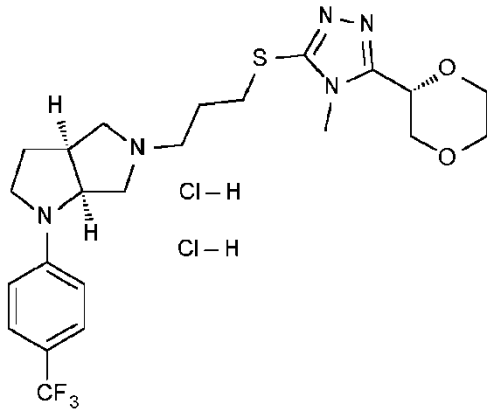
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E72, Isómero 1, 7.2 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 7.4 mg del compuesto del título (E76, Isómero 1). MS (m/z): 498.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 77: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E77, Isómero 2)



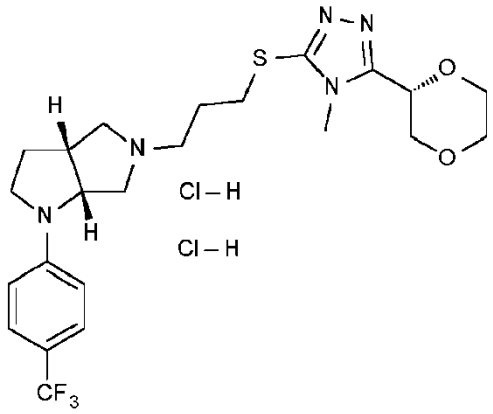
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]-pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E73, Isómero 2, 6.8 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 1 N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 6.9 mg del compuesto del título (E77, Isómero 2). MS (m/z): 498.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 78: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E78, Isómero 3)



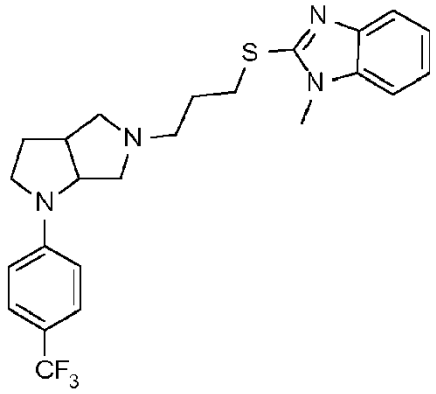
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]-pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E74, Isómero 3, 5.6 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 5.6 mg del compuesto del título (E78, Isómero 3). MS (m/z): 498.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 79: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E79, Isómero 4)



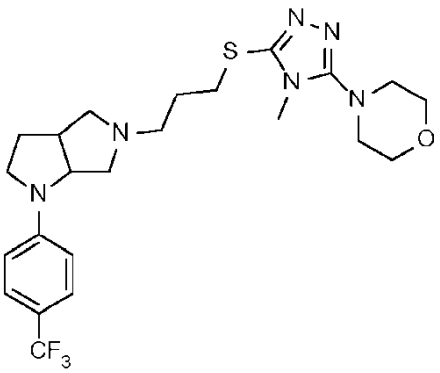
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-[(2R o 2S)-1,4-dioxan-2-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (E75, Isómero 4, 4.6 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2 . eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 4.6 mg del compuesto del título (E79, Isómero 4). MS (m/z): 498.1 $[MH]^+$.

Ejemplo 80: 1-metil-2-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-1H-1,3-benzodiazol (E80)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 33 mg de rendimiento (E80, y = 37%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 2-[(3-cloropropil)sulfanil]-1-metil-1H-1,3-benzodiazol (p12, 51 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (*CDCl$_3$*) *δ*: 7.57-7.67 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 3H), 6.55 (d, 2H), 4.32 (br. s., 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 3H), 3.15 (br. s., 2H), 2.80 (br. s., 4H), 1.97-2.28 (m, 5H). MS (*m*/*z*): 461.5 $[MH]^+$.

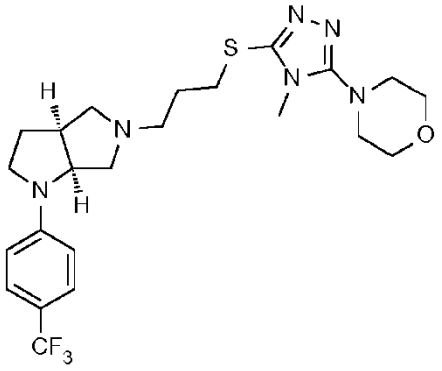
Ejemplo 81: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} morfolina (E81)

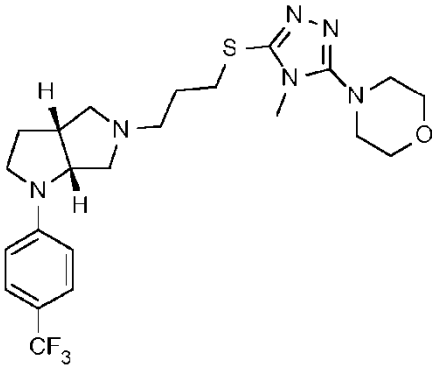


El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 24 mg (E81, y = 25%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195

mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}morfolina (p13, 58 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.44-7.50 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 4H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.04-3.23 (m, 6H), 3.01 (d, 1H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.38-2.62 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 2H). MS (*m*/*z*): 497.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 82 y Ejemplo 83: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina (E82, Enantiómero 1) y 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina (E83, Enantiómero 2)





4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} morfolina (E81, 22 mg) se separó en los enantiómeros individuales mediante HPLC quiral preparativa, obteniendo 8 mg de 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina (E82, Enantiómero 1) y 9 mg de 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina (E83, Enantiómero 2).

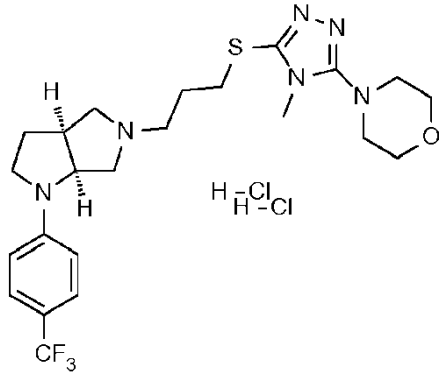
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(Etanol + 0.1% ipa) 13% v/v
Rata de flujo (ml/min)	46
Presión (bar)	120
Temperatura(°C)	38
Detección UV	220 nm
Bucle	750 µl
inyección	11 mg (cada inyección)

Ejemplo 82 Enantiómero 1: tiempo de retención 5.9 min, 100% ee MS (m/z): 497.5 $[MH]^+$.

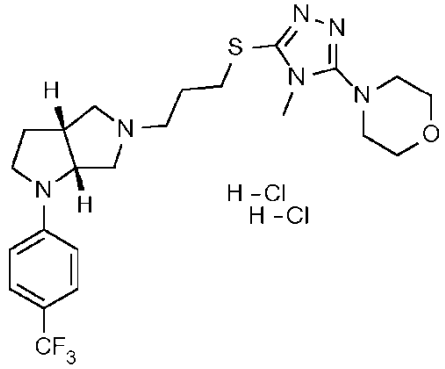
Ejemplo 83 Enantiómero 2: tiempo de retención 7.6 min, 97.6% ee MS (m/z): 497.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 84: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina diclorhidrato (E84, Enantiómero 1)



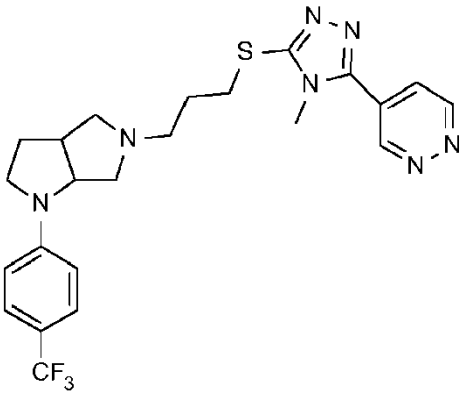
4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina (E82, Enantiómero 1) (E, Enantiómero 1, 8 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 7 mg del compuesto del título (E84, Enantiómero 1). MS (m/z): 497.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 85: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina diclorhidrato (E85, Enantiómero 2)



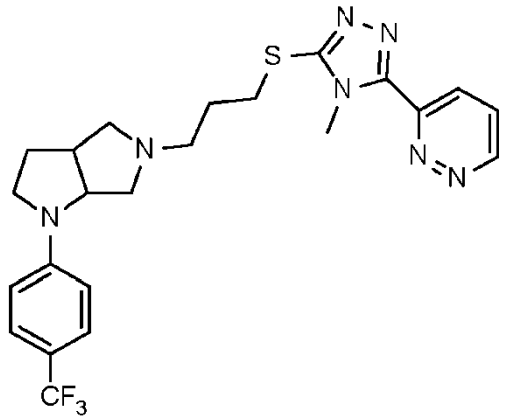
4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]morfolina (E83, Enantiómero 2, 9 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 7 mg del compuesto del título (E85, Enantiómero 2). MS (m/z): 497.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 86: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridazina (E86)



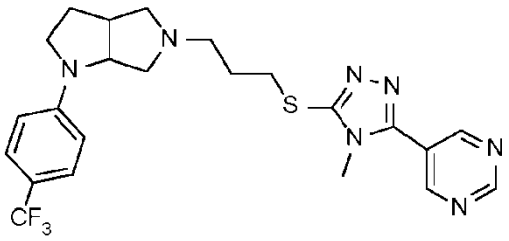
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo con 46 mg de rendimiento (E86, y = 48%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridazina (p15, 57 mg , 0.21 mmol). RMN: ^1H RMN (Acetona-d_6) δ: 9.63 (d, 1H), 9.34-9.44 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.24-3.44 (m, 4H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 3H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 2H), 1.89-2.04 (m, 3H). MS *(m/z):* 490.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 87: 3-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridazina (E87)



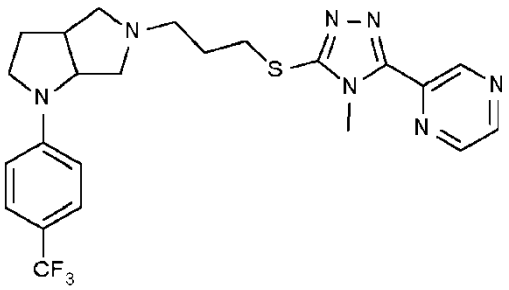
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 52 mg (E87, y = 54%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridazina (p17, 57 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 9.29 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.25-3.45 (m, 4H), 2.94-3.05 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H). MS *(m/z):* 490.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 88: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirimidina (E88)



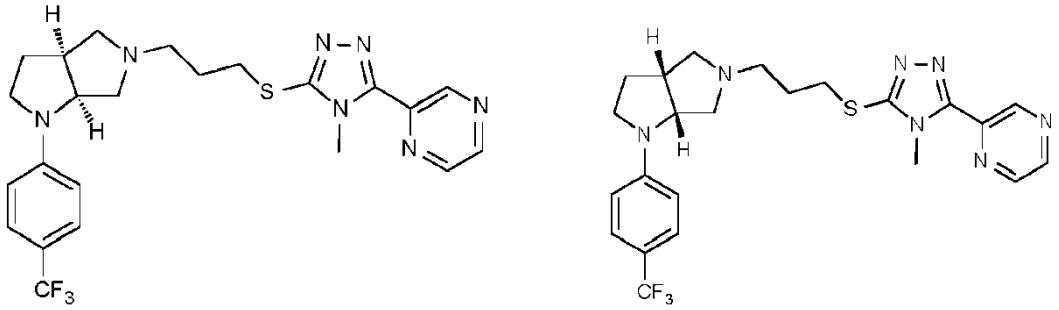
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 20 mg como espuma adhesiva amarilla (E88, y = 21%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 34 mg, 0.134 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirimidina (p19, 40 mg, 0.148 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 9.26-9.33 (m, 1H), 9.15 (s, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H), 6.65-6.76 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.22-3.44 (m, 4H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.74-2.76 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 3H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 3H). MS *(m/z):* 490.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 89: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina (E89)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 63 mg como una goma amarilla (E89, y = 65%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.2 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 59 mg, 0.22 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 9.37 (d, 1H), 8.66-8.77 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 4.20-4.31 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.36 (d, 2H), 3.24-3.33 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.49-2.63 (m, 4H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 3H). MS (*m/z*): 490.4$[MH]^+$.

Ejemplo 90 y Ejemplo 91: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E90, Enantiómero 1) y 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E91, Enantiómero 2)



2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina (E89, 60 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 18 mg de 2-[5 -({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E90, Enantiómero 1) y 24 mg de 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E91, Enantiómero 2).

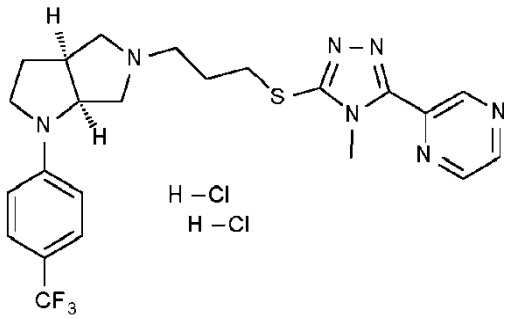
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(Etanol + 0.1 % ipa) 15% v/v
Rata de flujo (mL/min)	46
Presión (bar)	120
Temperatura(°C)	38
Detección UV	220 nm
Bucle	500 µl
inyección	14.5 mg (cada inyección)

Ejemplo 90 Enantiómero 1: tiempo de retención 7.6 min, 100% ee MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

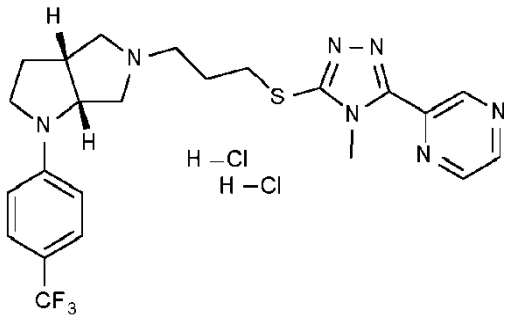
Ejemplo 91 Enantiómero 2: tiempo de retención 10.0 min, 100% ee MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 92: Diclorhidrato de 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E92, Enantiómero 1)



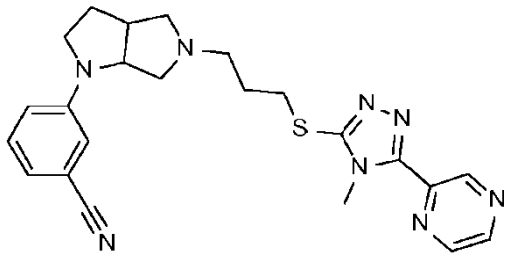
2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E90, Enantiómero 1, 17 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 16.5 mg del compuesto del título (E92, Enantiómero 1). MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 93: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS, 6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E93, Enantiómero 2)



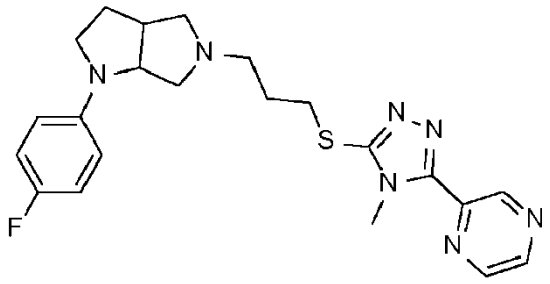
2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E91, Enantiómero 2, 22 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 24 mg del compuesto del título (E93, Enantiómero 2). MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 94: 3-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo (E94)



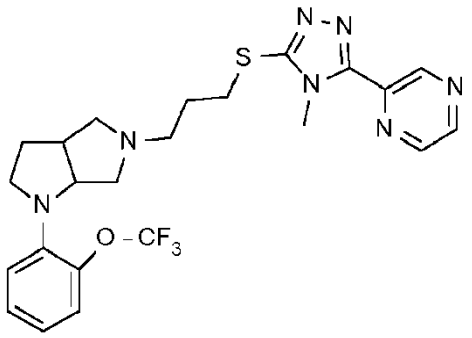
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 46 mg de rendimiento como espuma blanca (E94, y = 43%) a partir de 3-{octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il}benzonitrilo (p74, 51 mg, 0.24 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 71 mg, 0,26 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.38 (d, 1H), 8.68-8.76 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.86-6.99 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.24-3.43 (m, 3H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 3H). MS *(m/z):* 447.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 95: 2-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2, 4-triazol-3-il]pirazina (E95)



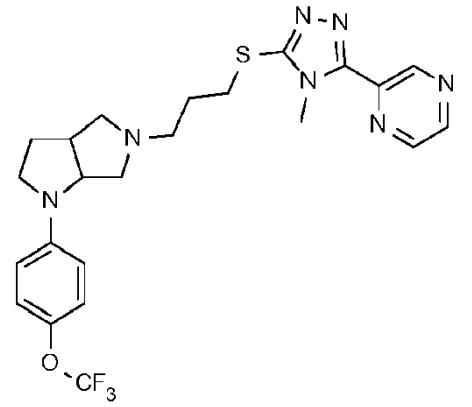
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 63 mg (E95, y = 60%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p77, 50 mg, 0.24 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 72 mg, 0.266 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.38 (d, 1H), 8.67-8.77 (m, 2H), 6.91-7.00 (m, 2H), 6.54-6.62 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.16-3.48 (m, 4H), 2.95 (br. s., 1H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.39-2.63 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H),1.92-2.00 (m, 2H). MS (*m*/*z*): 440.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 96: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina (E96)



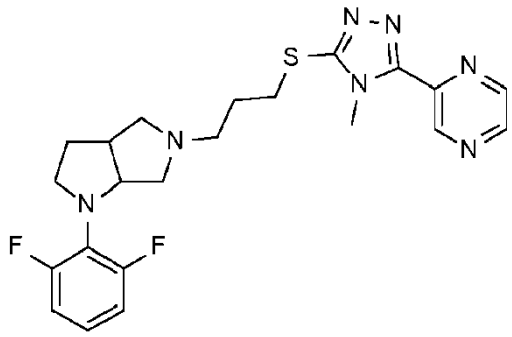
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 19 mg (E96, y = 29%) a partir de 1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p78, 35 mg, 0.128 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 38 mg, 0.14 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.38 (d, 1H), 8.67-8.78 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.78-6.88 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.17-3.35 (m, 3H), 2.97 (d, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H),1.80-1.95 (m, 3H). MS (m/z): 506.4[MH]$^+$.

Ejemplo 97: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1 2,4-triazol-3-il} pirazina (E97)



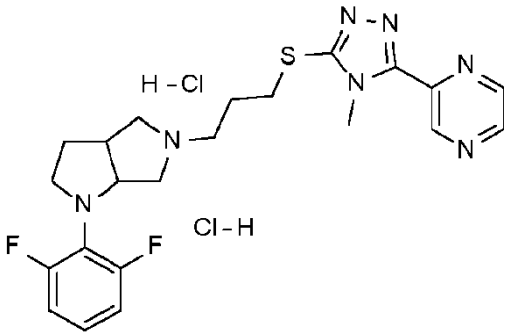
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 43 mg de rendimiento (E97, y = 58%) a partir de 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p79, 40 mg, 0.147 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 44 mg, 0.16 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.34-9.41 (m, 1H), 8.66-8.76 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 6.58-6.66 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.21-3.53 (m, 4H), 2.91-3.03 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 3H). MS (*m*/*z*)*:* 506.5[MH]$^+$.

Ejemplo 98: 2-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E98)



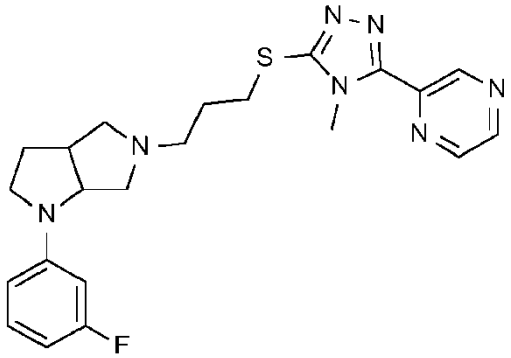
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 19.7 mg (E98, y = 39%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 25 mg, 0.11 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 30 mg, 0.11 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.39 (d, 1H), 8.70-8.78 (m, 2H), 6.83-6.97 (m, 3H), 4.50 (br. s., 1H), 4.02 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.25-3.43 (m, 3H), 2.93 (br. s., 1H), 2.39-2.72 (m, 5H), 2.24-2.39 (m, 1H), 1.76-2.03 (m, 4H). MS (*m*/*z*)*:* 458.5[MH]$^+$.

Ejemplo 99: Diclorhidrato de 2-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E99)



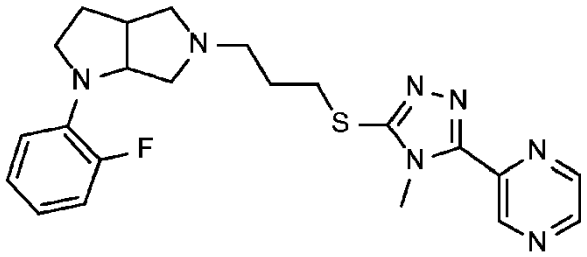
2-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E98, 19,7 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 2N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 13 mg del compuesto del título (E99). MS (m/z): 458.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 100: 2-[5-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2, 4-triazol-3-il]pirazina (E100)

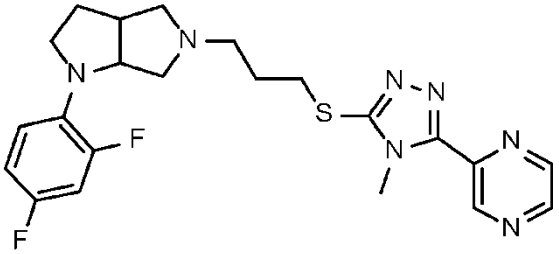


El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 48 mg de rendimiento (E100, y = 64%) a partir de 1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p83, 35 mg, 0,17 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 50 mg, 0.19 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.37 (d, 1H), 8.66-8.77 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.24-6.43 (m, 3H), 4.10-4.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.22-3.50 (m, 4H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 3H), 2.47-2.63 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.87-2.01 (br. s., 3H). MS (*m*/*z*): 440.5$[MH]^+$.

Ejemplo 101: 2-[5-({3-[1-(2-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E101)

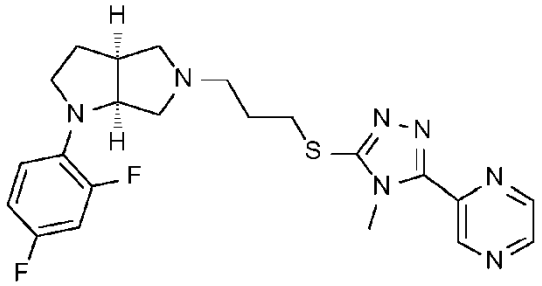


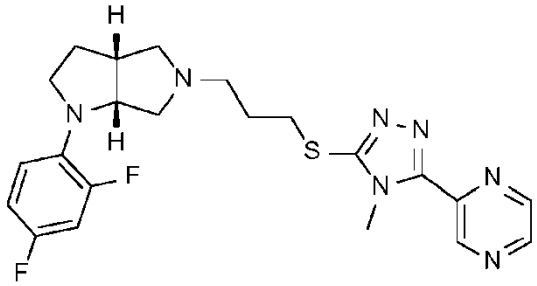
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 72 mg de rendimiento como un aceite amarillo (E101, y = 46%) a partir de 1-(2-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p86, 74 mg, 0.358 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 106 mg, 0.39 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.37 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 6.94-7.09 (m, 2H), 6.65-6.87 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.17-3.36 (m, 4H), 2.86-3.00 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.40-2.54 (m, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 440.6 $[MH]^+$. Ejemplo 102: 2-[5-({3-[1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E102)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 62 mg de rendimiento como un aceite amarillo (E102, y = 61%) a partir de 1-(2,4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p87, 50 mg, 0.22 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 66 mg , 0.245 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.38 (d, 1H), 8.72 (m, 2H), 6.89-6.98 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 4.31-4.51 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.13-3.54 (m, 5H), 2.87-3.01 (m, 1H), 2.57-2.72 (m, 2H), 2.40-2.54 (m, 3H), 2.24-2.34 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 458.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 103 y Ejemplo 104: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E103, Enantiómero 1) y 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E104, Enantiómero 2)





2-[5-({3-[1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E102, 60 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 22.9 mg de 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E103, Enantiómero 1) y 21.9 mg de 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E104, Enantiómero 2).

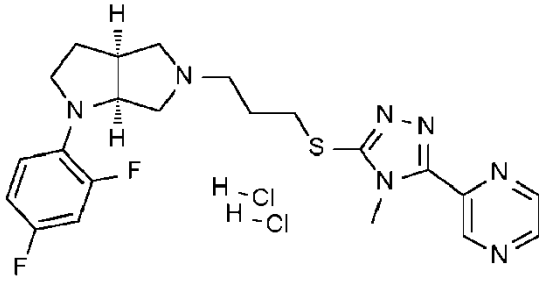
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak As-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase Móvil	n-Hexano/(2-Propanol + 0.1% ipa) 70/30% v/v
Rata de flujo (ml/min)	18
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	20 mg (cada inyección)

Ejemplo 103 Enantiómero 1: tiempo de retención 11.4 min, 100% ee MS (m z): 458.5 $[MH]^+$.

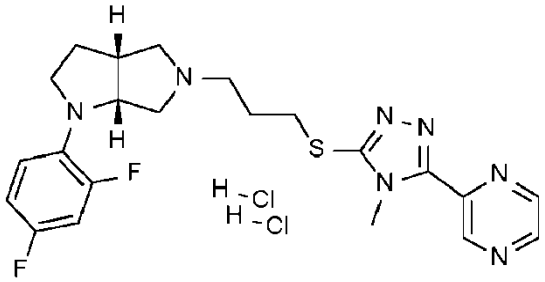
Ejemplo 104 Enantiómero 2: tiempo de retención 15.2 min, 100% ee MS (m/z): 458.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 105: Diclorhidrato de 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E105, Enantiómero 1)



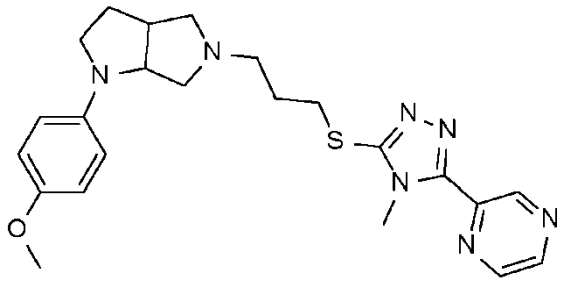
2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E103, Enantiómero 1, 22.9 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 22.9 mg del compuesto del título (E105, Enantiómero 1). MS (m/z): 458.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 106: Diclorhidrato de 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E106, Enantiómero 2)



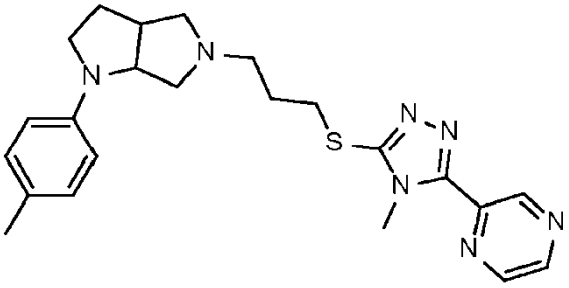
2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E104, Enantiómero 2, 21.9 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 22.7 mg del compuesto del título (E106, Enantiómero 2). MS (m/z): 458.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 107 2-[5-({3-[1-(4-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E107)



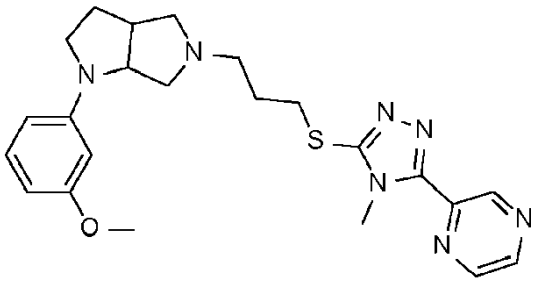
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 41 mg como un aceite naranja pegajoso (E107, y = 62%) a partir de 1-(4-metoxifenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol(p88, 32 mg, 0.146 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 44 mg, 0.16 mmol). RMN: ^1H RMN *(Acetona-d6) δ:* 9.38 (d, 1H), 8.69-8.75 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 4.07 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.26-3.45 (m, 4H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.92 (br. s., 1H), 2.73 (br. s., 2H), 2.39-2.62 (m, 4H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 2H).MS (m/z): 452.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 108: 2-[4-metil-5-({3-[1-(4-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E108)



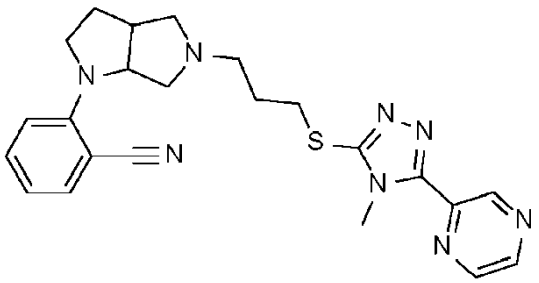
El compuesto del título se preparó de forma análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 12 mg como un aceite pegajoso (E108, y = 10%) a partir de 1-(4-metilfenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p89, 55 mg, 0.27 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 80 mg, 0.297 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.38 (d, 1H), 8.68-8.76 (m, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.51 (d, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.24-3.47 (m, 4H), 3.19 (d, 1H), 2.92 (br. s., 1H), 2.72 (m, 2H), 2.39-2.60 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 2H). MS *(m/z):* 436.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 109: 2-[5-({3-[1-(3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E109)



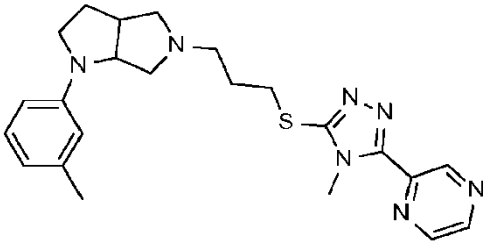
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 35 mg como un sólido pegajoso amarillo (E109, y = 27%) a partir de 1-(3-metoxifenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p90, 62 mg, 0.28 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol3-il}pirazina (p21, 83 mg, 0.308 mmol) RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d6) δ:* 9.33-9.42 (m, 1H), 8.67-8.78 (m, 2H), 7.02-7.11 (m, 1H), 6.15-6.27 (m, 2H), 6.10-6.15 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.18-3.51 (m, 4H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.89-2.03 (m, 3H).MS (m/z): 452.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 110: 2- [5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo (E110)



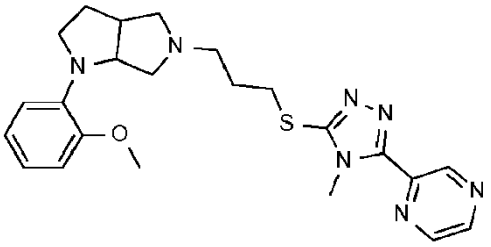
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 26 mg como un sólido pegajoso amarillo pálido (E110, y = 58%) a partir de 2-{octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il}benzonitrilo (p91, 22 mg, 0.1 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 30 mg, 0.11 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.38 (d, 1H), 8.68-8.77 (m, 2H), 7.38-7.53 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.20-3.41 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 3H). MS (*m/z*)*:* $[MH]^+$.

Ejemplo 111: 2-[4-metil-5-({3-[1-(3-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2, 4-triazol-3-il]pirazina (E111)



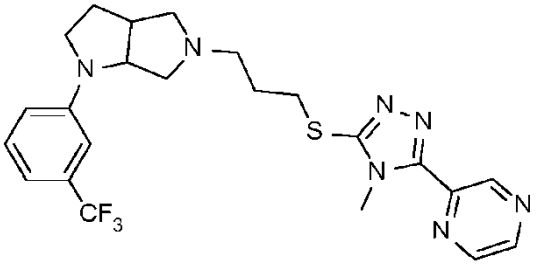
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 62 mg de rendimiento como espuma amarilla (E111, y = 52%) a partir de 1-(3-metilfenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p92, 55 mg, 0.27 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 80 mg, 0.297 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.38 (d, 1H), 8.67-8.77 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.35-6.48 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.18-3.48 (m, 4H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.40-2.61 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 436.5[MH]$^+$.

Ejemplo 112: 2-[5-({3-[1-(2-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E112)



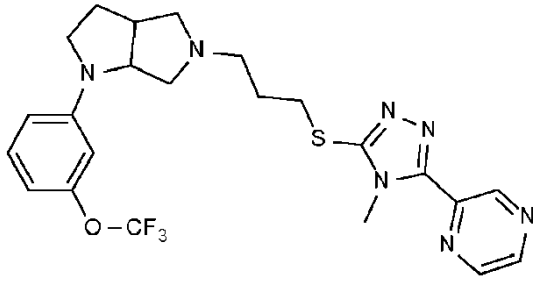
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 70 mg como un aceite amarillo (E112, y = 50%) a partir de 1-(2-metoxifenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p93, 69 mg, 0.31 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 90 mg, 0,34 mmol). RMN: ^{1}H RMN (*Acetona-d_6*) *δ:* 9.33-9.43 (m, 1H), 8.68-8.79 (m, 2H), 6.71-6.92 (m, 4H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.22-3.39 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H),2.38-2.66 (m, 5H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.77-1.97 (m, 3H). MS (*m*/*z*)*:* 452.5[MH]$^+$.

Ejemplo 113: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina (E113)



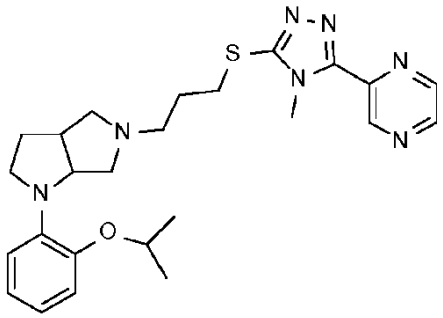
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 43 mg de rendimiento (E113, y = 45%) a partir de 1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p94, 50 mg, 0.195 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 58 mg, 0.214 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.36 (d, 1H), 8.67-8.76 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.17-4.26 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.23-3.44 (m, 3H), 2.94-3.05 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.56 (d, 3H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.96 (s, 3H). MS (m/z): 490.4[MH]$^+$.

Ejemplo 114: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il} propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (E114)



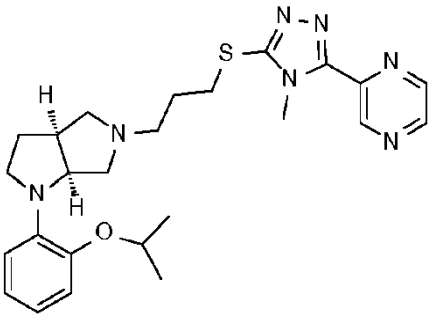
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 25 mg (E114, y = 27%) a partir de 1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p95, 50 mg, 0.18 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 54 mg, 0.2 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 8.70 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 6.41-6.47 (m, 1H), 5.77-5.80 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.21-3.51 (m, 4H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.38-2.64 (m, 4H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 506.4[MH]$^+$.

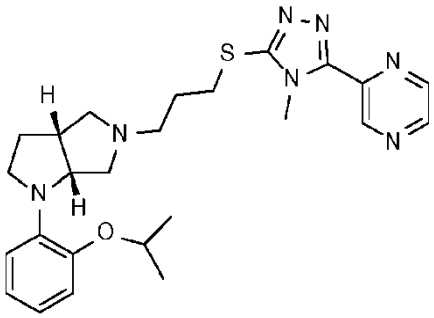
Ejemplo 115: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (E115)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 50 mg de rendimiento (E115, y = 45%) a partir de 1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p96, 57 mg, 0.23 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 62 mg, 0.23 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) *δ:* 9.37 (d, 1H), 8.66-8.76 (m, 2H), 6.63-6.91 (m, 5H), 4.82 (br. s., 1H), 4.60 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 3H), 3.46 (d, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.34-2.69 (m, 5H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 3H), 1.30-1.34 (m, 6H). MS (*m*/*z*): 480.5[MH]$^+$.

Ejemplo 116 y Ejemplo 117: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E116, Enantiómero 1) y 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2, 4-triazol-3-il]pirazina (E117, Enantiómero 2)





2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina (E115, 45 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 13 mg de 2- [5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E116, Enantiómero 1) y 15 mg de 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E117, Enantiómero 2).

Cromatografía preparativa:

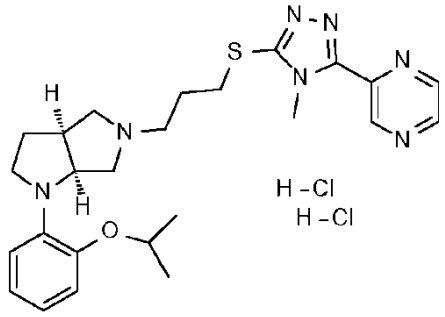
Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 µm

Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 30/70 v/v
Rata de flujo (mL/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	15 mg (cada inyección)

Ejemplo 116 Enantiómero 1: tiempo de retención 10.3 min, 100% ee MS (m/z): 480.5 $[MH]^+$.

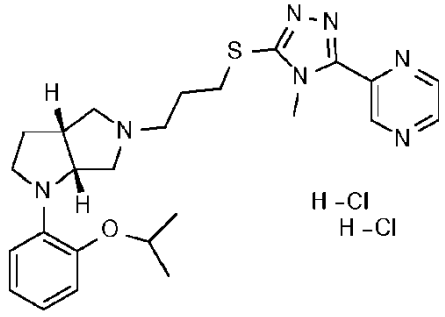
Ejemplo 117 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.8 min, 100% ee MS (m/z): 480.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 118: Diclorhidrato de 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil -octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E118, Enantiómero 1)



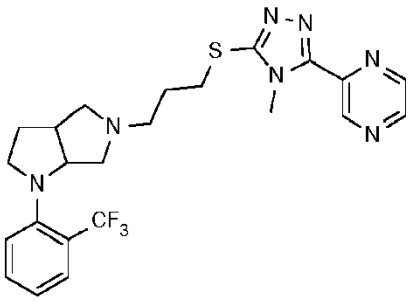
2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E116, Enantiómero 1, 13 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 2N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 14.7 mg del compuesto del título (E118, Enantiómero 1). MS (m/z): 480.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 119: Diclorhidrato de 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E119, Enantiómero 2)



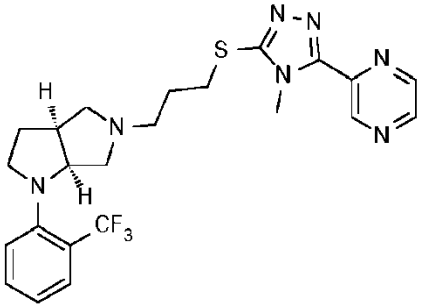
2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E117, Enantiómero 2, 15 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 2N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 17 mg del compuesto del título (E119, Enantiómero 2). MS (m/z): 480. $[MH]^+$.

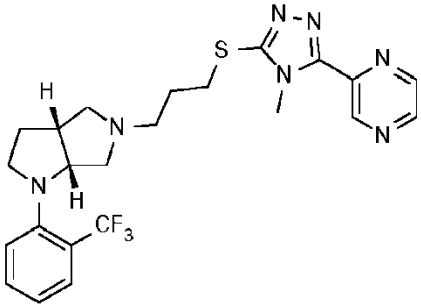
Ejemplo 120: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina (E120)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 50 mg de rendimiento (E120, y = 65%) a partir de 1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p97, 38.6 mg, 0.157 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 43 mg, 0.157 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 9.38 (d, 1H), 8.68-8.77 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.08 (br. s., 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.25-3.44 (m, 2H), 3.05-3.13 (m, 1H), 2.97 (br. s., 1H), 2.67-2.87 (m, 4H), 2.41-2.65 (m, 3H), 1.78-1.97 (m, 3H). MS (m/z): 490.4[MH]$^+$.

Ejemplo 121 y Ejemplo 122: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E121, Enantiómero 1) y 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina(E122, Enantiómero 2).





2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina (E120, 45 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 15 mg de 2- [5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E121, Enantiómero 1) y 16 mg de 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E122, Enantiómero 2).

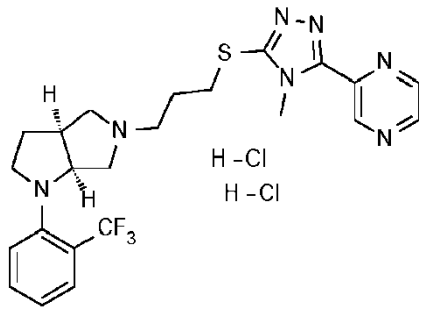
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(2-Propanol + 0.1% ipa) 20%
Rata de flujo (ml/min)	45
Presión (bar)	120
Temperatura (°C)	38
Detección UV	220 nm
Bucle	500 µl
inyección	11.3 mg (cada inyección)

Ejemplo 121 Enantiómero 1: tiempo de retención 15.3 min, 100% ee MS (m/z): 490.4 [MH]$^+$.

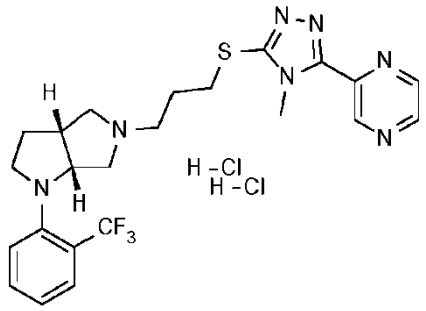
Ejemplo 122 Enantiómero 2: tiempo de retención 17.4 min, 95.6% ee MS (m/z): 490.4 [MH]$^+$.

Ejemplo 123: Diclorhidrato de 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E123, Enantiómero 1)



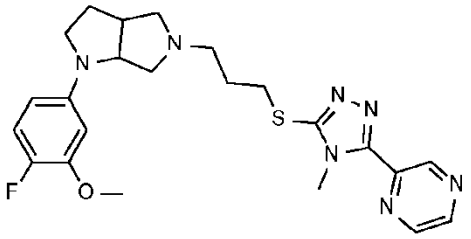
2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E121, Enantiómero 1, 15 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 2 N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 16.8 mg del compuesto del título (E123, Enantiómero 1). MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 124: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina diclorhidrato (E124, Enantiómero 2)



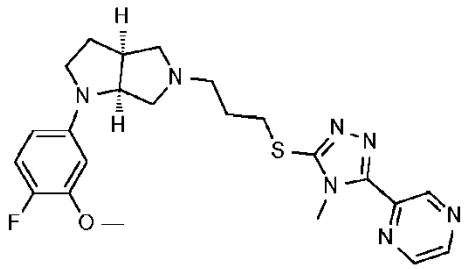
2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E122, Enantiómero 2, 16 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 2 N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 17.9 mg del compuesto del título (E124, Enantiómero 2). MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

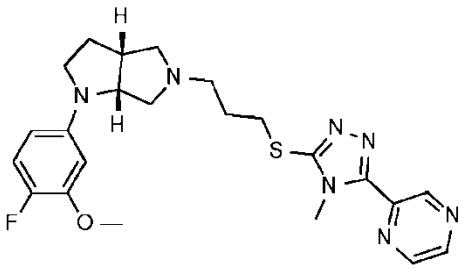
Ejemplo 125: 2-[5-({3-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E125)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 112 mg (E125, y = 48%) a partir de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p98, 42 mg, 0.177 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 53 mg, 0.195 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(Acetona-d_6) δ:* 9.35-9.40 (m, 1H), 8.67-8.74 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.28-6.33 (m, 1H), 6.04-6.10 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.16-3.47 (m, 4H), 2.92 (d, 1H), 2.66-2.77 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 470.4$[MH]^+$.

Ejemplo 126 y Ejemplo 127: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E126, Enantiómero 1) y 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-Il]pirazina (E127, Enantiómero 2)





2-[5-({3-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E125, 37 mg) se separó en los enantiómeros individuales mediante HPLC quiral preparativa, obteniendo 14.5 mg de 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E126, Enantiómero 1) y 16.5 mg de 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E127, Enantiómero 2).

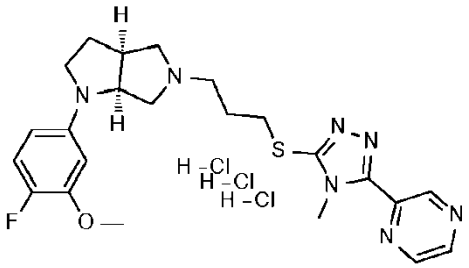
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 20/80 v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	500 µl
inyección	7 mg (cada inyección)

Ejemplo 126 Enantiómero 1: tiempo de retención 20 min, 100% ee MS (m/z): 470.4 $[MH]^+$.

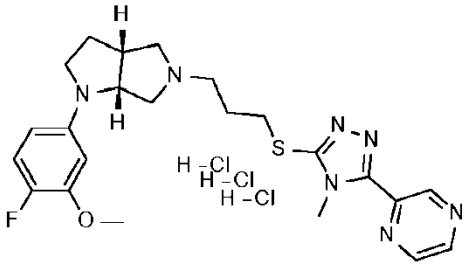
Ejemplo 127 Enantiómero 2: tiempo de retención 24.7 min, 97,4% ee MS (m/z): 470.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 128: 2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina trihidrocloruro (E128, Enantiómero 1)



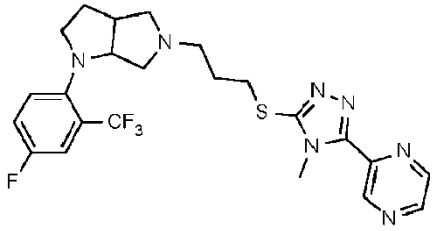
2-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E126, Enantiómero 1, 14.5 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq. de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 5.8 mg del compuesto del título (E128, Enantiómero 1). MS (m/z): 470.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 129: 2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina trihidrocloruro (E129, Enantiómero 2)



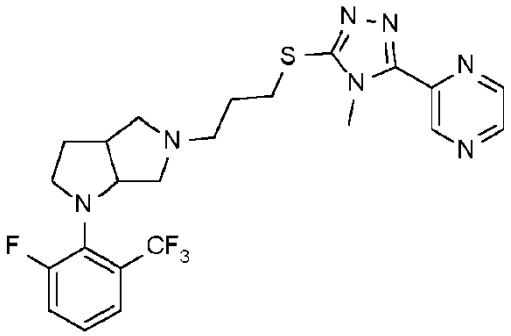
2-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E127, Enantiómero 2, 16.5 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 6.4 mg del compuesto del título (E129, Enantiómero 2). MS (m/z): 470.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 130: 2-{5-[(3-{1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (E130)



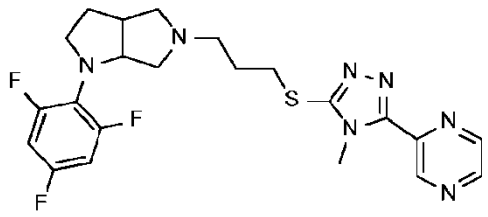
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 72 mg (E130, y = 72%) a partir de 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p99, 25 mg, 0.11 mmol) y 2-(5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 57 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d_6*) δ:* 9.37-9.40 (m, 1H), 8.68-8.76 (m, 2H), 7.33-7.53 (m, 3H), 4.23-4.33 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.57 (d, 1H), 3.37 (br. s., 2H), 3.02 (d, 2H), 2.59-2.75 (m, 2H), 2.48 (br. s., 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.77-1.98 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 508.4$[MH]^+$.

Ejemplo 131: 2-{5-[(3-{1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (E131)



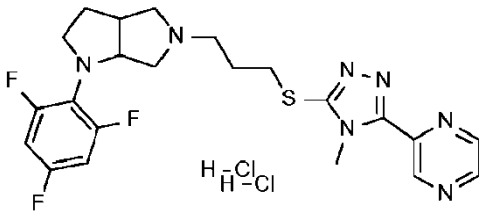
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 32 mg (E131, y = 66%) a partir de 1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p100, 26 mg, 0.095 mmol) y 2- {5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 26 mg, 0.095 mmol). RMN: ^{1}H RMN (*CDCl$_3$*) *δ*: 9.56 (d, 1H), 8.59-8.66 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 4.16 (br. s., 1H), 4.02 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 3H), 2.94-3.18 (m, 2H), 2.74 (br. s., 5H), 1.99-2.21 (m, 3H), 1.85 (br. s., 1H), 1.27-1.39 (m, 1H). MS (m/z): 508.4$[MH]^+$.

Ejemplo 132: 2-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E132)



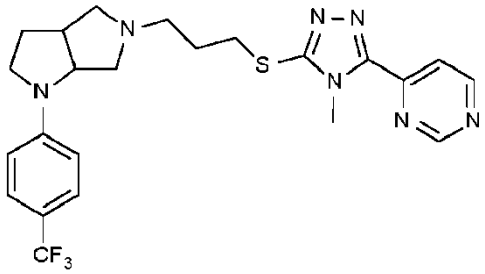
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 13 mg (E132, y = 68%) a partir de 1-(2,4,6-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p104, 10 mg, 0.04 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina (p21, 14 mg, 0.05 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d_6*) δ*: 9.37 (d, 1H), 8.66-8.78 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.17-3.44 (m, 3H), 2.85-2.97 (m, 1H), 2.36-2.72 (m, 5H), 1.74-2.01 (m, 5H). MS (m/z): 476.3$[MH]^+$.

Ejemplo 133: Diclorhidrato de 2-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E133)



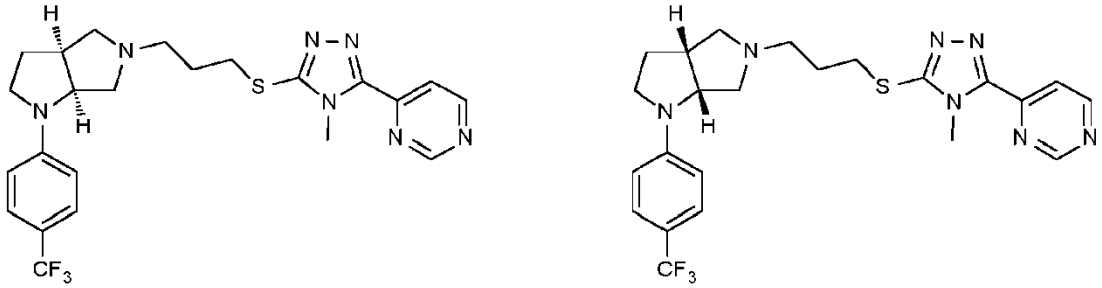
2-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina (E132, 13 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 14.3 mg del compuesto del título (E133). MS (m/z): 476.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 134: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirimidina (E134)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 59 mg (E134, y = 58%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirimidina (p23, 59 mg, 0,22 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-d_6*)* δ: 9.28 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.31-7.45 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.34-3.47 (m, 2H), 2.56-2.75 (m, 4H), 2.26-2.39 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 3H), 1.63-1.80 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.19-1.37 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 490.4$[MH]^+$.

Ejemplo 135 y Ejemplo 136: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina (E135, Enantiómero 1) y 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina (E136, Enantiómero 2)



4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirimidina (E134, 57 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 21 mg de 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina (E135, Enantiómero 1) y 20 mg de 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina (E136, Enantiómero 2)

Cromatografía preparativa:

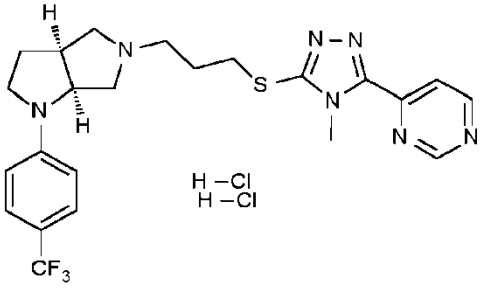
Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(Etanol + 0.1% ipa) 15%
Rata de flujo (ml/min)	46
Presión (bar)	120
Temperatura (°C)	38

Detección UV	220 nm
Bucle	500 µl
inyección	14 mg (cada inyección)

Ejemplo 135 Enantiómero 1: tiempo de retención 5.6 min, 100% ee MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

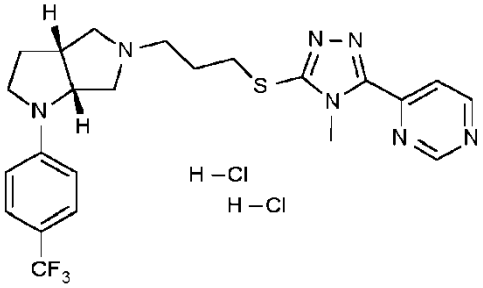
Ejemplo 136 Enantiómero 2: tiempo de retención 7.5 min, 100% ee MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 137: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina diclorhidrato (E137, enantiómero 1)



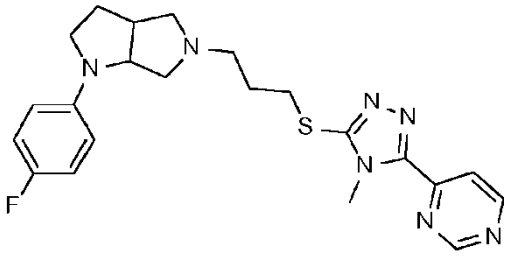
4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina (E135, Enantiómero 1, 21 mg) se disolvió en Et_2O/DCM y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 23 mg del compuesto del título (E137, Enantiómero 1). MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 138: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina diclorhidrato (E138, enantiómero 2)



4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina (E136, Enantiómero 2, 20 mg) se disolvió en Et_2O/DCM y se trató con 2.2. eq. de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 19 mg del compuesto del título (E138, Enantiómero 2). MS (m/z): 490.4 $[MH]^+$.

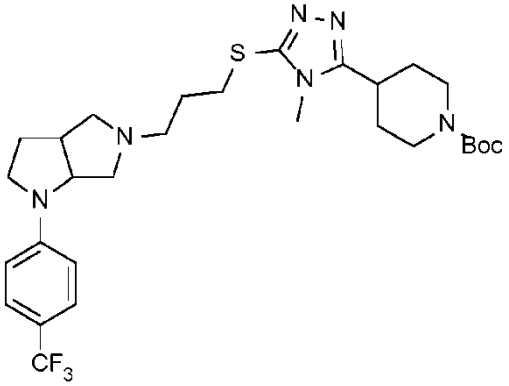
Ejemplo 139: 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina (E139)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 72 mg como un aceite pegajoso amarillo (E139, y = 68%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p77, 50 mg, 0.24 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirimidina (p23, 72 mg, 0.266 mmol). RMN: ^1H RMN *(Acetona-d_6)* δ: 9.24-9.33 (m, 1H), 8.89-9.00 (m, 1H), 8.17-8.27 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 2H), 6.52-6.64 (m, 2H),

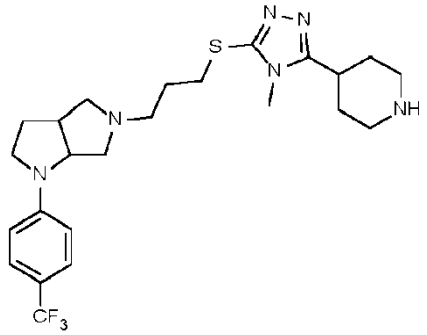
4.07 (s, 4H), 3.27-3.47 (m, 3H), 3.15-3.24 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.56 (d, 4H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.97 (d, 3H). MS (*m*/*z*): 440.5 $[MH]^+$.

Preparación 106: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



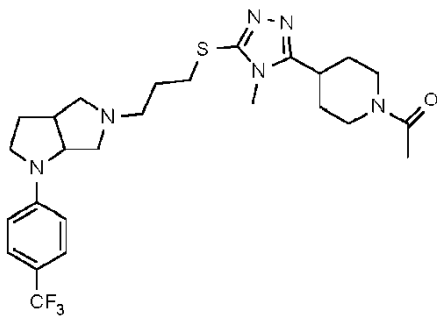
1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol), 4-{5- [(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (p25, 80 mg, 0.21 mmol), Na_2CO_3 (25 mg, 0.234 mmol) y NaI (35 mg, 0.234 mmol) se disolvieron en DMF (0.2 mL) y se calentaron a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre agua y DCM. Las fases se separaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante FC en un cartucho de SiO_2 (eluyente: DCM a MeOH al 10%) proporcionando 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (p106, 47 mg, y = 40%). MS (m/z): 595.6 $[MH]^+$.

Preparación 107: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piperidina



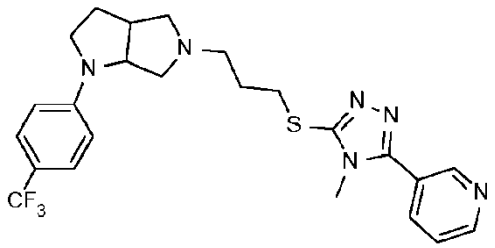
A una solución de 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propilo)sulfanil] -4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (p106, 47 mg, 0.08 mmol) en DCM (5 ml), se añadió TFA (0.5 ml) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se cargó en un cartucho SCX y se eluyó con MeOH/NH_3 1 M en MeOH para obtener 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina (p107, 39 mg, y = 98%). MS (m/z): 495.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 140: 1-(4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidin-1-il)etan-1-ona (E140)



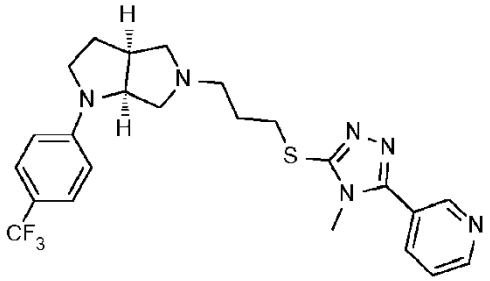
A una solución de 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidina (p107, 39 mg, 0.079 mmol) en DCM (1 mL), AC_2O (9 uL, 0.095 mmol) y Py (15 uL, 0.18 mmol) fueron se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida y se purificó en crudo mediante FC en columna NH (eluyente: de Cy a 50% de AcOEt) proporcionando 1-(4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il} propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piperidin-1-il)etan-1-ona (E140, 15 mg, y = 35%). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.48 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.56-3.62 (m, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.07-3.33 (m, 4H), 3.01 (d, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.41-2.61 (m, 4H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.82-2.04 (m, 6H), 1.61-1.73 (m, 1H). MS (*m*/*z*): 537.5[MH]$^+$

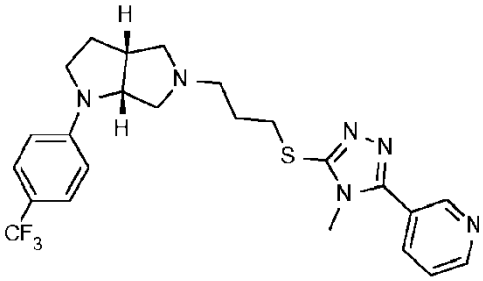
Ejemplo 141: 3-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina (E141)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 54 mg (E141, y = 56%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (p27, 56 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.95 (d, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.19-3.44 (m, 3H), 2.94-3.06 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.41-2.63 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 489.4[MH]$^+$.

Ejemplo 142 y Ejemplo 143: 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E142, Enantiómero 1) y 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E143, Enantiómero 2)





3-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina (E141, 52 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 21 mg de 3- [5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E142, Enantiómero 1) y 21 mg de 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E143, Enantiómero 2).

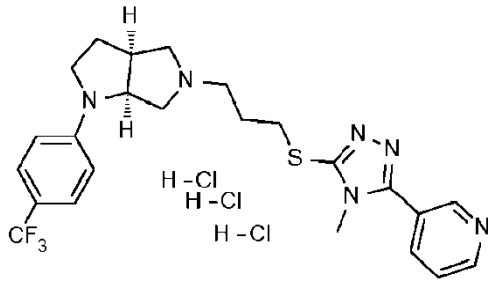
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(Metanol + 0.1% ipa) 20 %
Rata de flujo (ml/min)	45
Presión (bar)	120
Temperatura (°C)	38
Detección UV	220 nm
Bucle	650 µl
inyección	16.3 mg (cada inyección)

Ejemplo 142 Enantiómero 1: tiempo de retención 5.9 min, 100% ee MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

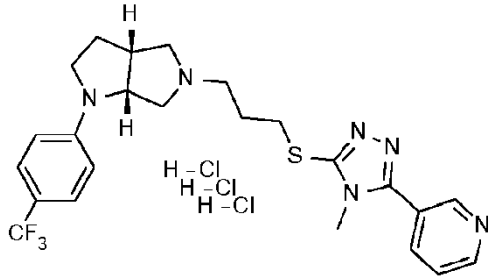
Ejemplo 143 Enantiómero 2: tiempo de retención 9.2 min, 100% ee MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 144: 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina trihidrocloruro (E144, Enantiómero 1)



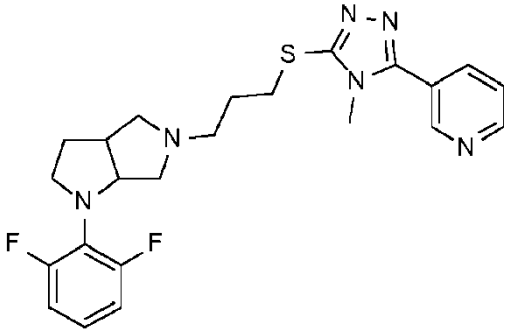
3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E142, Enantiómero 1, 21 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 23.5 mg del compuesto del título (E144, Enantiómero 1). MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 145: 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina trihidrocloruro (E145, Enantiómero 2)



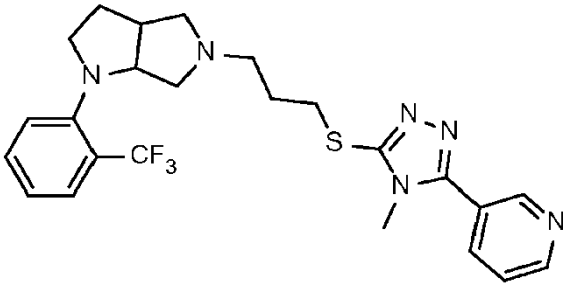
3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E143, Enantiómero 2, 21 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 23.8 mg del compuesto del título (E145, Enantiómero 2). MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 146: 3-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E146)



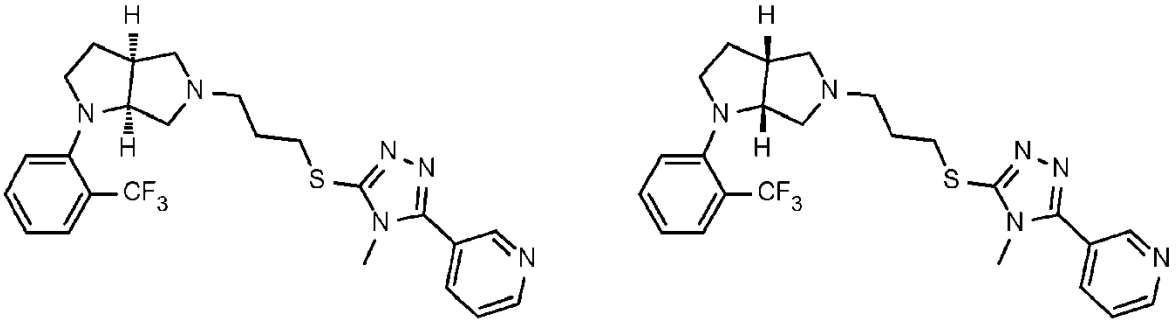
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 35 mg (E146, y = 57%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 30 mg, 0.134 mmol) y 3-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (p27, 36 mg, 0.134 mmol) RMN: ^1H RMN *(Acetona-d_6)* δ: 8.96 (d, 1H), 8.68-8.81 (m, 1H), 8.10-8.21 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 1H), 6.80-6.99 (m, 3H), 4.41-4.57 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22-3.39 (m, 3H), 2.88-3.00 (m, 1H), 2.40-2.74 (m, 5H), 2.26-2.40 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 3H), 1.77-1.88 (m, 1H). MS (*m*/*z*): 457.4$[MH]^+$.

Ejemplo 147: 3-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3 il} piridina (E147)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 57 mg (E147, y = 57%) a partir de 1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p97, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (p27, 56 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(Acetona-d_6) δ*: 8.96 (d, 1H), 8.72-8.75 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.20-3.36 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.38-2.53 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 489.4[MH]$^+$.

Ejemplo 148 y Ejemplo 149: 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E148, Enantiómero 1) y 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E149, Enantiómero 2)



3-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (E147, 50 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 19 mg de 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E148, Enantiómero 1) y 19 mg de 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3, 4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E149, Enantiómero 2).

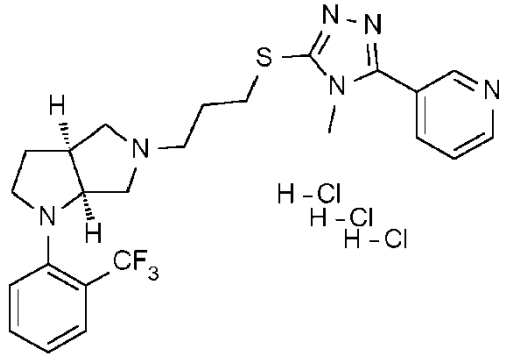
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 30/70 v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	22 mg (cada inyección)

Ejemplo 148 Enantiómero 1: tiempo de retención 5.8 min, 100% ee MS (m z): 489.4 [MH]$^+$.

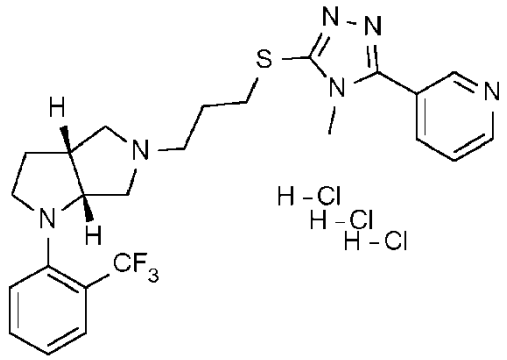
Ejemplo 149 Enantiómero 2: tiempo de retención 7.1 min, 100% ee MS (m/z): 489.4 [MH]$^+$.

Ejemplo 150: 3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina trihidrocloruro (E150, Enantiómero 1)



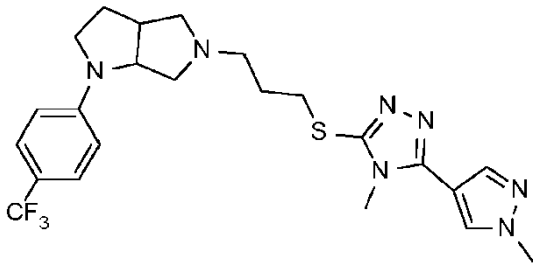
3-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E148, enantiómero 1, 19 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 21.1 mg del compuesto del título (E150, Enantiómero 1). MS (m/z): 4894 $[MH]^+$.

Ejemplo 151: 3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina trihidrocloruro (E151, Enantiómero 2)



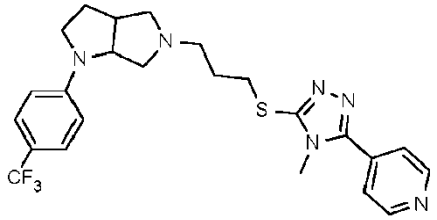
3-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E149, Enantiómero 2, 19 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 21 mg del compuesto del título (E151, Enantiómero 2). MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 152: 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E152)



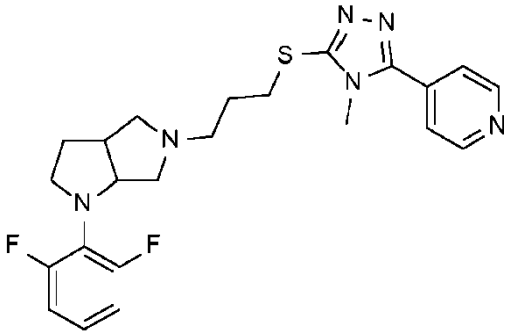
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 46 mg de rendimiento (E152, y = 48%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol (p29, 57 mg, 0.21 mmol). RMN: ^1H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.00 (br. s., 1H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.42-2.62 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.87-2.04 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 492.4$[MH]^+$.

Ejemplo 153: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina (E153)



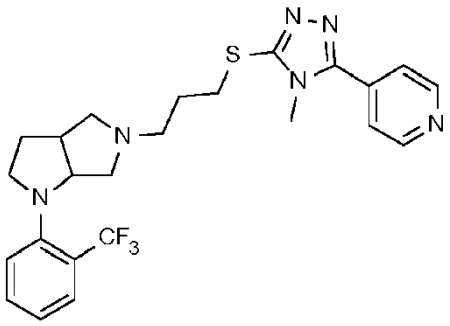
El compuesto del título se preparó por analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 54 mg (E153, y = 56%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (p31, 56 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d*$_6$*)* *δ*: 8.75-8.80 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.44-2.62 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 489.4[MH]$^+$.

Ejemplo 154: 4-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E154)



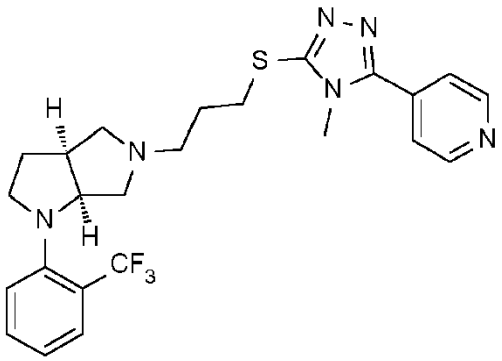
El compuesto del título se preparó por analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 36 mg (E154, y = 59%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 30 mg, 0.134 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (p31, 36 mg, 0.134 mmol) RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d*$_6$*)* *δ*: 8.72-8.87 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 2H), 6.81-7.00 (m, 3H), 4.44-4.56 (m, 1H), 3.77-3.91 (m, 4H), 3.34 (m, 3H), 2.94 (br. s., 1H), 2.38-2.73 (m, 5H), 2.24-2.38 (m, 1H), 1.75-2.02 (m, 4H). MS (*m*/*z*): 457.4[MH]$^+$.

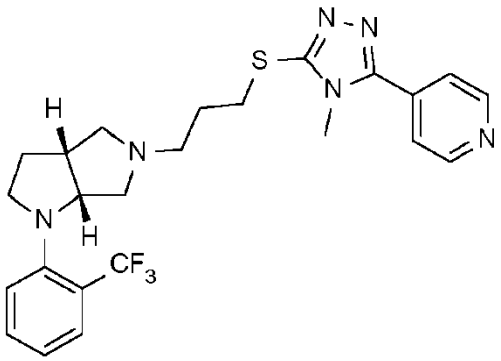
Ejemplo 155: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina (E155)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 43 mg de rendimiento (E155, y = 50%) a partir de 1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p97, 43 mg, 0.174 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (p31, 47 mg, 0.174 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d*$_6$*)* *δ*: 8.96 (d, 1H), 8.72-8.75 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.20-3.36 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.38-2.53 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 3H). MS (m/z): 489.4[MH]$^+$.

Ejemplo 156 y Ejemplo 157: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E156, Enantiómero 1) y 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E157, Enantiómero 2)





4-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina (E155, 40 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 13 mg de 4- [5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E156, Enantiómero 1) y 13 mg de 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E157, Enantiómero 2)

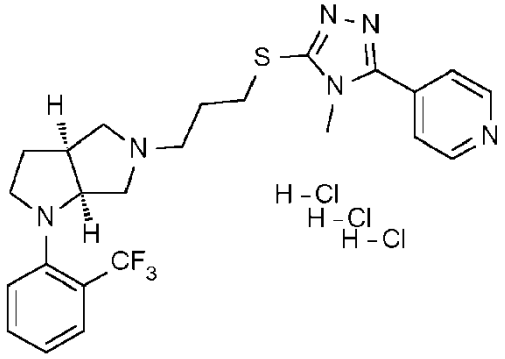
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 70/30 v/v
Rata de flujo (ml/min)	17
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	20 mg (cada inyección)

Ejemplo 156 Enantiómero 1: tiempo de retención $[MH]^+$. min, 100% ee MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

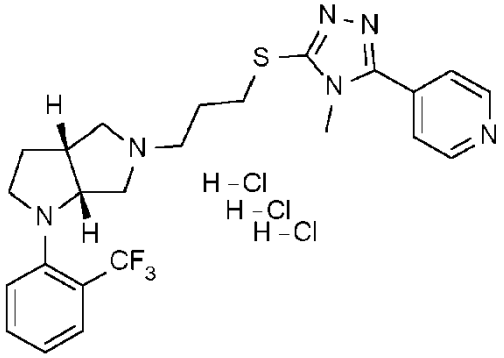
Ejemplo 157 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.9 min, 100% ee MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 158: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina trihidrocloruro (E158, Enantiómero 1)



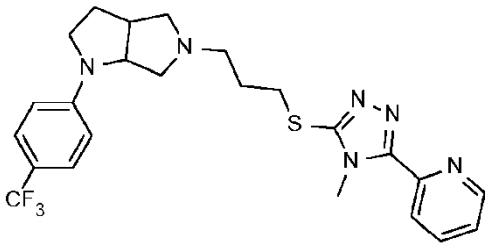
4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E156, Enantiómero 1, 13 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq. de HCl 2N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 8.7 mg del compuesto del título (E158, Enantiómero 1). MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 159: 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina trihidrocloruro (E159, Enantiómero 2)



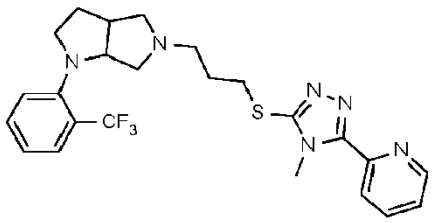
4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (E157, Enantiómero 2, 13 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 3.3. eq. de HCl 2N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 14.5 mg del compuesto del título (E159, Enantiómero 2). MS (m/z): 489.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 160: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina (E160)



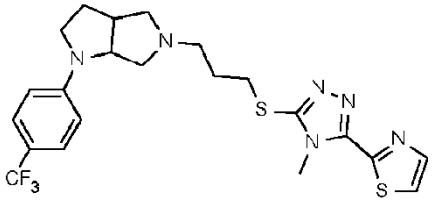
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 31 mg (E160, y = 32%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (p33, 56 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d_6) δ*: 8.69-8.73 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 7.46 (d, 3H), 6.70 (d, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.21-3.42 (m, 3H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.75 (d, 2H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 3H). MS (*m*/z): 489.4$[MH]^+$.

Ejemplo 161: 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina (E161)



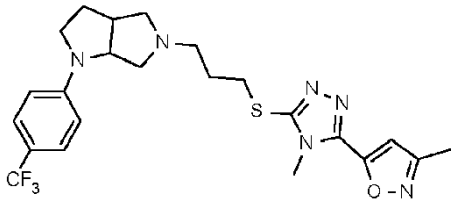
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con 33 mg de rendimiento (E161, y = 35%) a partir de 1-2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p97, 50 mg, 0.195 mmol) y 2-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina (p33, 56 mg, 0.21 mmol) RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d_6) δ*: 8.70-8.76 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.95-8.02 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 1H), 7.04-7.15 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.23-3.40 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.38-2.64 (m, 4H), 2.16-2.26 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 489.4$[MH]^+$.

Ejemplo 162: 4-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5 -il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E162)



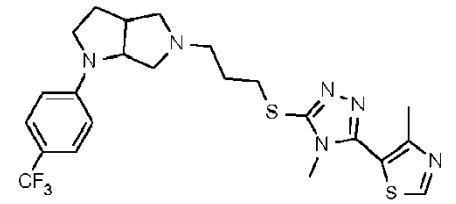
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 56 mg (E162, y = 58%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(1,3-tiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazol (p35, 57 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d$_6$) δ*: 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.42-2.61 (m, 4H), 2.17 (d, 1H), 1.88-2.03 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 495.3[MH]$^+$.

Ejemplo 163: 4-metil-3-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E163)



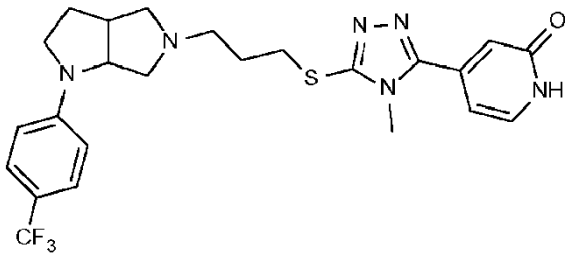
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 36 mg (E163, y = 37%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p37, 57 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-*d$_6$*) *δ*: 7.46 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (d, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.20-3.43 (m, 3H), 2.93-3.05 (m, 1H), 2.75 (d, 2H), 2.41-2.62 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.94 (d, 3H). MS (*m*/*z*): 493.4[MH]$^+$.

Ejemplo 164: 4-metil-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E164)



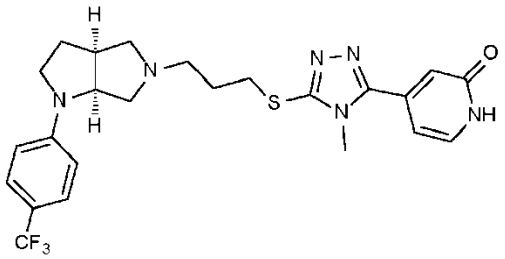
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 67 mg (E164, y = 67%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p39, 61 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-*d$_6$*) *δ*: 9.15 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.20-3.45 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 1H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 3H), 2.43-2.51 (m, 4H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 3H). MS (*m*/*z*)*:* 509.4[MH]$^+$.

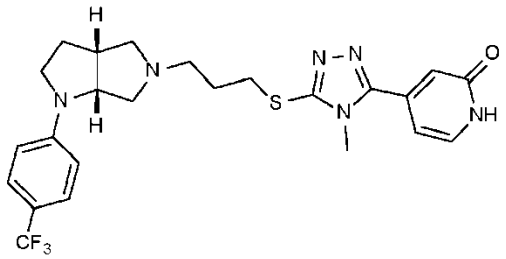
Ejemplo 165: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E165)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 93 mg (E165, y = 59%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (preparado como en p73, 80 mg, 0.31 mmol) y 4- {5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p41, 98 mg, 0.34 mmol). RMN: ^{1}H RMN (*CDCl$_3$*) *δ*: 12.20-12.50 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 6.75-6.85 (m, 2H), 6.56 (d, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 3.60-3.70 (m, 3H), 3.45-3.57 (m, 1H), 3.21-3.45 (m, 3H), 2.97 (br. s., 1H), 2.45-2.83 (m, 6H), 2.12-2.28 (m, 1H), 1.89-2.11 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 505.4[MH]$^+$.

Ejemplo 166 y Ejemplo 167: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridm-2-ona (E166, Enantiómero 1) y 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E167, Enantiómero 2)





4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E165, 110 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 36 mg de 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E166, Enantiómero 1) y 37 mg de 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4- (trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E167, Enantiómero 2).

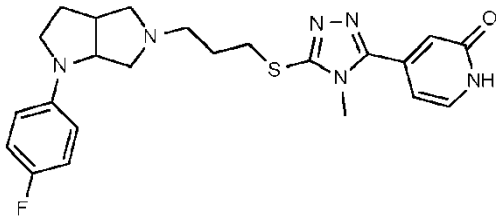
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 30/70 v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	22 mg (cada inyección)

Ejemplo 166 Enantiómero 1: tiempo de retención 7.7 min, 100% ee MS (m/z): 505.4 $[MH]^+$.

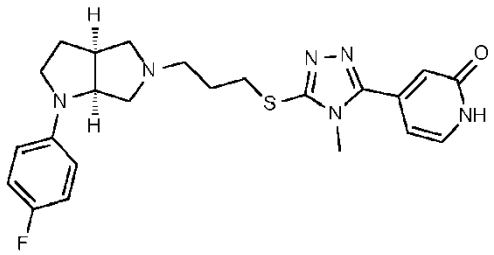
Ejemplo 167 Enantiómero 2: tiempo de retención 10.3 min, 100% ee MS (m/z): 505.4 $[MH]^+$.

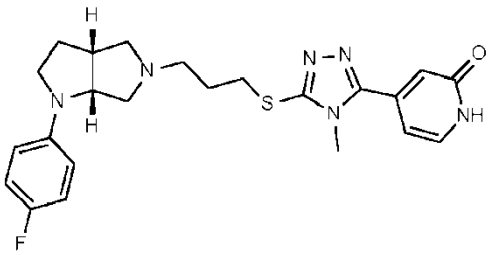
Ejemplo 168: 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E168)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 32 mg (E168, y = 36%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p77, 40 mg, 0.194 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p41, 60 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (*MeOD -d$_4$*) *δ*: 7.58-7.64 (m, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.53-6.61 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.97 (br. s., 1H), 2.54-2.72 (m, 6H), 2.11-2.27 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 3H) MS (*m*/*z*): 455.3$[MH]^+$.

Ejemplo 169 y Ejemplo 170: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil) -4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E169, Enantiómero 1) y 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E170, Enantiómero 2)





4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E168, 30 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 7 mg de 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E169, Enantiómero 1) y 10 mg de 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E170, Enantiómero 2)

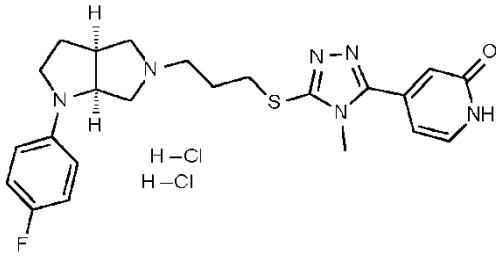
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol1/1 + 0.1% ipa) 40/60 v/v
Rata de flujo(ml/min)	18
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	15 mg (cada inyección)

Ejemplo 169 Enantiómero 1: tiempo de retención 8.7 min, 100% ee MS (m/z): 455.3 $[MH]^+$.

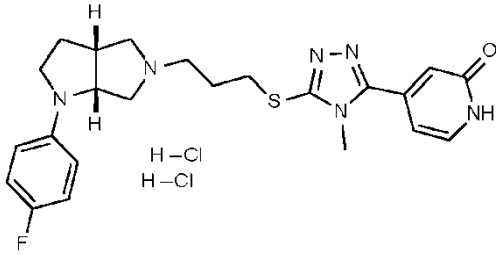
Ejemplo 170 Enantiómero 2: tiempo de retención 10.8 min, 100% ee MS (m/z): 455.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 171: Diclorhidrato de 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil1)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E171, Enantiómero 1)



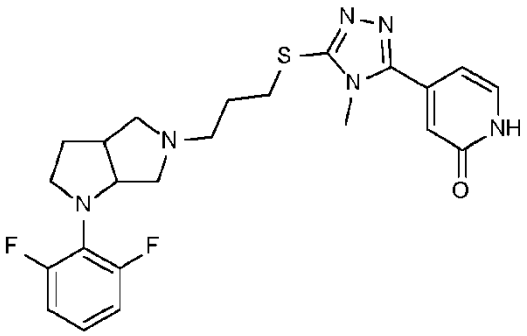
4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E169, Enantiómero 1, 7 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 5.3 mg del compuesto del título (E171, Enantiómero 1). MS (m/z): 455.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 172: Diclorhidrato de 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E172, Enantiómero 2)



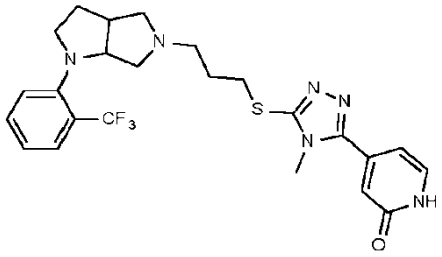
4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E170, Enantiómero 2, 10 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 10.6 mg del compuesto del título (E172, Enantiómero 2). MS (m/z): 455.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 173: 4-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E173)



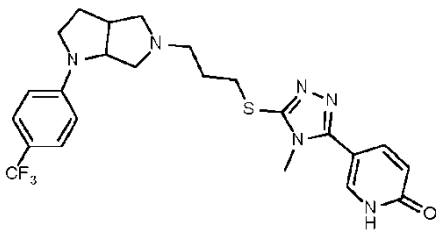
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 32.3 mg (E173, y = 51%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 30 mg, 0.134 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p41, 39 mg, 0.134 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-d_6*) δ*: 10.64-10.81 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.91 (d, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.33 (d, 3H), 2.89-3.04 (m, 1H), 2.40-2.73 (m, 5H), 2.20-2.34 (m, 1H), 1.76-2.04 (m, 4H). MS (*m*/*z*): 473.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 174: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1.2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E174)



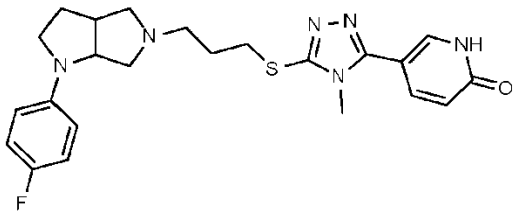
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 35 mg (E174, y = 35%) a partir de 1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p97, 50 mg, 0.195 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p41, 60 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-d_6*) δ*: 7.56-7.67 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.57-6.65 (m, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (d, 1H), 3.22-3.40 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 2.89-3.03 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.39-2.54 (m, 3H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.05 (br. s., 1H), 1.79-1.97 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 505.4[MH]$^+$.

Ejemplo 175: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E175)



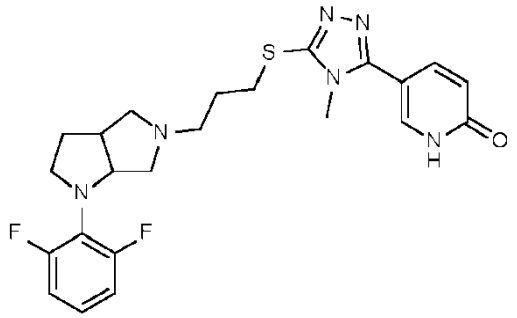
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 21 mg (E175, y = 21%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p43, 60 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-d_6*) δ*: 7.86 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.15-3.34 (m, 2H), 3.01 (d, 1H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 505.4[MH]$^+$.

Ejemplo 176: 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E176)



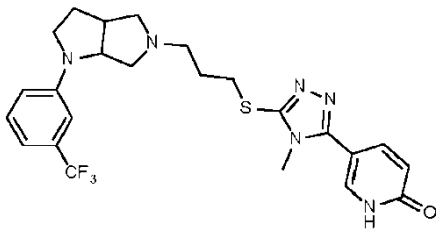
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 23 mg (E176, y = 26%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p77, 40 mg, 0.194 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p43, 60 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (MeOD -d_4) δ: 7.82-7.88 (m, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.55-6.62 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 3H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.14-3.27 (m, 3H), 2.96-3.07 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 6H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 455.3[MH]$^+$.

Ejemplo 177: 5-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E177)



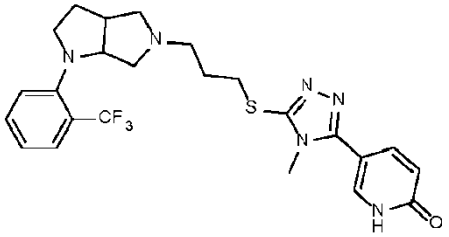
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 32 mg (E177, y = 50%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 30 mg, 0.134 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p43, 39 mg, 0.134 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.86 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 6.81-6.97 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.83 (dm, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.15-3.37 (m, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.41-2.55 (m, 3H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 1H), 1.75-2.04 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 473.4 [MH]$^+$.

Ejemplo 178: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E178)



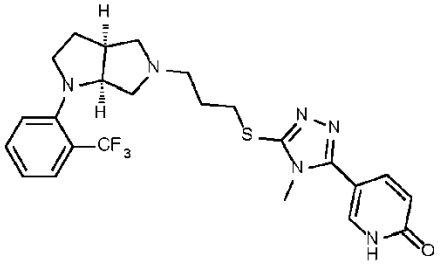
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 38 mg (E178, y = 38%) a partir de 1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p94, 50 mg, 0.195 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p43, 60 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN (*Acetona-d_6*) δ: 7.82-7.89 (m, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.78-6.89 (m, 2H), 6.48-6.55 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.15-3.39 (m, 3H), 2.94-3.07 (m, 1H), 2.72- 2.76 (m, 2H), 2.43- 2.61 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 1H), 1.87- 2.04 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 505.4[MH]$^+$.

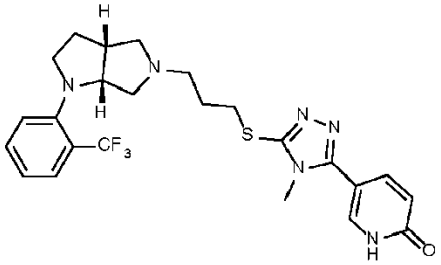
Ejemplo 179: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E179)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 107 mg (E179, y = 54%) a partir de 1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p97, 100 mg, 0.31 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (p43, 120 mg, 0.42 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-d_6*)* δ: 7.84-7.88 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.03-7.12 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.14-3.31 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.36-2.53 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.77-1.87 (br. s., 3H). MS (*m*/*z*): 505.4[MH]$^+$.

Ejemplo 180 y Ejemplo 181: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E180, Enantiómero 1) y 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E181, Enantiómero 2)





5-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E179, 127 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 37 mg de 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E180, Enantiómero 1) y 37 mg de 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2- (trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E181, Enantiómero 2).

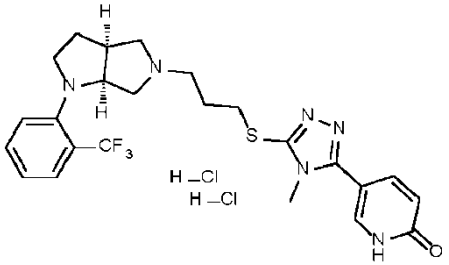
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 75/25 v/v
Rata de flujo (ml/min)	17
Detección DAD	220 nm
Bucle	2000 µl
inyección	12.6 mg (cada inyección)

Ejemplo 180 Enantiómero 1: tiempo de retención 7.1 min, 100% ee MS (m/z): 505.4 [MH]$^+$.

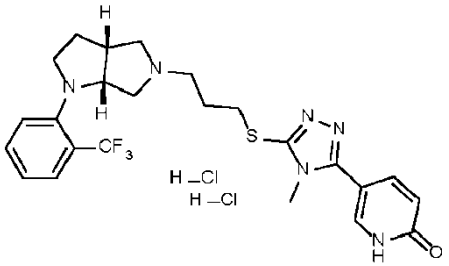
Ejemplo 181 Enantiómero 2: tiempo de retención 9.6 min, 100% ee MS (m/z): 505.4 [MH]$^+$.

Ejemplo 182: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona diclorhidrato (E182, Enantiómero 1)



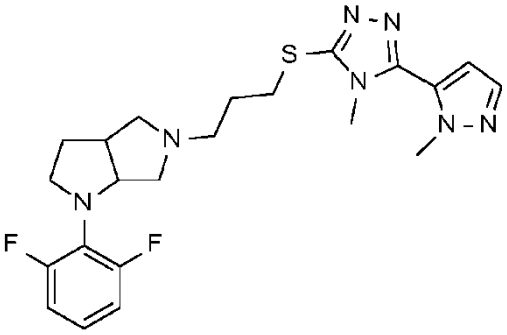
5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E180, Enantiómero 1, 37 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 42 mg del compuesto del título (E182, Enantiómero 1). MS (m/z): 505.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 183: 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona diclorhidrato (E183, Enantiómero 2)



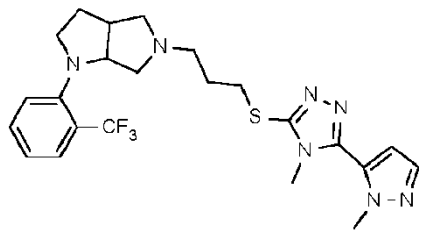
5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E181, Enantiómero 2, 37 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 1 N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 41 mg del compuesto del título (E183, Enantiómero 2). MS (m/z): 505.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 184: 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E184)



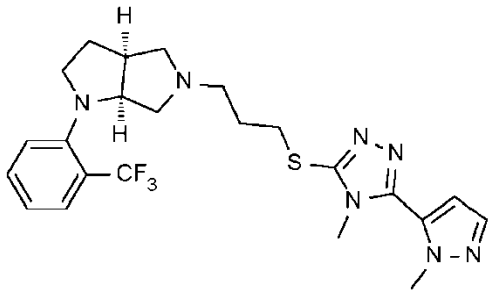
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 36 mg (E184, y = 58%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 30 mg, 0.134 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p45, 37 mg, 0.134 mmol. RMN: ^1H RMN *(*Acetona-d_6*)* δ: 7.58 (d, 1H), 6.84-7.01 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.78-3.91 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (m, 3H), 2.94 (br. s., 1H), 2.40-2.73 (m, 5H), 2.24-2.40 (m, 1H), 1.75-2.03 (m, 4H). MS (*m*/*z*): 460.5$[MH]^+$.

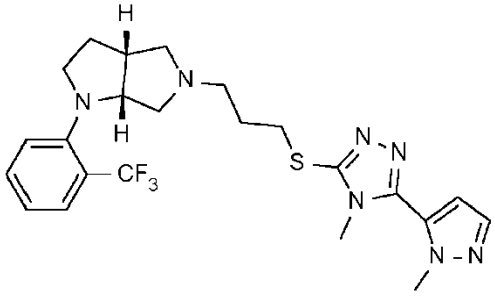
Ejemplo 185: 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E185)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 112 mg (E185, y = 58%) a partir de 1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p97, 100 mg, 0.39 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p45, 114 mg, 0.42 mmol). RMN: ^{1}H RMN *(*Acetona-*d_6*) δ*: 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (d, 1H), 3.22-3.35 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.56 (d, 1H), 2.39-2.52 (m, 3H), 2.16-2.25 (m, 2H), 1.79-1.93 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 492.4[MH]$^+$.

Ejemplo 186 y Ejemplo 187: 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E186, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2- (trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E187, Enantiómero 2)





4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E185, 110 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 37 mg de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E186, Enantiómero 1) y 38 mg de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E187, Enantiómero 2)

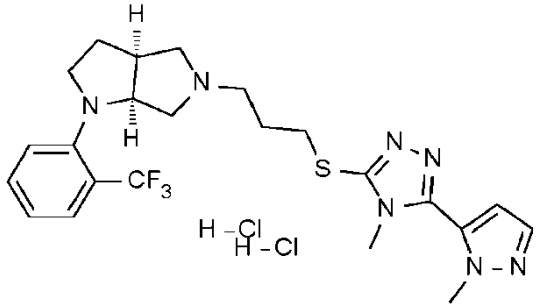
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 60/40 v/v
Rata de flujo (ml/min)	18
Detección DAD	220 nm
Bucle	2500 µl
inyección	55 mg (cada inyección)

Ejemplo 186 Enantiómero 1: tiempo de retención 6.9 min, 100% ee MS (m/z): 492.4 [MH]$^+$.

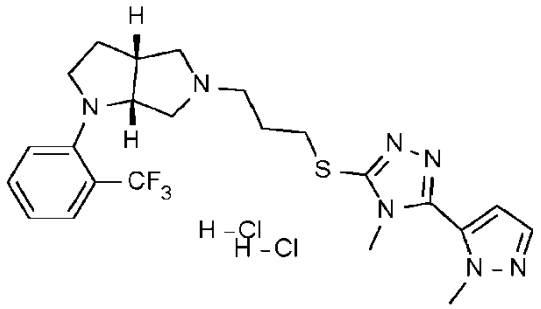
Ejemplo 187 Enantiómero 2: tiempo de retención 14.5 min, 100% ee MS (m/z): 492.4 [MH]$^+$.

Ejemplo 188: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E188, Enantiómero 1)



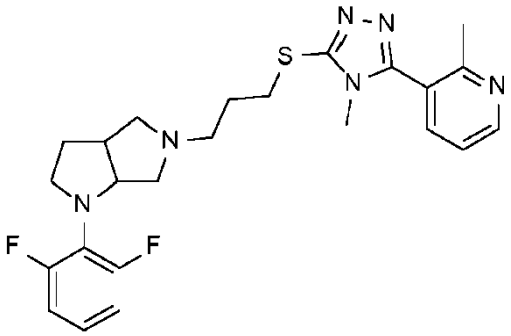
3-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E186, Enantiómero 1, 37 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 38 mg del compuesto del título (E188, Enantiómero 1). MS (m/z): 492.4 [MH]$^+$.

Ejemplo 189: Diclorhidrato de 3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E189, Enantiómero 2)



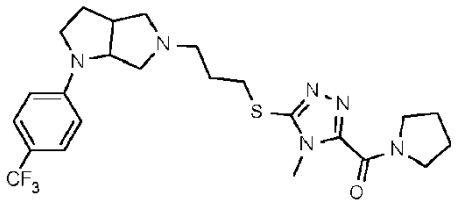
3-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E187, Enantiómero 2, 38 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 38 mg del compuesto del título (E189, Enantiómero 2). MS (m/z): 492.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 190: 3-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilpiridina (E190)



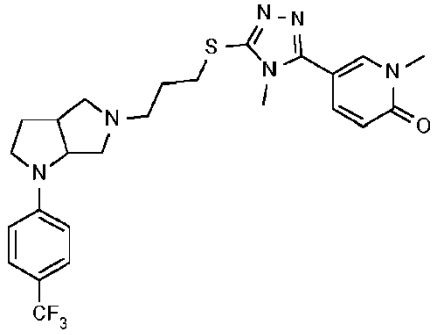
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 16.8 mg (E190, y = 27%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 30 mg, 0.134 mmol) y 3-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilpiridina (p47, 38 mg, 0.134 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.65 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.82-7.00 (m, 3H), 4.49 (br. s., 1H), 3.78-3.90 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.20-3.38 (m, 3H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.58-2.74 (m, 2H), 2.51 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.77-2.05 (m, 4H). MS *(m/z):* 471.4 $[MH]^+$.

Ejemplo 191: 4-metil-3-(pirrolidina-1-carbonil)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propilo) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E191)



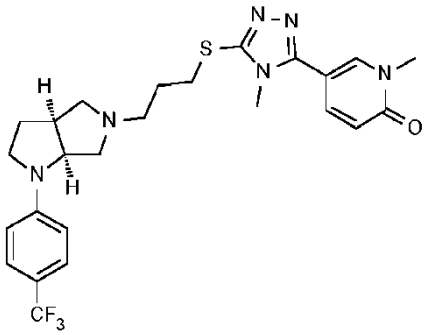
El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 60 mg (E191, y = 60%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)-4H-1,2,4-triazol (p51, 62 mg, 0.214 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.47 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 7H). MS (*m*/*z*): 509.0$[MH]^+$.

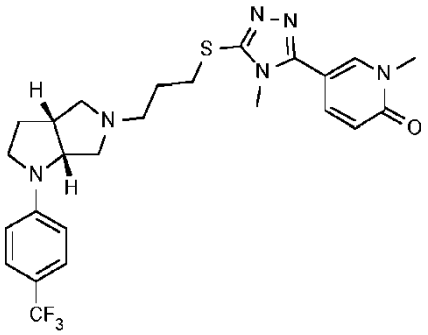
Ejemplo 192: 1-metil-5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E192)



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 37 mg (E192, y = 36%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (p53, 59 mg, 0.195 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.01-8.05 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.14-3.35 (m, 2H), 3.01 (br. s., 1H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.42-2.64 (m, 4H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.86-2.04 (m, 3H). MS (*m*/*z*)*:* 519.4[MH]$^+$.

Ejemplo 193 y Ejemplo 194: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E193, Enantiómero 1) y 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E194, Enantiómero 2)





1-metil-5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (E192, 32 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 9.8 mg de 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E193, Enantiómero 1) y 5.5 mg de 5-[5-({3-[(3aR, 6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E194, Enantiómero 2)

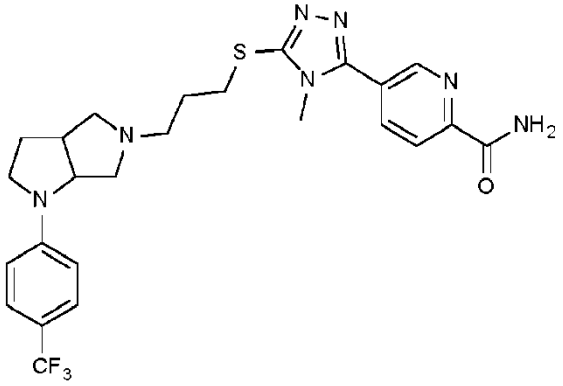
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 50/50 v/v
Rata de flujo (ml/min)	20
Detección DAD	220 nm
Bucle	1500 µl
inyección	21 mg (cada inyección)

Ejemplo 193 Enantiómero 1: tiempo de retención 11.9 min, 100% ee MS (m/z): 519.4 [MH]$^+$.

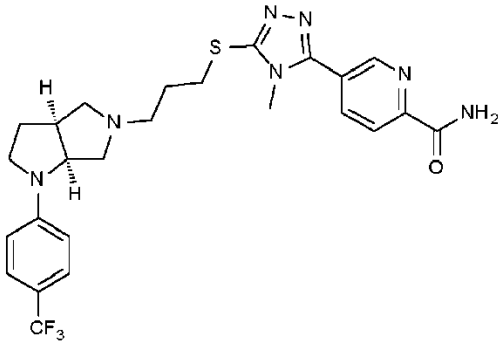
Ejemplo 194 Enantiómero 2: tiempo de retención 22 min, 100% ee MS (m/z): 519.4 [MH]$^+$.

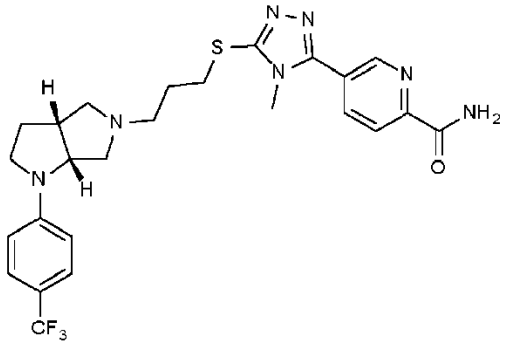
Ejemplo 195: 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridin-2-carboxamida (E195)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 36 mg (E195, y = 35%) a partir de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (preparado como en p73, 50 mg, 0.195 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida (p56, 61 mg, 0.195 mmol). RMN: ^{1}H RMN (*DMSO-d$_6$*) *δ*: 8.97-9.00 (m, 1H), 8.31-8.37 (m, 1H), 8.16-8.26 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 6.63-6.71 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 3H), 2.93 (br. s., 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 532.4[MH]$^+$.

Ejemplo 196 y Ejemplo 197: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E196, Enantiómero 1) y 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E197, Enantiómero 2)





5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridin-2-carboxamida (E195, 34 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 12.2 mg de 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E196, Enantiómero 1) y 11 mg de 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E197, Enantiómero 2).

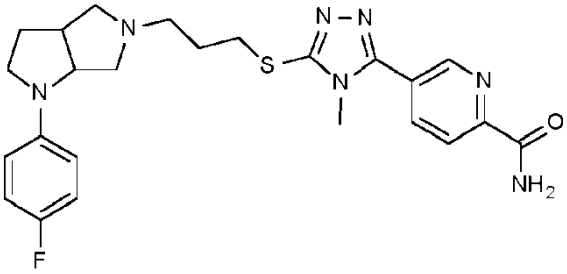
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol + 0.1% ipa) 30/70 v/v
Rata de flujo (ml/min)	20
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	17 mg (cada inyección)

Ejemplo 196 Enantiómero 1: tiempo de retención 12.4 min, 100% ee MS (m/z): 532.4 [MH]$^+$.

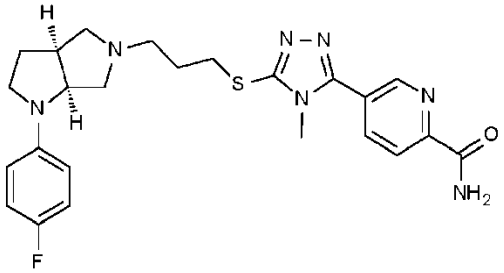
Ejemplo 197 Enantiómero 2: tiempo de retención 16.5 min, 100% ee MS (m/z): 532.4 [MH]$^+$.

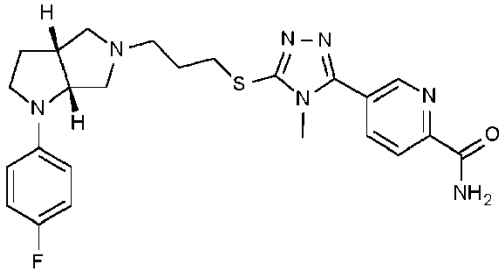
Ejemplo 198: 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E198)



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 64.2 mg (E198, y = 53%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p77, 50 mg, 0.24 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida (p56, 82 mg, 0.264 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 9.00 (m, 1H), 8.33-8.42 (m, 1H), 8.24-8.33 (m, 1H), 7.91-8.08 (m, 1H), 6.83-7.05 (m, 3H), 6.53-6.67 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.16-3.40 (m, 3H), 2.90-3.01 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.40-2.62 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.96 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 482.4[MH]$^+$.

Ejemplo 199 y Ejemplo 200: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil) -4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E199, Enantiómero 1) y 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E200, Enantiómero 2)





5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E198, 60 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 21 mg de 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E199, Enantiómero 1) y 22.4 mg de 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E200, Enantiómero 2)

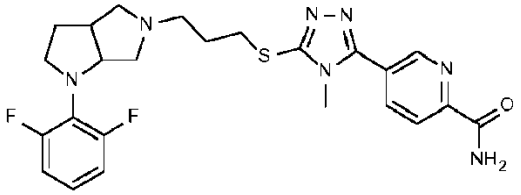
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	(Etanol/Metanol + 0.1% ipa) 30/70 v/v
Rata de flujo (ml/min)	18
Detección DAD	220 nm
Bucle	4500 µl
inyección	30 mg (cada inyección)

Ejemplo 199 Enantiómero 1: tiempo de retención 16 mm, 100% ee MS (m/z): 482.4 [MH]$^+$.

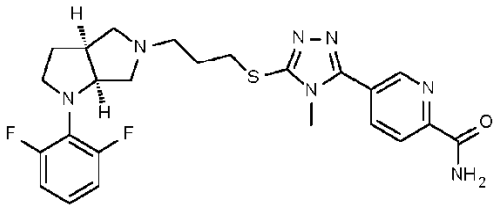
Ejemplo 200 Enantiómero 2: tiempo de retención 26.1 min, 100% ee MS (m/z): 482.4 [MH]$^+$.

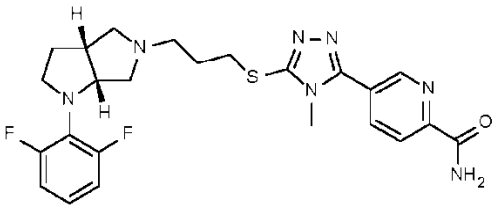
Ejemplo 201: 5-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E201)



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 36,3 mg (E201, y = 49%) a partir de 1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p80, 33.7 mg, 0.15 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida (p56, 51 mg, 0.165 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.98-9.02 (m, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H), 7.95-8.08 (m, 1H), 6.83-6.96 (m, 4H), 4.44-4.54 (m, 1H), 3.78-3.90 (m, 4H), 3.24-3.41 (m, 3H), 2.92 (d, 1H), 2.57-2.71 (m, 2H), 2.44-2.57 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 3H), 1.77-1.86 (m, 1H). MS (*m*/*z*): 500.3[MH]$^+$.

Ejemplo 202 y Ejemplo 203: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E202, Enantiómero 1) y 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E203, Enantiómero 2)





5-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E201, 33 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 8.3 mg de 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E202, Enantiómero 1) y 7.5 mg de 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5 il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E203, Enantiómero 2)

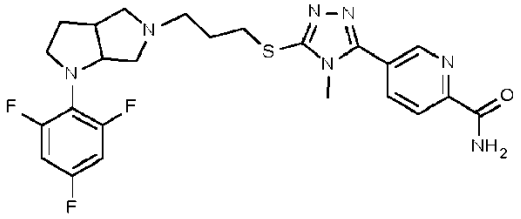
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(2-Propanol + 0.1% ipa) 22% v/v
Rata de flujo (ml/min)	45
Presión (bar)	120
Temperatura (°C)	38
Detección UV	220 nm
Bucle	400 µl
inyección	6.6 mg (cada inyección)

Ejemplo 202 Enantiómero 1: tiempo de retención 12.7 min, 100% ee MS (m/z): 500.3 [MH]$^+$.

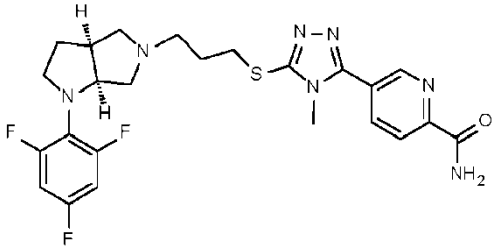
Ejemplo 203 Enantiómero 2: tiempo de retención 14.6 min, 100% ee MS (m/z): 500.3 [MH]$^+$.

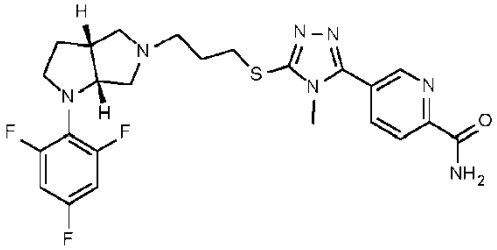
Ejemplo 204: 5-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E204)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 32.3 mg (E204, y = 50%) a partir de 1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p104, 30 mg, 0.124 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida (p56, 43 mg, 0.136 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 9.01 (m, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H), 8.28-8.33 (m, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 6.79-6.99 (m, 3H), 4.35 (br. s., 1H), 3.80-3.85 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 3H), 2.91 (br. s., 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.42-2.59 (m, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.89-2.04 (m, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H). MS (*m*/*z*): 518.3[MH]$^+$.

Ejemplo 205 y Ejemplo 206: 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E205, Enantiómero 1) y 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1- (2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E206, Enantiómero 2)





5-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E204, 28 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 8.1 mg de 5-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E205, Enantiómero 1) y 10.4 mg de 5-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida (E206, Enantiómero 2)

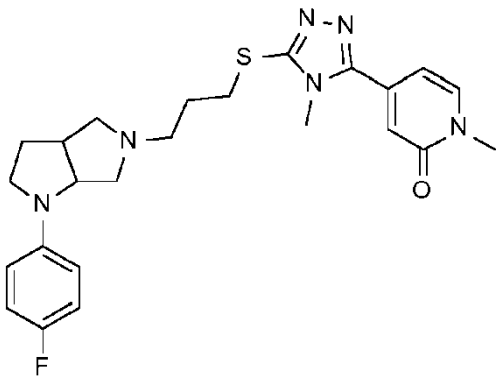
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(2-Propanol/Metanol + 0.1% ipa) 40/60 v/v
Rata de flujo (mL/min)	18
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	5 mg (cada inyección)

Ejemplo 205 Enantiómero 1: tiempo de retención 9.7 min, 100% ee MS (m/z): 5183 [MH]$^+$.

Ejemplo 206 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.2 min, 100% ee MS (m/z): 5183 [MH]$^+$.

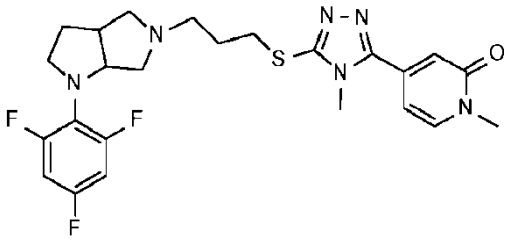
Ejemplo 207: 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E207)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 71 mg (E207, y = 63%) a partir de 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p77, 50 mg, 0.24 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil) sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (p58, 72 mg, 0.21 mmol). RMN: ^{1}H RMN

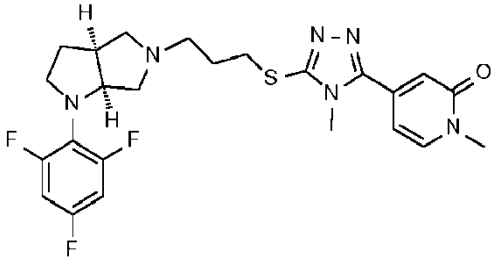
(Acetona-d_6) δ: 7.74 (d, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.54-6.63 (m, 3H), 4.01-4.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.45 (d, 1H), 3.15-3.39 (m, 4H), 2.97 (br. s., 1H), 2.73 (br. s., 2H), 2.38-2.63 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 3H). MS (*m*/*z*): 469.3[MH]$^+$.

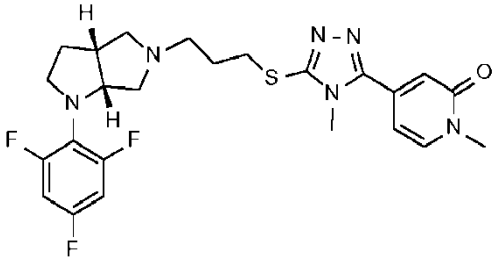
Ejemplo 208: 1-metil-4-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E208)



El compuesto del título se preparó en analogía con el método descrito en el Ejemplo 1 con un rendimiento de 32 mg (E208, y = 51%) a partir de 1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p104, 30 mg, 0.195 mmol) y 4-{5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (p58, 41 mg, 0.136 mmol). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.75 (d, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.20-3.36 (m, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 2H), 2.42-2.58 (m, 3H), 1.86-2.03 (m, 4H), 1.77-1.86 (m, 1H). MS (*m*/*z*): 505.3[MH]$^+$.

Ejemplo 209 y Ejemplo 210: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E209, Enantiómero 1) y 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E210, Enantiómero 2)





1-metil-4-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona (E208, 28 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 10.9 mg de 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E209, Enantiómero 1) y 12.7 mg de 4-[5-({3-[(3aR, 6aR o 3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E210, Enantiómero 2).

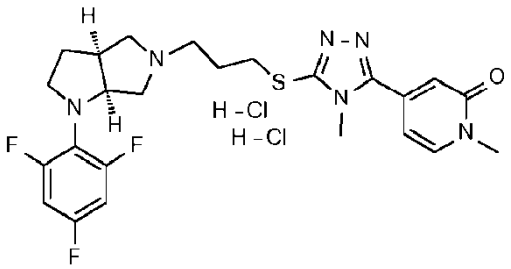
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol1/1 + 0.1% ipa) 30/70 v/v
Rata de flujo (ml/min)	17
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	7 mg (cada inyección)

Ejemplo 209 Enantiómero 1: tiempo de retención 5.4 min, 100% ee MS (m/z): 505.3 [MH]$^+$.

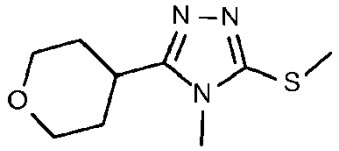
Ejemplo 210 Enantiómero 2: tiempo de retención 6.2 min, 100% ee MS (m/z): 505.3 [MH]$^+$.

Ejemplo 211: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona diclorhidrato (E211, Enantiómero 1)



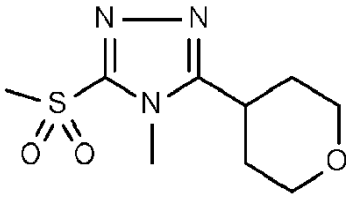
4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propilo}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (E209, Enantiómero 1, 10.9 mg) se disolvió en Et_2O y tratado con 2.2. eq. de HCl 2N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 11.1 mg del compuesto del título (E211, Enantiómero 1). MS (m/z): 505.3 $[MH]^+$.

Preparación 108: 4-metil-3-(metilsulfanil)-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol



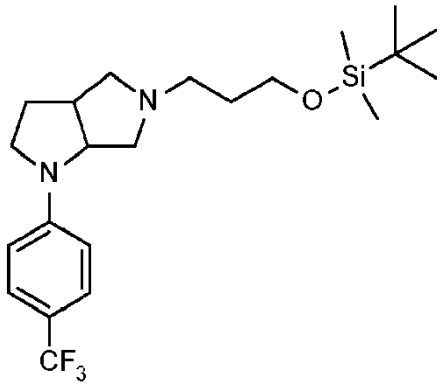
A una solución de 4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p4, 500 mg, 2.5 mmol) en EtOH (3.75 ml) de yodometano (187 µl, 3 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 30'. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en NaOH 1 M y se extrajo tres veces con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 482 mg del compuesto del título (p108, y = 90%) como un sólido blanco. MS (m/z): 214.2 $[MH]^+$.

Preparación 109: 3-metanosulfonil-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol



A una solución de 4-metil-3-(metilsulfanil)-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (p108, 482 mg, 2.26 mmol) en DCM (6 ml) Se añadió en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (1.17 g, 6.78 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió EtOAc para completar la disolución, seguido de $NaHCO_3$ solución saturada. Las fases se separaron y la acuosa se volvió a extraer antes con EtOAc y después con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 412 mg del compuesto del título (p109, y = 71%) como un sólido blanco. MS (m/z): 246.1 $[MH]^+$.

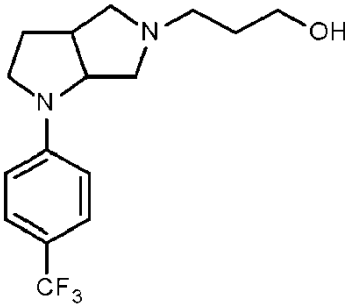
Preparación 110: 5-{3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]propil}-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol



Una mezcla de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 121 mg, 0.47 mmol), (3-bromopropoxi) (tert-butil) dimetilsilano (0.163 ml, 0.705 mmol), TEA (0.197 mL, 1.41 mmol), NaI (14 mg, 0.094 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 65ºC y se agitó durante 5 horas, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró a presión reducida y el

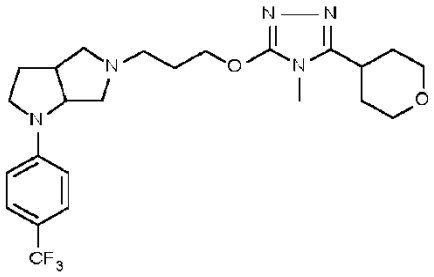
residuo se sometió a partición entre agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó luego por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 20%) proporcionando 175 mg del compuesto del título (p110, y = 87%). MS (m/z): 429.5 $[MH]^+$.

Preparación 111: 3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propan-1-ol



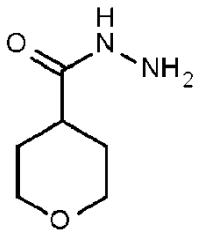
5-{3-[(tert-butildimetilsilil)oxi]propil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol (p110, 175 mg, 0.41 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y tratado con HCl 1 M (2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se evaporó el THF y el residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ solución saturada, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró proporcionando 105 mg del compuesto del título (p111, y = 81%) que se usó como tal en el siguiente paso. MS (mlz): 315.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 212: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propoxi)-4H-1,2,4-triazol (E212)



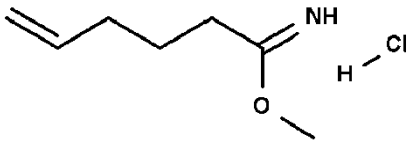
A una solución de 3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propan-1-ol (p111, 55 mg, 0.17 mmol) en DMF (1.5 ml), se añadió 3-metanosulfonil-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (p109, 43 mg, 0.17 mmol) seguido de NaH 60% en aceite mineral (10 mg, 0.255 mmol) y la mezcla se agitó en un aparato PLS a 60°C durante 4 h. Se añadió más NaH (2 x 10 mg) y la mezcla se agitó durante un tiempo total de 40 horas a 60°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a MeOH al 10%) y luego se purificó adicionalmente por FC en cartucho de NH (eluyendo de cHex a EtOAc) proporcionando 22 mg del compuesto del título (E212, y = 27%). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.45 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.39 (dt, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.94 (dt, 2H), 3.43-3.55 (m, 3H), 3.30-3.41 (m, 4H), 2.87-3.04 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 4H), 2.11-2.26 (m, 1H), 1.74-2.02 (m, 7H). MS (*m*/*z*): 480.5 $[MH]^+$.

Preparación 112: oxano-4-carbohidrazida



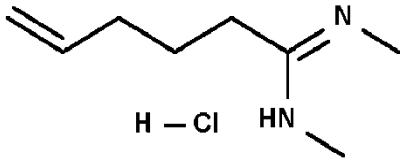
A una solución en agitación de tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (4 g, 27.75 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió monohidrato de hidrazina (10.8 ml, 222 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo activado. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se concentró al vacío proporcionando 3,9 g del compuesto del título (p112, y = 98%) como un sólido blanco. MS (m/z): 145.1 $[MH]^+$.

Preparación 113: clorhidrato de metil hex-5-enocarboximidato



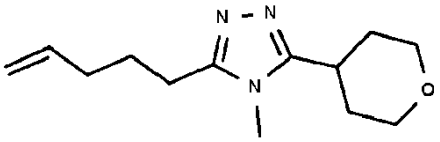
A una solución en agitación de 5-hexenonitrilo (2 g, 21.02 mmol) y MeOH (0.96 ml) en Et_2O (20 ml), a 0ºC, se burbujeó gas HCl durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite marrón se recogió con éter. El sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío proporcionando 1.20 g del compuesto del título (p113, y = 42%) como un sólido blanco que se usó como tal en la siguiente etapa. RMN: (*DMSO-d6*) *δ*: 11.34-11.86 (m, 1H), 5.68-5.89 (m, 1H), 4.93-5.11 (m, 2H), 3.98-4.14 (m, 3H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H)

Preparación 114: clorhidrato de N,N'-dimetilhexa-5-enimidamida



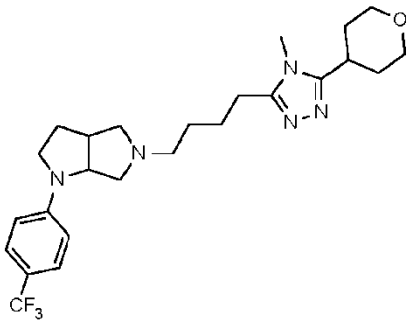
A una solución en agitación de clorhidrato de metil hex-5-enocarboximidato (p113, 1.29 g, 7.88 mmol) en MeOH (6 ml), a temperatura ambiente, se añadió una solución de $MeNH_2$ al 33% en peso en etanol (5.9 ml, 47.28 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 6 horas y durante la noche a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se concentró al vacío proporcionando clorhidrato de N,N'-dimetilhexa-5-enimidamida en crudo (p114, 1.47 g) como un aceite marrón pálido que se usó como tal en el siguiente paso. MS (m/z): 141.1 $[MH]^+$.

Preparación 115: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(pent-4-en-1-il)-4H-1,2,4-triazol



Una suspensión de clorhidrato de N,N'-dimetilhexa-5-enimidamida (p114, 1.47 g, 8.32 mmol), oxano-4-carbohidrazida (p112, 1.20 g, 8.32) y K_2CO_3 (1.15 g, 8.32 mmol) en MeOH (50 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. La mezcla se filtró y la solución orgánica se concentró al vacío. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a MeOH al 10%) para dar dos lotes del compuesto del título 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(pent-4-en- 1-il)-4H-1,2,4-triazol (p115, lote 1: 0.20 g, pureza >80% por RMN y lote 2: 0.75 g, pureza <70% por RMN). RMN: ^{1}H RMN (*CDCl3*) d: 5.74-5.91 (m, 1H), 4.94-5.12 (m, 2H), 3.99-4.17 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 4H), 1.83-2.02 (m, 3H)

Ejemplo 213: 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(4-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}butil)-4H-1,2,4-triazol (E213)

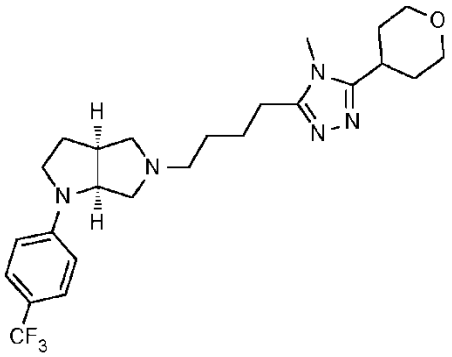


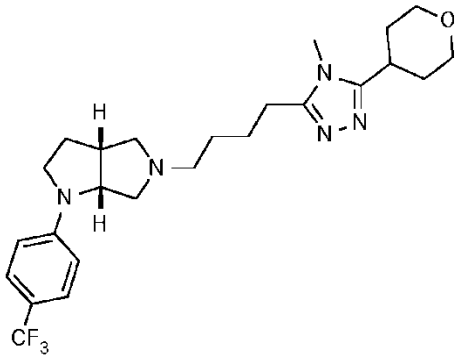
Paso A: A una solución de 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(pent-4-en-1-il)-4H-1,2,4-triazol (p115, 190 mg, 0.81 mmol) se añadieron subsecuentemente en THF/H_2O (7/1.4 ml) OsO_4 (0.28 ml, 0.041 mmol, solución al 4% en agua) y $NaIO_4$ (520 mg, 2.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando 84 mg de 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(pent-4-en-1-il)-4H-1,2,4-triazol como un aceite incoloro que se utilizó como tal.

Paso B: A una solución de 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(pent-4-en-1-il)-4H-1,2,4-triazol (de la etapa A, 80 mg) y 1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (preparado como en p73, 86 mg, 0.34 mmol) en DCM (2.5 ml), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (108 mg, 0.51 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a durante la noche. Se añadió una solución de cloruro de

amonio concentrado, la mezcla se diluyó con DCM, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a MeOH al 15%) proporcionando 81 mg del compuesto del título (E213, y = 49%). RMN: ^{1}H RMN (CLOROFORMO-$_d$) δ: 7.39-7.51 (m, 2H), 6.52-6.62 (m, 2H), 4.22 (br. s., 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 3.54 (dd, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.59-2.83 (m, 6H), 2.53 (br. s., 2H), 2.06 (s, 4H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.66 (br. s., 1H). MS (*m*/*z*): 478.5[MH]$^+$.

Ejemplo 214 y Ejemplo 215: 3-{4-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E214, Enantiómero 1) y 3-{4-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E215, Enantiómero 2)





4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(4-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}butil)-4H-1,2,4-triazol (E213, 81 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 25 mg de 3-{4-[(3aS, 6aS o 3aR, 6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol(E214, Enantiómero 1) y 26 mg de 3-{4-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E215, Enantiómero 2).

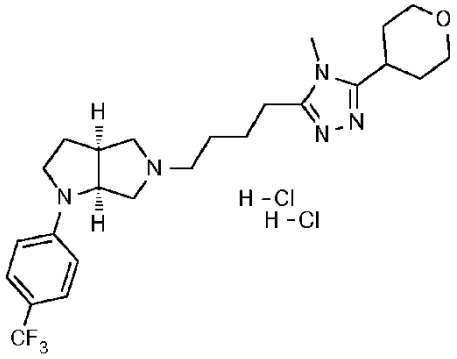
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(Metanol + 0.1% ipa) 25%
Rata de flujo (m/min)	46
Presión (bar)	120
Temperatura (°C)	38
Detección UV	220 nm
Bucle	500 µl
inyección	20.2 mg (cada inyección)

Ejemplo 214 Enantiómero 1: tiempo de retención 6.9 min MS (m/z): 478.5 [MH]$^+$.

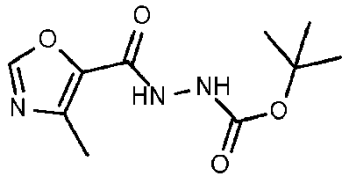
Ejemplo 215 Enantiómero 2: tiempo de retención 13.4 min MS (m/z): 478.5 [MH]$^+$.

Ejemplo 216: 3-{4-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato (E216, Enantiómero 1)



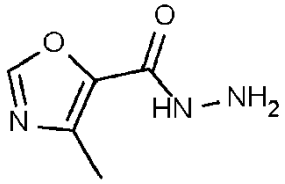
3-{4-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metilo-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol (E214, Enantiómero 1, 25 mg) se disolvió en DCM y se trató con 2.2. eq. de HCl 2 N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 26 mg del compuesto del título (E216, Enantiómero 1). MS (m/z): 478.5 $[MH]^+$.

Preparación 116: ({[(tert-butoxi)carbonil]amino}amino)(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metanona



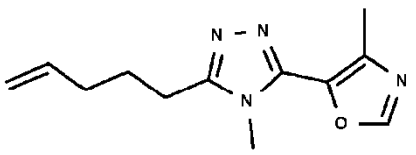
A una suspensión agitada de ácido 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxílico (1.0 g, 7.87 mmol) en DCM (10 ml), a temperatura ambiente, se añadió cloruro de oxalilo (1.5 ml, 11.81 mmol) en porciones, seguido después de 3 minutos por una cantidad catalítica de DMF (4 gotas) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego la mezcla transparente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y esta solución se añadió gota a gota a una solución en agitación de carbazato de tert-butilo (3.64 g, 27.55 mmol) y TEA (4.1 ml, 11.02 mmol) en DCM (10 ml), a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0ºC durante 3 horas, luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió con EA y agua. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de Cy a 60% de EA) para dar 2.45 g del compuesto del título (p116, rendimiento = cuantitativo.) Como un sólido ceroso blanco. MS (m/z): 242.2 $[MH]^+$.

Preparación 117: 4-metil-1,3-oxazol-5-carbohidrazida



A una solución en agitación de ({[(tert-butoxi)carbonil]amino}amino)(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metanona (p116, 1,23 g, 5.1 mmol) en dioxano (5 ml), a temperatura ambiente, se añadió 4N/dioxano HCl (26 ml) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío, luego se cargó en un SCX (eluyendo con MeOH y 2N NH_3/MeOH) proporcionando 366 mg del compuesto del título (p117, y = 51%) como un sólido amarillo claro. RMN: (*DMSO-d_6*) δ: 9.68 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 2.37 (s, 3H)

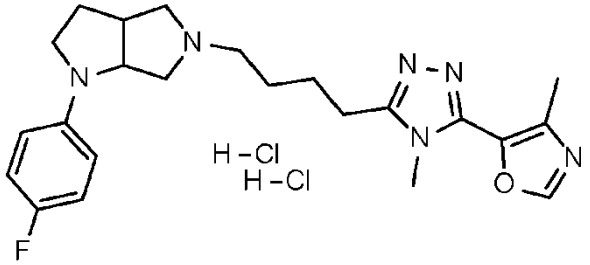
Preparación 118: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-(pent-4-en-1-il)-4H-1,2,4-triazol



Una mezcla de clorhidrato de N,N'-dimetilhexa-5-enimidamida (p114, 458 mg, 2.59 mmol), 4-metil-1,3-oxazol-5-carbohidrazida (p117, 366 mg, 2.59 mmol) y K_2CO_3 (537 mg, 3.89 mmol) en MeOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 32 h. Luego se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se recogió con DCM y solución acuosa concentrada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua, se secó

sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo con DCM/MeOH de 100/0 a 96/4) luego se purificó adicionalmente por FC en una columna NH (eluyendo con Cy/EA de 100/0 a 65/35) proporcionando 107 mg del compuesto del título (p118, y = 18%) como un sólido ceroso amarillo pálido. MS (m/z): 233.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 217: 3-{4-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato (E217)

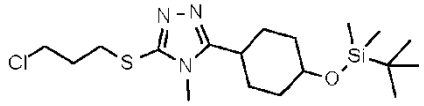


Paso A: A una solución de 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-(pent-4-en-1-il)-4H-1,2,4-triazol (p118, 107 mg, 0.46 mmol) en THF/H_2O (4/00.8 ml) se añadieron subsecuentemente OsO_4 (0.15 ml, solución al 4% en agua, 0.023 mmol) y $NaIO_4$ (295 mg, 1.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando 4-[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]butanal (107 mg) que se usó crudo en el siguiente paso.

Paso B: En un vial, una solución de 4-[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]butanal (53 mg de la etapa A) y 1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (p77,42 mg, 0.2 mmol) en DCM (0.6 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego $Na(AcO)_3BH$ (73 mg, 0.35 mmol) se añadió en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un aparato PLS. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución concentrada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por FC en SiO_2 (eluyente: DCM a MeOH al 5%), y luego se purificó nuevamente por FC en NH (eluyente: de Cy a EtOAC al 55%) para dar 3-{4-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (16 mg, y = 19%).

Paso C: 3-{4-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il] butil}-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (19 mg, de la etapa B) se disolvió en DCM (0.2 ml), luego se añadió HCl 2N/éter (0.041 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido así obtenido se trituró con éter y se secó al vacío a 45°C, proporcionando 3-{4-[1-(4-fluorofenil) -octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il] butil}-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato (E217, 17 mg, y = 90%) como un sólido blanco. RMN: ^{1}H RMN (*DMSO-d$_6$*) *δ*: 10.55-10.71 (m, 1H), 10.08-10.29 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.55-6.67 (m, 2H), 4.34 (br. s., 1H), 3.01-3.83 (m, 11H), 2.65-2.96 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.98-2.23 (m, 2H), 1.71-1.97 (m, 4H). MS (*m*/*z*): 425.4$[MH]^+$.

Preparación 119: 3-{4-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclohexil}-5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol



Paso a: A una solución en agitación de ácido 4-oxociclohexano-1-carboxílico (1.0 g, 7.03 mmol) en MeOH (65 ml), a temperatura ambiente, se añadió en porciones borohidruro de sodio (0.53 g, 14.07 mmol) y el resultado de la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió con DCM y HCl acuoso 1N. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida para dar ácido 4-hidroxiciclohexano-1-carboxílico (0.62 g) que se usó como tal en el siguiente paso.

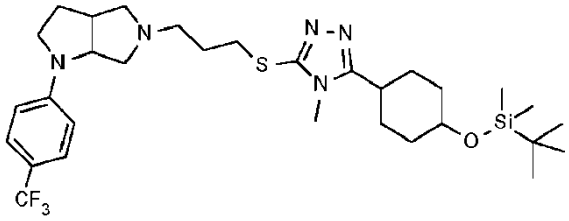
Paso b: A una solución en agitación de ácido 4-hidroxiciclohexano-1-carboxílico (0.62 g de la etapa a) e imidazol (0.59 g, 8.60 mmol) en DMF (4 ml), a temperatura ambiente, se añadió TBDMSCl (0.71 g, 4.63 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron éter y HCl acuoso 1 M, la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando ácido 4- [(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclohexano-1-carboxílico (0.80 g) que se utilizó crudo en el siguiente paso.

Paso c: A una solución en agitación de ácido 4-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclohexano-1-carboxílico (0.80 g de la etapa b) en DMF (4 ml), se añadieron subsecuentemente 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.36 g, 3.41 mmol) y DIPEA (1.0 ml, 5.56 mmol). La mezcla se enfrió a 0ºC y luego se añadió T3P (50% p/EA) (2.8 ml, 4.64 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de NaOH 4 M (pH resultante ~8) y se separaron las dos fases resultantes (se eliminó la capa orgánica superior). Se añadió NaOH 4 M adicional hasta pH ~11, luego la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó durante 40 minutos. Después de permitir que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso al 37% a pH 5 y la mezcla se

extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 4-(4-metil-5-sulfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il)ciclohexan-1-ona (0.17 g) que se utilizó crudo en el siguiente paso.

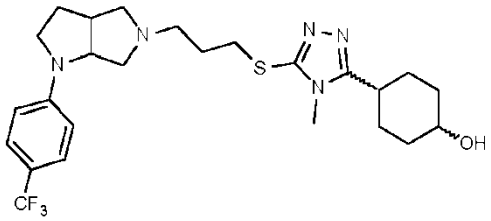
Paso d: A una solución de 5-{4-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclohexil}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (170 mg de la etapa c) en MeOH/acetona (0.8 ml/1.9 ml) a temperatura ambiente, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (0.067 ml, 0.67 mmol) seguido de K_2CO_3 (101 mg, 0.73 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EA, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de Cy a 50% EA) para dar 3-{4-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclohexil}-5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (p119, 142 mg como mezcla de isómeros). MS (m/z): 404.4 $[MH]^+$.

Preparación 120: 3-{4-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclohexil}-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol



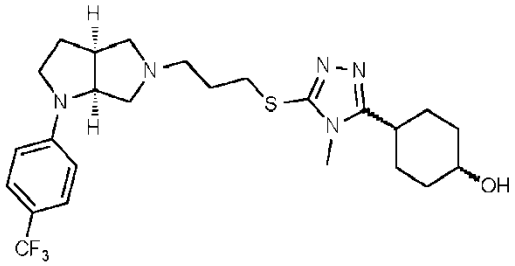
Un vial sellado que contenía una mezcla de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol (preparado como en p73, 88 mg, 0.34 mmol), 3-{4-[(tertbutildimetilsilil)oxi]ciclohexil}-5-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (p119, 126 mg, 0.31 mmol), Na_2CO_3 (39 mg, 0.37 mmol) y NaI (46 mg, 0.31 mmol) y DMF (0.4 ml) se agitó a 60°C en un aparato PLS. La mezcla se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyente: DCM a MeOH al 3%) para dar 69 mg del compuesto del título (p120, y = 15%). MS (m/z): 624.7 $[MH]^+$.

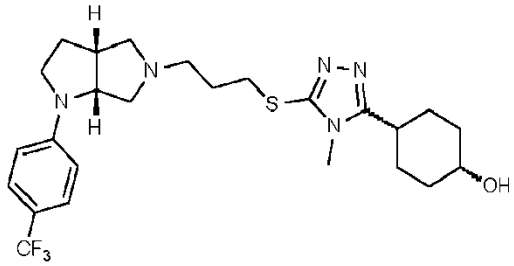
Ejemplo 218: 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} ciclohexan-1-ol (E218, diastereoisómero racémico como mezcla geométrica)



A una solución de 3-{4-[(tert-butildimetilsilil)oxi]ciclohexil}-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo [2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (p120, 69 mg, 0.11 mmol) en THF (0.8 ml), a temperatura ambiente, se añadió una solución 1 M/THF de TBAF (0.12 ml, 0.12 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por FC sobre SiO_2 (eluyente: DCM a 25% de MeOH) para dar 27 mg del compuesto del título (E218, y = 48%). RMN: ^{1}H RMN *(CDCl$_3$) δ*: 7.43 (d, 2H), 6.55 (d, 2H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 4H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.11-3.28 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 1H), 2.46-2.75 (m, 7H), 2.08-2.22 (m, 3H), 1.62-2.04 (m, 7H), 1.34-1.47 (m, 2H). MS (*m*/*z*): 510.5$[MH]^+$.

Ejemplo 219 y Ejemplo 220: 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol (E219, enantiómero 1 isómero geométrico único desconocido) y 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol (E220, Enantiómero 2 isómero geométrico único desconocido)





4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} ciclohexan-1-ol (E218, diastereoisómero racémico (CIS) como mezcla geométrica, 25 mg) se separó en los isómeros

individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 7.7 mg de 4-[5-({3-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol (E219, Enantiómero 1 isómero geométrico único desconocido) y 8.8 mg de 4-[5-({3-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol (E220, Enantiómero 2 isómero geométrico único desconocido).

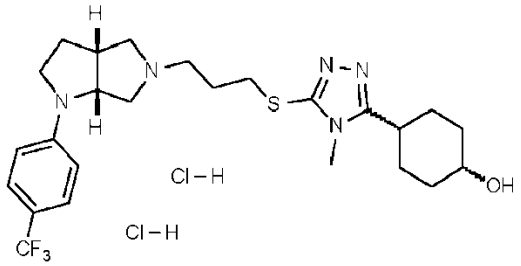
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AS-H (25 x 2 cm), 5 µm
Modificador	(Metanol + 0.1% ipa) 9%
Rata de flujo (ml/min)	44
Presión (bar)	120
Temperatura (°C)	38
UV detección UV	220 nm
Bucle	500 µl
inyección	12.5 mg (cada inyección)

Ejemplo 219 Enantiómero 1 isómero geométrico único desconocido: tiempo de retención 12.7 min, 94.1% aa RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.45 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 4.20-4.25 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.98 (br. s., 1H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.39-2.59 (m, 4H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.32-1.44 (m, 2H). MS (*m*/*z*): 510.5 $[MH]^+$.

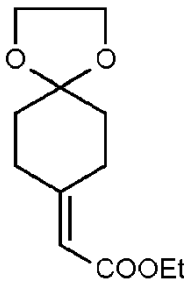
Ejemplo 220 Enantiómero 2 isómero geométrico simple: tiempo de retención 15.6 min, 100% aa RMN: 1H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.45 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 4.20-4.25 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.98 (br. S., 1H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.39-2.59 (m, 4H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.60- 1,73 (m, 2H), 1,32-1,44 (m, 2H). MS (m / z): 510,5 [MH] +.

Ejemplo 221: Diclorhidrato de 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il} propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}ciclohexan-1-ol (E221, Enantiómero 2 isómero geométrico único desconocido)



4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} ciclohexan-1-ol (E220, Enantiómero 2 isómero geométrico único desconocido, 8.8 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 2.2. eq. de HCl 2N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 8 mg del compuesto del título (E221, Enantiómero 2). MS (m/z): 510.5 $[MH]^+$.

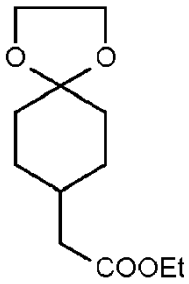
Preparación 121: acetato de etil 2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilideno}



A una suspensión de NaH (suspensión al 60% en aceite) (1.42 g, 35.45 mmol) en THF (190 ml) a 0°C, bajo N_2, se utilizó acetato de etilo 2-(dietoxifosforilo) (7 ml, 35.45 mmol) agregado gota a gota. La mezcla se agitó durante 30',

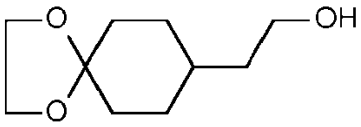
luego se añadió gota a gota 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (5 g, 32 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se recogió con Et_2O, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener 7.58 g del compuesto del título (p121, rendimiento = cuantitativo) como un aceite incoloro. MS (m/z): 227.2 $[MH]^+$.

Preparación 122: acetato de etilo 2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}



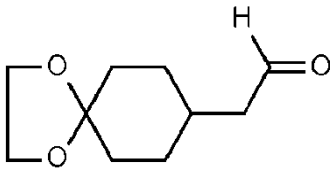
Se disolvió acetato de etilo 2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilideno} (p121, 7.48 g, 33 mmol) en MeOH (150 ml) bajo N_2 y se añadió formiato de amonio (18.7 mg, 297 mmol) seguido de Pd/C (1.12 g). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1.5 h. Después de enfriar, se filtró sobre una almohadilla de Celite®, el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite incoloro. Se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre un separador de fases y se concentró para obtener 4.24 g del compuesto del título (p122, y = 56%), como un aceite incoloro. MS (m/z): 229.2 $[MH]^+$.

Preparación 123: 2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}etan-1-ol



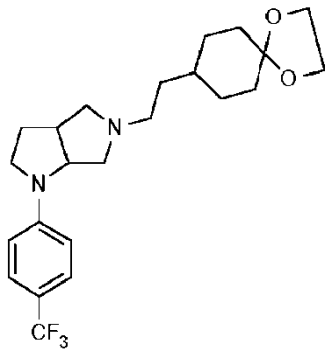
A una solución de acetato de etilo 2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilo} (p122, 4.24 g, 18.6 mmol) en THF (35 ml), bajo N_2, a -78°C, se añadió $LiAlH_4$ 2 M en THF (7.5 ml, 14.88 mmol) lentamente gota a gota. La reacción se levantó parcialmente del baño de hielo seco y se dejó calentar gradualmente y se agitó durante 2.5 h. Se añadió Na_2SO_4* 10 H_2O en porciones a -20°C hasta que cesó la evolución de gas. Se filtró sobre una almohadilla de Celite® y se concentró para obtener 4.08 g del compuesto del título (p123, rendimiento = crudo) como un sólido blanco. MS (m/z): 187.2 $[MH]^+$.

Preparación 124: 2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}acetaldehído



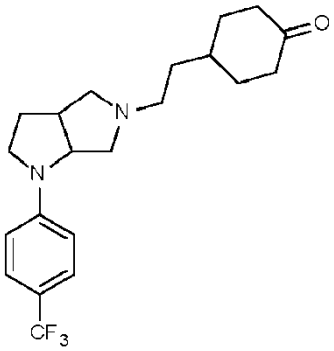
A una solución de 2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}etan-1-ol (p123, 1.5 g, 8.05 mmol) en DMSO (57 ml) se añadió TEA (11 ml, 78.1 mmol), seguido por complejo de trióxido de azufre piridina (4.04 g, 25.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo tres veces con DCM, los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre un separador de fases y se concentraron para obtener un líquido amarillo. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo tres veces con Et_2O, los compuestos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para obtener 1.016 g del compuesto del título (p124, rendimiento = crudo) como un aceite amarillo, que se usó como tal en el siguiente experimento. MS (m/z): 185.1 $[MH]^+$.

Preparación 125: 5-(2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}etil)-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol



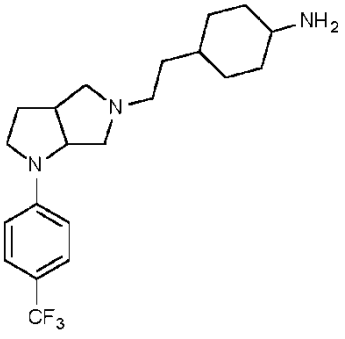
A una suspensión de 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (preparado como en p73, 60 mg, 0.234 mmol) en DCM (2.5 ml), se añadió 2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}acetaldehído (p124, 43 mg, 0.234 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se enfrió a 0ºC. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg, 0.351 mmol), se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se dejó agitar a esa temperatura. Al día siguiente se trató con $NaHCO_3$ solución saturada, y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 91.5 mg de aceite amarillo. Se purificó por FC en cartucho NH (eluyendo de cHex 10/0 a 30% EtOAc), proporcionando 79 mg del compuesto del título (p125, y = 73%), como un aceite incoloro. MS (m/z): 425.4 $[MH]^+$.

Preparación 126: 4-(2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}etil)ciclohexan-1-ona



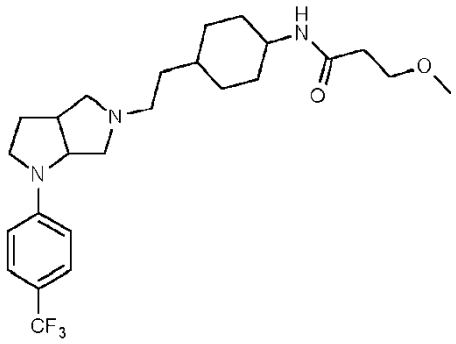
A una solución de 5-(2-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}etil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol (p125, 79 mg, 0.19 mmol) en una mezcla THF/H_2O 0.45/0.45 ml, se añadió HCl 6 N (0.048 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se enfrió luego a 10ºC y se trató con $NaHCO_3$ solución saturada, hasta pH ~8, luego se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, la acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron proporcionando 61 mg del compuesto del título (p126, y = 77%) como un aceite incoloro que se usó como tal en el siguiente paso. MS (m/z): 381.4 $[MH]^+$.

Preparación 127: 4-(2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5 il}etil)ciclohexan-1-amina



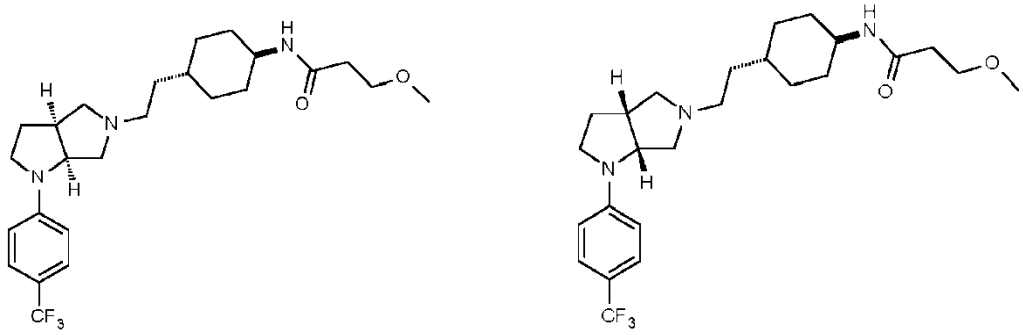
Una mezcla de 4-(2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}etil)ciclohexan-1-ona (p126, 61 mg, 0.16 mmol), acetato de amonio (123 mg, 1.6 mmol), cianoborohidruro de sodio (70 mg, 1.12 mmol) en MeOH (2.5 ml) se calentaron a 55°C durante 1.5 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 2 con HCl 6 N. Luego se basificó usando NaOH 2 M y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 63.5 mg del compuesto del título (p127, rendimiento = cuantitativo) como un sólido blanco pegajoso. MS (m/z): 382.3 $[MH]^+$.

Preparación 128: Mezcla isomérica 3-metoxi-N-[4-(2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}etil) ciclohexil] propanamida



Una mezcla de HOBt∗H_2O (22 mg, 0.1669 mmol), EDC∗HCl (32 mg, 0.166 mmol), ácido 3-metoxipropionico (16 µl, 0.166 mmol) y TEA (70 µl, 0.5 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10'. Después de este tiempo, se añadió 4-(2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5il} etil)ciclohexan-1-amina (p127, 63.5 mg, 0.166 mmol) en DCM (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego se lavó con $NaHCO_3$, NH_4Cl y salmuera, se secó sobre un tubo de filtro separador de fases y se concentró. El residuo se purificó por FC en cartucho NH (eluyendo de cHex a EtOAc al 40%) para proporcionar el compuesto del título (p128, 50 mg) como mezcla cis/trans. MS (m/z): 468.5 $[MH]^+$.

Ejemplo 222 y Ejemplo 223: N-(4-{2[(3aS,6aS o 3aR,6aR)1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil} ciclohexil)-3 metoxipropanamida (E222, Enantiómero 1 isómero trans), y N-(4-{2-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil}ciclohexil)-3-metoxipropanamida (E223, Enantiómero 2 isómero trans)



3-metoxi-N-[4-(2-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}etil)ciclohexil]propanamida mezcla isomérica (p128, 50 mg) se separó en los enantiómeros individuales de isómero geométrico trans por HPLC quiral preparativa, 12.3 mg de N-(4-{2[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil}ciclohexil)-3 metoxipropanamida (E222, Enantiómero 1 isómero geométrico trans) y 13.3 mg de N-(4-{2-[(3aR,6aR o 3aS,6aS)-1-[4- (trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil}ciclohexil)-3-metoxipropanamida (E223, Enantiómero 2 isómero geométrico trans).

Cromatografía preparativa:

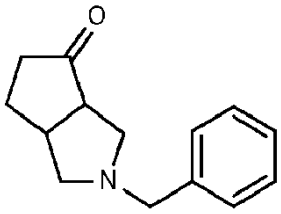
Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 µ
Fase móvil	n-Hexano/Etanol 75/25% v/v
Rata de flujo (ml/min)	14 ml/min
Detección DAD	220 nm
Bucle	700 µl
Inyección	11.7 mg/inyección

Ejemplo 222 Enantiómero 1 isómero trans: tiempo de retención 9.2 min, 100% ee RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.45 (d, 2 H), 6.79 (d, 1 H), 6.68 (d, 2 H), 4.21 (t, 1 H), 3.57 - 3.62 (m, 1 H), 3.56 (t, 2 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.36 (td, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.89 - 3.05 (m, 1 H), 2.72 (dd, 1 H), 2.65 (dd, 1 H), 2.33 - 2.43 (m, 3 H), 2.30 (t, 2 H), 2.11 - 2.22 (m, 1

H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.34 (q, 2 H), 1.26(dd, 1 H), 1.06 - 1.19 (m, 2 H), 0.91 - 1.05 (m, 2 H). MS (*m*/*z*): 468.5 $[MH]^+$.

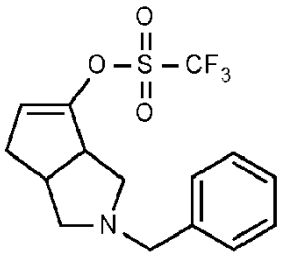
Ejemplo 223 Isómero de Enantiómero 2 trans: tiempo de retención 10.3 min, 96.2% ee RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 7.45 (d, 2 H), 6.79 (d, 1 H), 6.68 (d, 2 H), 4.21 (t, 1 H), 3.57 - 3.62 (m, 1 H), 3.56 (t, 2 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.36 (td, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.89 - 3.05 (m, 1 H), 2.72 (dd, 1 H), 2.65 (dd, 1 H), 2.33 - 2.43 (m, 3 H), 2.30 (t, 2 H), 2.11 - 2.22 (m, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.34 (q, 2 H), 1.26(dd, 1 H), 1.06 - 1.19 (m, 2 H), 0.91 - 1.05 (m, 2 H). MS (*m*/*z*): 468.5 $[MH]^+$.

Preparación 129: 2-bencil-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-ona



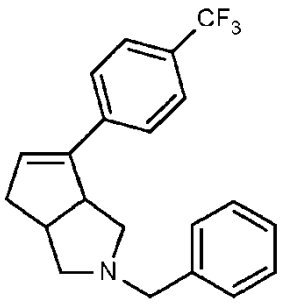
A una solución enfriada con hielo de 2-ciclopenten-1-ona (0.84 ml, 8 mmol) y bencil-1-metoximetil-1-trimetilsililmetil amina (3 ml, 12 mmol) en DCM (40 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0.06 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FC en un cartucho C18 (eluyendo de H_2O+1% de FA a 10% de CH_3CN+1% de FA) proporcionando 700 mg del compuesto del título (p129, y = 40%) como un aceite rosa-naranja. MS (m/z): 216.2 $[MH]^+$.

Preparación 130: 2-bencil-1H,2H, 3H, 3aH,6H,6aH-ciclopenta[c]pirrol-4-il trifluorometanosulfonato



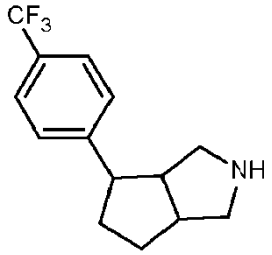
Se enfrió una solución de 2-bencil-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-ona (p129, 350 mg, 1.625 mmol) en THF (15 ml) a -78ºC; se añadió LiHMDS (2.11 ml, 2.11 mmol) gota a gota. Una vez que se completó la adición, la solución se agitó durante 30 minutos, luego se añadió una suspensión de N-Fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (754 mg, 2.11 mmol) en THF (5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se dejó bajo agitación a esa temperatura. Se añadieron agua y EtOAc, el producto se extrajo varias veces y las fases orgánicas reunidas se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 30%) para proporcionar 140 mg del compuesto del título (p130, y = 25%). MS (m/z): 348.2 $[MH]^+$.

Preparación 131: 2-bencil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H,2H,3H,3aH,4H,6aH-ciclopenta[c]pirrol



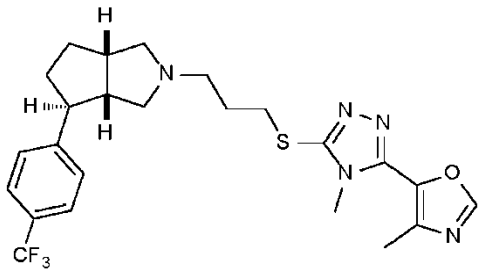
Se disolvieron 2-bencil-1H,2H,3H,3aH,6H,6aH-ciclopenta[c]pirrol-4-il trifluorometanosulfonato (p130, 140 mg, 0.4 mmol) y ácido 4-(Trifluorometil)fenilborónico (152 mg, 0.8 mmol) en EtOH/tolueno (2+1 ml), se añadió Na_2CO_3 acuoso 2 M (0.4 ml, 0.8 mmol) antes de burbujear N_2 durante 5 minutos, luego se añadió Pd tetrakis (46 mg, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 90 min. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se concentró, y el residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 40%) para proporcionar 90 mg del compuesto del título (p131, y = 65%). MS (m/z): 344.3 $[MH]^+$.

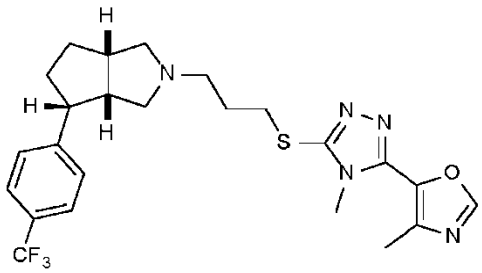
Preparación 132: 4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol



Se añadió formiato de amonio (165 mg, 2.62 mmol) a una solución de 2-bencil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H,2H,3H,3aH, 4H,6aH-ciclopenta[c]pirrol (p131, 90 mg, 0.262 mmol) en MeOH (8 ml) bajo N_2. Se añadió Pd/C (50 mg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite® usando MeOH. El disolvente se evaporó y el residuo se cargó en SCX eluyendo con NH_3 1 N en MeOH para proporcionar, después de la evaporación, 46 mg del compuesto del título (p132, rendimiento = crudo) como una mezcla de diasteroisómeros que se usó como tal en el siguiente paso. MS (m/z): 256.2 $[MH]^+$.

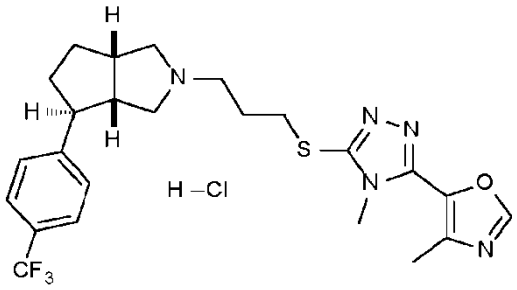
Ejemplo 224 y Ejemplo 225: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S o 4R)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol (E224, Diasteroisómero 1) y 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol- 5-il)-5-({3-[(4R o 4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol (E225, Diasteroisómero 2)





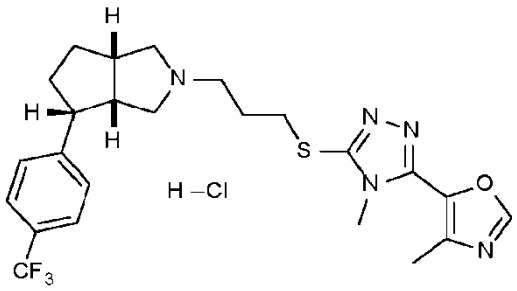
4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol (p132, 46 mg, 0.18 mmol), 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5- (4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 54 mg, 0.198 mmol), Na_2CO_3 (21 mg, 0.198 mmol) y NaI (30 mg, 0.198 mmol) fueron disueltos en DMF (0.2 ml) y calentados a 60°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y se extrajo varias veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por FC en un cartucho NH (eluyendo de cHex al 35% de EtOAc) para proporcionar 5 mg de base libre del compuesto del título (E224, y = 6%, diastereoisómero 1) como un aceite amarillo pálido y 20 mg de la base libre del compuesto del título isómero 2 (E225, y = 22%, diastereoisómero 2) como un aceite amarillo pálido. MS (m/z): 492.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 226: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S o 4R)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il] propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol clorhidrato (E226, Diasteroisómero 1)



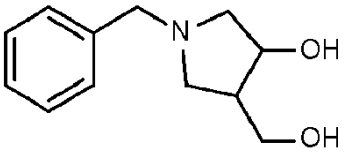
4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S o 4R)-4-[4-(trifluorometil)-fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil} sulfanil)-4H-1,2,4-triazol (E224, Diastereoisómero 1, 5 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 1.1 eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 5 mg del compuesto del título (E226, Diastereoisómero 1) como un sólido blanco. RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.27 (s, 1 H), 7.51 - 7.69 (m, 4H), 3.88 - 3.96 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.52 - 3.64 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.30 - 3.36 (m, 2 H), 3.23 - 3.28 (m, 1 H), 3.12 - 3.23 (m, 2 H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3 H), 2.23 - 2.41 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.08 (br. s., 1 H), 1.72 - 1.86 (m, 1 H). MS (*m*/*z*): 492.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 227: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4R o 4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il] propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol clorhidrato (E227, Diasteroisómero 2)



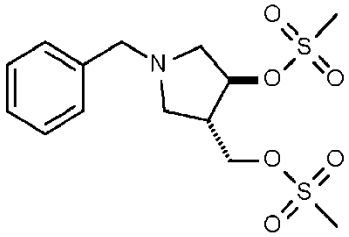
4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4R o 4S)-4-[4-(trifluorometil)-fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil} sulfanil)-4H-1,2,4-triazol (E225, Diastereoisómero 2, 20 mg) se disolvió en Et_2O y se trató con 1.1 eq de HCl 1N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 20 mg del compuesto del título como un sólido blanco (E227, Diastereisómero 2). RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 13.08 (br. s., 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.54 - 7.73 (m, 5 H), 3.82 - 3.94 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.48 (br. s., 2 H), 3.39 (t, 2 H), 3.23 (t, 3 H), 3.13 (t, 1 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.35 - 2.47 (m, 4 H), 2.10 - 2.28 (m, 4 H), 1.75 (dd, 1 H). MS (*m*/*z*): 492.3 $[MH]^+$.

Preparación 133: 1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol



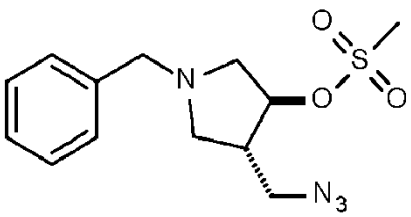
A una solución en agitación de 1-bencil-4-oxopirrolidina-3-carboxilato de etilo (5 g, 20,2 mmol) en MeOH (75 ml) a 0°C, se añadió $NaBH_4$ (4.58 g, 121.2 mmol) en porciones de 250 mg en 30'. Luego la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (75 ml) y NaOH 2 M (25 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó nuevamente con EtOAc (60 ml x 2). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 5.7 g de un aceite amarillo que se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a MeOH al 100%) para obtener 1.88 g del compuesto del título como un aceite amarillo (p133). MS (m/z): 208.2 $[MH]^+$.

Preparación 134: metanosulfonato de [1-bencil-4-(metanosulfoniloxi)pirrolidin-3-il]metilo



Se disolvió 1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (p133, 1.88 g, 9 mmol) en DCM (27 ml) y se añadió TEA (3.14 ml, 22.5 mmol). La solución se enfrió a 0ºC y se añadió cloruro de metanosulfonilo (1.53 ml, 19.8 mmol) gota a gota durante 30'. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 2 horas. Se añadieron más TEA (0.628 ml, 4.5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.347 ml, 4.5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Luego, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaOH 1 M (25 ml x 2) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de 60% de Cy a EtOAc) para obtener 590 mg del compuesto del título (p134, y = 18%, diastereoisómero TRANS) como un aceite amarillo. MS (m/z): 364.3 $[MH]^+$.

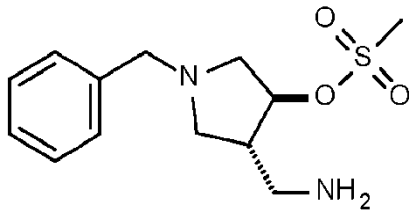
Preparación 135: metanosulfonato de 4-(azidometil)-1-bencilpirrolidin-3-ilo



Metanosulfonato de [1-bencil-4-(metanosulfoniloxi)pirrolidin-3-il]metilo (p134, 590 mg, 1.6 mmol) se disolvió en DMF (9 ml) y se añadió azida de sodio por porciones (104 mg, 1.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

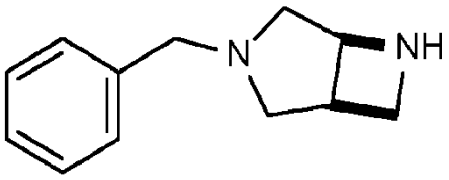
durante 5 días. La reacción se diluyó luego con EtOAc (270 ml) y se lavó con agua (9 x 15 ml). La fase orgánica se concentró rápidamente al vacío para obtener un aceite amarillo que se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc al 50%) para obtener 303 mg del compuesto del título (p135, y = 61%) como un aceite incoloro. MS (m/z): 311.2 $[MH]^+$.

Preparación 136: metanosulfonato de 4-(aminometil)-1-bencilpirrolidin-3-ilo



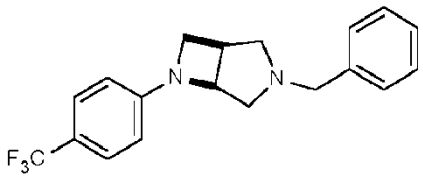
Se disolvió metanosulfonato de 4-(azidometil)-1-bencilpirrolidin-3-ilo (p135, 303 mg, 0.98 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió PtO_2 (30.3 mg, 0.13 mmol) y la mezcla se agitó bajo 1 atm de H_2 por 1h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para obtener 277 mg del compuesto del título (p136, y = 99%) como gel incoloro. MS (m/z): 285.2 $[MH]^+$.

Preparación 137: 3-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano



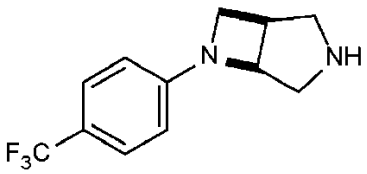
Se calentó metanosulfonato de 4-(aminometil)-1-bencilpirrolidin-3-ilo (p136, 277 mg, 0.97 mmol) a reflujo en 1,4-dioxano (5 ml) durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para obtener 304 mg del compuesto del título (p137, rendimiento = crudo), como un aceite marrón que se usó crudo en el siguiente experimento. MS (m/z): 189.2 $[MH]^+$.

Preparación 138: 3-bencil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo-[3.2.0]heptano



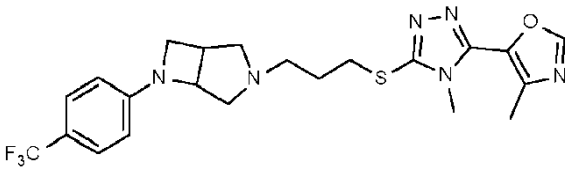
Se disolvieron 3-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (p137, 304 mg, 0.97 mmol), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (0.177 ml, 1.26 mmol), BINAP (78 mg, 0.126 mmol) y t-BuONa (244 mg, 2.54 mmol) en tolueno (4 ml) y se desgasificaron durante 10', luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (25 mg, 0.0276 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 3 horas. La solución se filtró a través de Celite® usando EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite marrón que se purificó mediante FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de Cy a EtOAc al 10%) para obtener 150.8 mg del compuesto del título (p138, y = 46%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 333.3 $[MH]^+$.

Preparación 139: 6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano



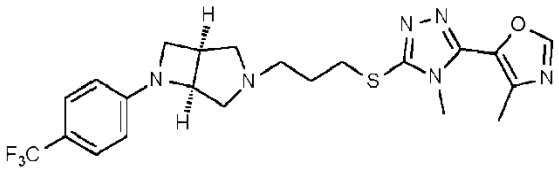
3-bencil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (p138, 150.8 mg, 0.45 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) bajo N_2 y se añadió formiato de amonio (255 mg, 4.05 mmol) seguido de Pd/C (15 mg). La reacción se calentó a 78°C durante 1 h. Después de enfriar, se filtró sobre una almohadilla de Celite®, el disolvente se evaporó para proporcionar un sólido gris. Se sometió a partición entre DCM y $NaHCO_3$ (fase acuosa pH ~7) y se lavó tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para obtener 88 mg del compuesto del título (p139, y = 64%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 243.2 $[MH]^+$.

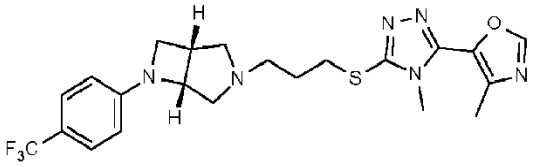
Ejemplo 228: 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (E228)



6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (p139, 54 mg, 0.22 mmol), 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil- 5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 60 mg, 0.22 mmol), Na_2CO_3 (28 mg, 0.264 mmol) y NaI (40 mg, 0.264 mmol) se disolvieron en DMF (0.180 ml) y se calentaron a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fase y se evaporó para obtener 85 mg de un aceite amarillo que se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a 5% de MeOH) para obtener dos lotes de compuesto del título 27 mg y 25 mg respectivamente (E228, y = 49% en 2 lotes) como una goma amarilla. RMN: ^{1}H RMN (Acetona-d_6) δ: 8.26 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.46 (d, 2H), 4.70 (dd, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.67-3.77 (m, 4H), 3.42 (d, 1H), 3.10-3.34 (m, 4H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.92-2.14 (m, 4H). MS (*m*/*z*): 479.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 229 y Ejemplo 230: (1R,5S o 1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (E229, Enantiómero 1) y (1S,5R o 1R,5S)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (E230, Enantiómero 2)





3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (E228, 25 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 8.4 mg de (1R,5S o 1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (E229, Enantiómero 1) y 9.1 mg de (1S,5R o 1R,5S)-3-(3-{ [4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0] heptano (E230, Enantiómero 2).

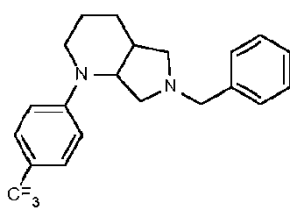
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol + 0.1% ipa) 30/70% v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	750 µl
inyección	12 mg (cada inyección)

Ejemplo 229 Enantiómero 1: tiempo de retención 11.8 min, 100% ee MS (m/z): 479.3 $[MH]^+$.

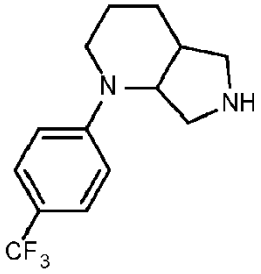
Ejemplo 230 Enantiómero 2: tiempo de retención 14.7 min, 100% ee MS (m/z): 479.3 $[MH]^+$.

Preparación 140: 6-bencil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina



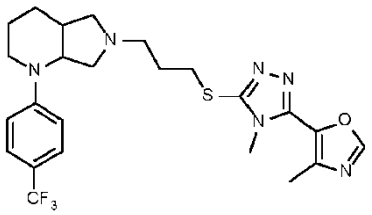
6-bencil-octahidro-pirrolo [3,4-b]piridina (disponible comercialmente de Fluorochem, 150 mg, 0.69 mmol), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (0.097 ml, 0.69 mmol), BINAP (43 mg, 0.069 mmol) y t-BuONa (132 mg, 1.38 mmol) se disolvieron en tolueno (2 ml) y se desgasificaron durante 10 minutos, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0.02 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100ºC durante 12 h. La solución se filtró usando EtOAc. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por FC en cartucho NH (eluyendo de cHex a EtOAc al 30%) proporcionando 220 mg del compuesto del título (p140, y = 88%) como un aceite naranja. MS (m/z): 361.3 $[MH]^+$.

Preparación 141: 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina



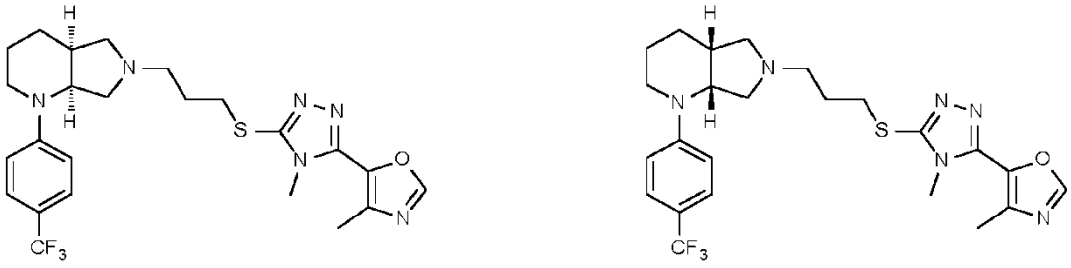
A una solución en agitación de 6-bencil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina (p140, 220 mg, 0.6 mmol) en MeOH (8 ml), bajo N_2, se añadió formiato de amonio (384 mg, 6 mmol) seguido de Pd/C (60 mg), la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH_3 1 M en MeOH para proporcionar 130 mg del compuesto del título (p141, y = 81%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 271.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 231: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E231)



1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina (p141, 53 mg, 0.195 mmol), 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 58 mg, 0.21 mmol), Na_2CO_3 (22 mg, 0.21 mmol) y NaI (310 mg, 0.21 mmol) se disolvieron en DMF (0.2 ml) y se calentaron a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y se extrajo varias veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a 10% de MeOH) para proporcionar 40 mg del compuesto del título (E231, y = 40%) como un aceite amarillo. RMN: ^{1}H RMN (*DMSO-d₆*) *δ*: 8.56 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.19 (d, 3H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.66-2.81 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 1.83 (br. s., 3H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H). MS (*m*/*z*): 507.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 232 y Ejemplo 233: 3-({3-[(4aS,7aS o 4aR,7aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E232, Enantiómero 1) y 3-({3-[(4aR,7aR o 4aS,7aS)-1- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E233, Enantiómero 2)



4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E231, 40 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 12 mg de 3-({3-[(4aS,7aS o 4aR,7aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil} sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E232, Enantiómero 1) y 12 mg de 3-({3-[(4aR,7aR o 4aS,7aS)-1-[4-

(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E233, Enantiómero 2).

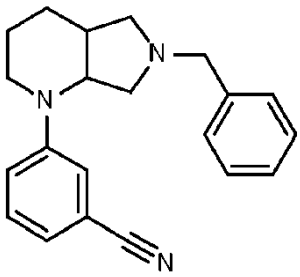
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(2-Propanol/Metanol) 30/70% v/v
Rata de flujo (ml/min)	14
Detección DAD	220 nm
Bucle	1000 µl
inyección	20 mg (cada inyección)

Ejemplo 232 Enantiómero 1: tiempo de retención 8.6 min, 100% ee MS (m/z): 507.3 $[MH]^+$.

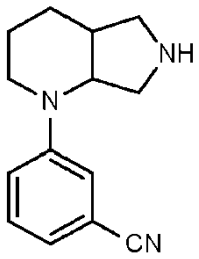
Ejemplo 233 Enantiómero 2: tiempo de retención 11.8 min, 100% ee MS (m/z): 507.3 $[MH]^+$.

Preparación 142: 3-{6-bencil-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il}benzonitrilo



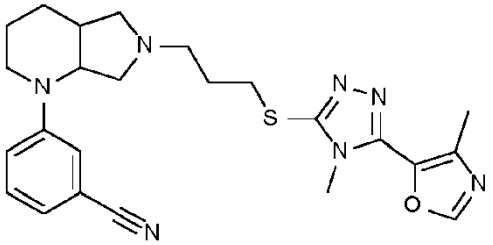
A una solución de 6-bencil-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridina (100 mg, 0.46 mmol) y 3-bromobenzonitrilo (93 mg, 0.508 mmol) en tolueno (1 ml) a temperatura ambiente, BINAP (29 mg, 0.046 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0.0138 mmol) y t-BuONa (88 mg, 0.92 mmol) se agregaron y el nitrógeno se purgó durante 10 minutos y luego la mezcla se agitó en un PLS aparato a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y DCM, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc) proporcionando 54 mg del compuesto del título (p142, y = 37%). MS (m/z): 318.3 $[MH]^+$.

Preparación 143: 3-{octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il}benzonitrilo



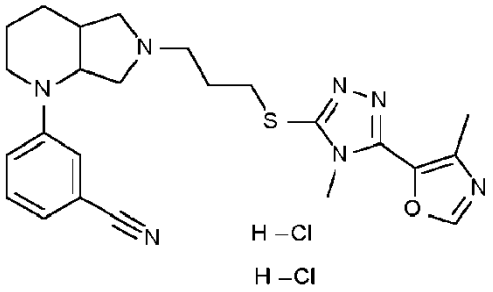
Se disolvió 3-{6-bencil-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il}benzonitrilo (p142, 54 mg, 0.17 mmol) en MeOH (5 ml) bajo N_2 y formiato de amonio (107 mg, 1.7 mmol) se añadió seguido de Pd/C (6 mg). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, se filtró sobre una almohadilla de Celite®, el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en un cartucho SCX lavando con MeOH y eluyendo con NH_3 1 M en MeOH proporcionando 23 mg del compuesto del título (p143, rendimiento = crudo) que era utilizado como tal en el siguiente paso. MS (m/z): 228.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 234: 3-[6-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil} propil)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b] piridin-1-il]benzonitrilo (E234)



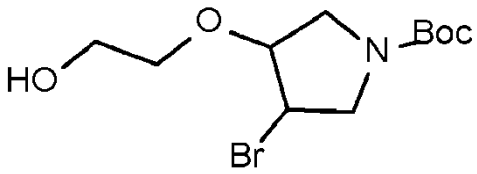
3-{octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il}benzonitrilo (p143, 23 mg, 0.1 mmol), 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5- (4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 16 mg, 0.06 mmol), Na_2CO_3 (7 mg, 0.06 mmol) y NaI (9 mg, 0.06 mmol) se disolvieron en DMF (52 µL) y se calentaron a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y DCM, las fases se separaron y la orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por FC en cartucho NH (eluyendo de cHex a EtOAc al 50%) para proporcionar 22 mg del compuesto del título (E234, y = 47%). RMN: ^{1}H RMN (*$CDCl_3$*) *δ*: 7.96 (s, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.00-7.21 (m, 3H), 4.24-4.48 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (m, 3H), 2.59-3.09 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (br. s., 2H), 1.93 (br. s., 3H), 1.83 (br. s., 1H), 1.65 (br. s., 1H). MS (*m*/*z*)*:* 464.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 235: 3-[6-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanilo}propil)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b] piridin-1-il] diclorhidrato de benzonitrilo (E235)



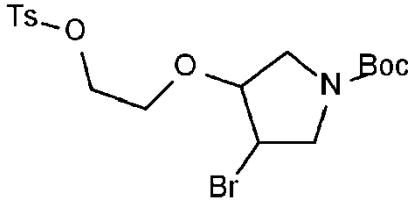
3-[6-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanilo}propil)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il]benzonitrilo (E235, 22 mg) se disolvió en Et_2O/DCM y se trató con 2.2 eq de HCl 2N en Et_2O para proporcionar, después de la evaporación, 22 mg del compuesto del título (E236). MS (m/z): 464.3 $[MH]^+$.

Preparación 144: 3-bromo-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se disolvió N-Boc-2,5-dihidro-1H-pirrol (2 g, 11.8 mmol) en etilenglicol (10 ml). Se añadió lentamente NBS (2.31 g, 13 mmol) durante 20 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Después de agitar durante la noche, la mezcla se inactivó con agua y el crudo se sometió a partición entre agua y EtOAc. El crudo se purificó luego por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a EtOAc al 20%) obteniendo 2.2 g del compuesto del título (p144, y = 60%) como un aceite incoloro, que solidificó lentamente en un sólido blanco. MS (m/z): 310.2 $[M]^+$.

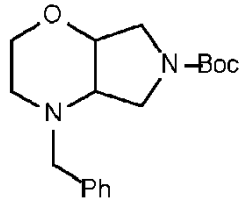
Preparación 145: 3-bromo-4-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]-etoxi}pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



[1000] Se disolvió 3-bromo-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (p144, 2.2 g, 7.1 mmol) en DCM (30 ml), seguido de TEA (1.5 ml, 10.7 mmol) y DMAP (35 mg, cat). Luego se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1.76 g, 9.23 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar durante la noche, la reacción se interrumpió con solución saturada de $NaHCO_3$, luego las fases se separaron y la orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica, una vez seca y evaporada, se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a EtOAc

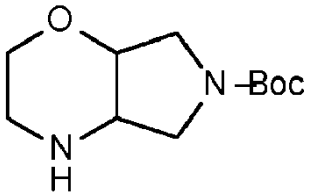
al 20%) obteniendo 3.15 g del compuesto del título (p145, rendimiento = crudo, 64% de pureza) que se usó en el siguiente paso sin más purificaciones. MS (m/z): 464.2 $[MH]^+$.

Preparación 146: 4-bencil-octahidropirrolo[3,4-b]morfolina-6-carboxilato de tert-butilo



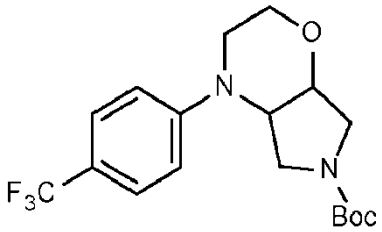
[1002] Se disolvió 3-bromo-4-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]etoxi}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (p145, 3.15 g, 6.8 mmol) en tolueno (90 ml) y luego en bencilamina (2.3 ml, 21 mmol) se añadió. La solución se calentó a reflujo durante 24 h. Luego se eliminó el disolvente y se sometió a partición el crudo entre agua y AcOEt. La parte orgánica se purificó luego por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM/EtOAc 9:1 a DCM/EtOAc 8:2), obteniendo dos lotes del compuesto del título: 308 mg (83% puro) y 584 mg (pureza >90%), (p146, total y = 35%). MS (m/z): 319.3 $[MH]^+$.

Preparación 147: octahidropirrolo[3,4-b]morfolina-6-carboxilato de tert-butilo



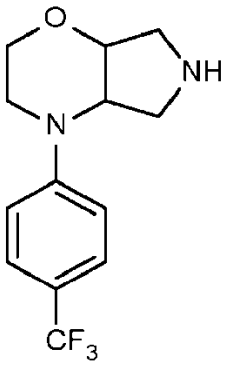
[1004] 4-bencil-octahidropirrolo[3,4-b]morfolina-6-carboxilato de tert-butilo (p146, 0.3 g, 0.91 mmol) se disolvió en EtOH (17 ml) y luego se añadió formiato de amonio (574 mg, 9.1 mmol). Se añadió Pd/C al 10% (catalizador) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Luego se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente. El crudo se purificó mediante un cartucho SCX eluyendo con NH_3 1 N en MeOH, obteniendo 213 mg del compuesto del título (p147, rendimiento = cuantitativo). MS (m/z): 229.2 $[MH]^+$.

Preparación 148: 4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolina-6-carboxilato de tert-butilo



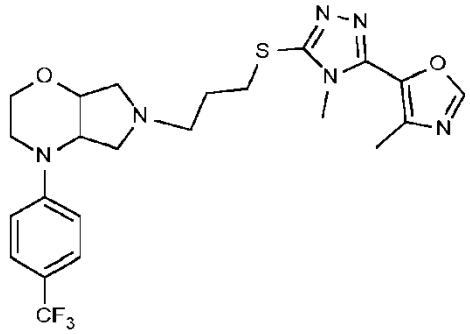
[1006] Se disolvió octahidropirrolo[3,4-b]morfolina-6-carboxilato de tert-butilo (p147, 213 mg, 0.93 mmol) en tolueno (4.5 ml), seguido de t-BuONa (270 mg, 2.8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42 mg, 0.046 mmol) y BINAP (29 mg, 0.046 mmol). Se añadió 4-bromobenzotrifluoruro (130 mg, 0.93 mmol) antes de calentar la mezcla a 100°C bajo irradiación de microondas durante 1. Los volátiles se eliminaron y el crudo se sometió a partición entre agua y EtOAc, luego la fase orgánica se secó y evaporó y el material crudo se purificó mediante FC en un cartucho de SiO_2 (de cHex 85: EtOAc 15 a cHex 70: EtOAc 30) obteniendo 340 mg del compuesto del título (p148, y = 98%) como un aceite amarillento. MS (m/z): 373.3 $[MH]^+$.

Preparación 149: 4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolina



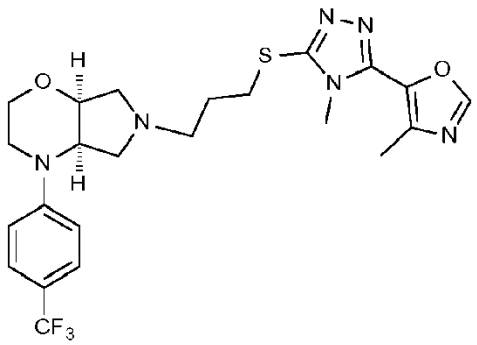
[1008] 4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolina-6-carboxilato de tert-butilo (p148, 340 mg; 0.91 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió CF_3COOH (0.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se eliminaron los volátiles y el producto crudo se purificó por SCX eluyendo con NH_3 1N en MeOH, obteniendo 213 mg del compuesto del título (p149, y = 86%). MS (m/z): 273.2 $[MH]^+$.

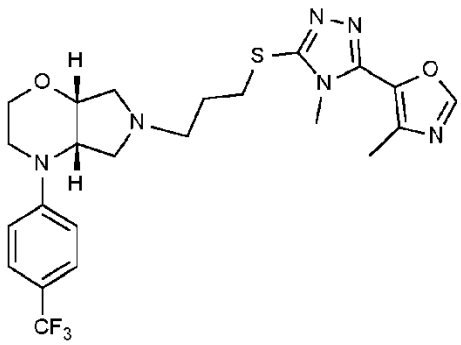
Ejemplo 236: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{4-[4-(trifluorometil)-fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E236)



[1010] 4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolina (p149, 50 mg, 0.184 mmol), 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 55 mg, 0.202 mmol), Na_2CO_3 (24 mg, 0.22 mmol) y NaI (33 mg, 0.22 mmol) se disolvieron en DMF (0.2 ml) y se calentaron a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de DCM a 5% de MeOH) para proporcionar 42.5 mg del compuesto del título (E236, y = 45%). RMN: ^{1}HRMN (*CDCl₃*) *δ*: 7.95 (s, 1H), 7.45-7.58 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 4H), 3.29-3.42 (m, 4H), 3.14-3.23 (m, 1H), 2.94-3.07 (m, 1H), 2.60-2.87 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.03 (br. s., 2H). MS (*m*/*z*): 509.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 237 y Ejemplo 238: 3-({3-[(4aR,7aS o 4aS,7aR)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E237, Enantiómero 1) y 3-({3-[(4aS,7aR o 4aR,7aS)-4- [4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E238, Enantiómero 2)





[1012] 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E236, 40 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa, obteniendo 16.6 mg de 3-({3-[(4aR,7aS o 4aS,7aR)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E237, Enantiómero 1) y 16.5 mg de 3-

({3-[(4aS,7aR o 4aR,7aS)-4-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo-[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E238, Enantiómero 2)

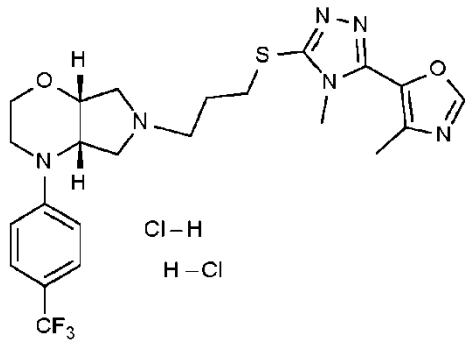
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralpak IA (25 x 2 cm), 5 um
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol/DCM 45/45/10 + 0.1% ipa) 40/60% v/v
Rata de flujo (ml/min)	18
Detección DAD	220 nm
Bucle	1100 µl
inyección	10 mg (cada inyección)

Ejemplo 237 Enantiómero 1: tiempo de retención 8.1 min, 100% ee MS (m/z): 509.3 $[MH]^+$.

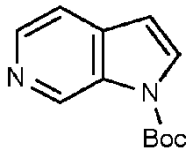
Ejemplo 238 Enantiómero 2: tiempo de retención 11 min, 100% ee MS (m/z): 509.3 $[MH]^+$.

Ejemplo 239: 3-({3-[(4aS,7aR o 4aR,7aS)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo-[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato (E239, Enantiómero 2)



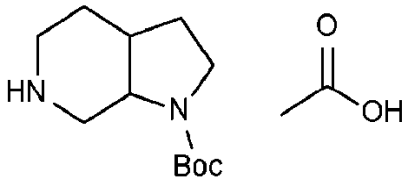
[1014] 3-({3-[(4aS,7aR o 4aR,7aS)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5- (4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E238, Enantiómero 2, 16.5 mg) se disolvió en DCM y se trató con HCl 2 M en Et_2O (2.2 eq). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con Et_2O y se secó al vacío proporcionando 17 mg del compuesto del título (E239, Enantiómero 2). MS (m/z): 509.3 $[MH]^+$.

Preparación 150: 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo



[1016] Se disolvió 1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0.3 g, 2.54) en DCM (10 ml), seguido de TEA (0.71 ml, 5.08 mmol). Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (830 mg, 3.8 mmol) lentamente a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió agua y la mezcla se sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica, una vez seca, se evaporó y el crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo con DCM:EtOAc de 7:3 a 1:1) obteniendo 501 mg del compuesto del título (p150, y = 90%) como un aceite parduzco. MS (m/z): 219.1 $[MH]^+$.

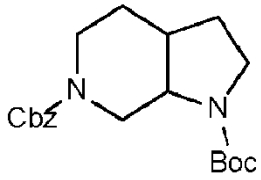
Preparación 151: ácido acético octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo



[1018] 1H-pirrolo [2,3-c]piridin-1-carboxilato de tert-butil (p150, 0.51 g; 2.34 mmol) se disolvió en EtOH (15 ml), seguido de ácido acético (1 ml) y PtO_2 catalítico. La mezcla se hidrogenó a 7 atm durante 16 h, luego el crudo se filtró para

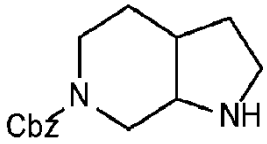
eliminar el catalizador y los volátiles se evaporaron, obteniendo 851 mg del compuesto del título (p151). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 227.2 [MH]+.

Preparación 152: 1-tert-butil octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6-dicarboxilato de 6-bencilo



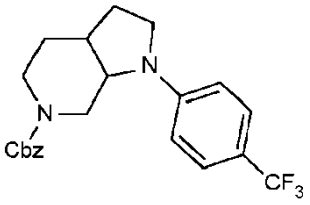
[1020] El ácido acético octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (p151, 850 mg, 2.34 mmol) se disolvió en THF (50 ml), luego K_2CO_3 (1.6 g, 11.7 mmol), seguido de cloroformiato de bencilo (0.501 ml, 3.51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, luego el crudo se sometió a partición entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó y se evaporó, y luego el crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo cHex: EtOAc 9:1) obteniendo 670 mg del compuesto del título (p152, y = 80%). MS (m/z): 361.3 $[MH]^+$.

Preparación 153: octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-carboxilato de bencilo



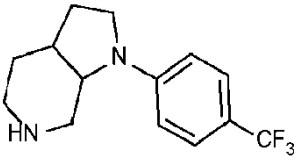
[1022] Se disolvió octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6-dicarboxilato de 6-bencil-1-tert-butilo (p152, 300 mg, 0.83 mmol) en DCM (10 ml) y se trató con CF_3COOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se eliminaron los volátiles y el crudo se purificó por SCX eluyendo con NH_3 1 M en MeOH obteniendo 180 mg del compuesto del título (p153, y = 84%). RMN: ^{1}H RMN (*$CDCl_3$*) *δ:* 7.30-7.45 (m, 5H), 5.08-5.22 (m, 2H), 3.77 (br. s., 2H), 3.39-3.51 (m, 1H), 3.00-3.28 (m, 3H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.43-1.74 (m, 3H).

Preparación 154: octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-carboxilato de bencilo



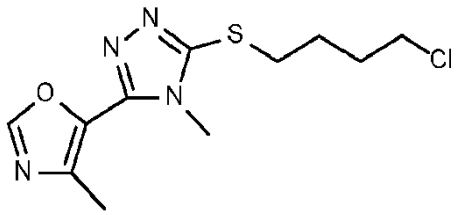
[1024] Se disolvió octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-carboxilato de bencilo (p153, 180 mg, 0.7 mmol) en tolueno (4.5 ml), luego se añadió tert-butóxido de sodio (202 mg, 2.1 mmol) seguido de $Pd_2(dba)_3$ (32 mg, 0.035 mmol) y BINAP (22 mg, 0.035 mmol). Se añadió 4-bromobenzotrifluoruro (158 mg, 0.7 mmol) antes de calentar la mezcla a 100°C bajo radiación de microondas durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el crudo se sometió a partición entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó y se evaporó y el material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo cHex: EtOAc 85:15) obteniendo 226 mg del compuesto del título (p154, y = 80%) como un aceite amarillento. MS (m/z): 405.3 $[MH]^+$.

Preparación 155: 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



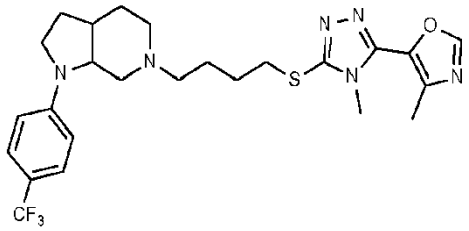
[1026] Se disolvió 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-carboxilato de bencilo (p154, 0.226 g, 0.56 mmol) en EtOH (10 ml) y luego se añadió formiato de amonio (353 mg, 5.6 mmol), seguido de Pd/C al 10% (catalizador) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Luego se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente. El crudo se purificó por SCX eluyendo con NH_3 1N en MeOH, obteniendo 140 mg del compuesto del título (p155, y = 92%). MS (m/z): 271.2 $[MH]^+$.

Preparación 156: (4-clorobutil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol



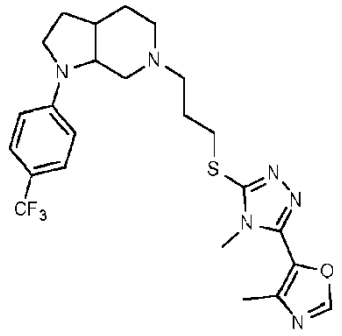
[1028] A una suspensión de 4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (p2, 300 mg, 1.53 mmol) en una mezcla de MeOH/Acetona (0.75 ml/1.6 ml) a temperatura ambiente se añadió 1-Bromo-4-clorobutano (230 µL, 1.99 mmol) seguido de K_2CO_3 (296 mg, 2.14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 4 horas. Luego se sometió a partición entre agua y EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo de cHex a EtOAc) proporcionando 270 mg del compuesto del título (p156, y = 61%). MS (m/z): 287.1 $[MH]^+$.

Ejemplo de referencia 240: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(4-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-6-il}butil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E240)



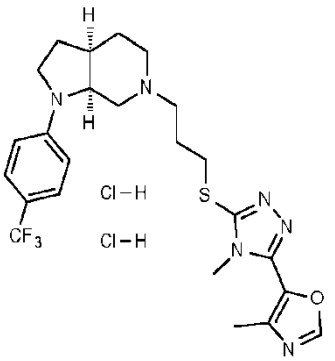
[1030] 3-[(4-clorobutil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p156, 26 mg , 0.09 mmol) se mezcló con 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (p155, 20 mg, 0.074 mmol), Na_2CO_3 (10 mg, 0.1 mmol), NaI (15 mg, 0.1 mmol) y DMF (0.2 ml). La mezcla se agitó a 60ºC en durante la noche. Luego se eliminó el disolvente y el crudo se purificó por FC en cartucho NH (cHex/EtOAc de 9:1 a 7:3), obteniendo 17 mg del compuesto del título (E240, y = 45%). RMN: ^{1}H RMN (*CDCL₃*) *δ*: 7.95 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 6.60 (d, 2H), 4.02 (br. s., 1H), 3.66-3.76 (m, 3H), 3.24-3.48 (m, 4H), 3.10-3.21 (m, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.51 (m, 3H), 2.05-2.26 (m, 3H), 1.76-2.01 (m, 6H), 1.26-1.42 (m, 1H). MS (*m*/*z*): 521.3 $[MH]^+$.

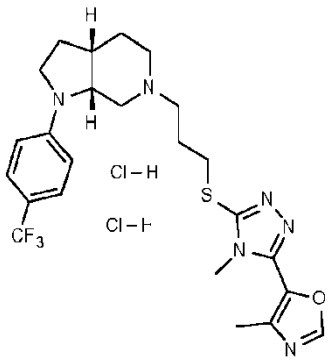
Ejemplo de referencia 241: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-6-il}propil)sulfanil] -4H-1,2,4-triazol (E241)



[1032] 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 61 mg , 0.22 mmol) se mezcló con 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (p155, 50 mg, 0.185 mmol), Na_2CO_3 (28.0 mg, 0.26 mmol), NaI (40 mg, 0.26 mmol) y DMF (0.3 ml). La mezcla se agitó a 65ºC en durante la noche. Luego se eliminó el disolvente y el crudo se purificó por FC en cartucho NH (eluyendo con cHex/EtOAc de 9:1 a 7:3) obteniendo 63 mg del compuesto del título (E241, y = 57%) como un sólido amarillento. RMN: ^{1}H RMN (*CDCL₃*) *δ*: 7.94 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 6.54-6.68 (m, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.64-3.79 (m, 3H), 3.22-3.48 (m, 4H), 3.14 (br. s., 1H), 2.72 (br. s. 1H), 2.33-2.61 (m, 6H), 1.88-2.24 (m, 6H), 1.79 (m, 2H). MS *(m/z):* 507.3 $[MH]^+$.

Ejemplo de referencia 242 y Ejemplo de referencia 243: 3-({3-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato (E242, Enantiómero 1) y 3-({3-[(3aS,7aR o 3aR,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]propil}sulfanil) -4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato (E243, Enantiómero 2)





[1034] 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (E241, 57 mg) se separó en los enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa.

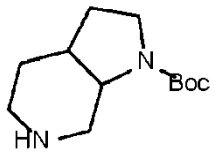
Cromatografía preparativa:

Columna	Chiralcel OJ-H (25 x 2 cm), 5 µm
Fase móvil	n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1 + 0.1% ipa) 35/65 % v/v
Rata de flujo (mL/min)	18
Detección DAD	220 nm
Bucle	2000 µl
inyección	28 mg (cada inyección)

obteniéndose 21 mg de 3-({3-[(3aR,7aS o 3aS,7aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]propil} sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E242, Enantiómero 1) y 22 mg de 3-({3-[(3aS,7aR o 3aR,7aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (E243, Enantiómero 2).

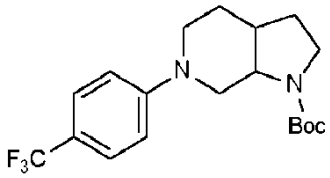
[1035] Cada enantiómero se disolvió en DCM y se trató con HCl 1 M en Et_2O (2.2 eq). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó a vacío proporcionando el Ejemplo de referencia 242 (23.7 mg, Enantiómero 1): tiempo de retención 9.4 min, 100% ee MS (mlz): 507.3 $[MH]^+$ y Ejemplo de referencia 243 (25 mg, Enantiómero 2): tiempo de retención 17.3 min, 100% ee MS (m/z): 507.3 $[MH]^+$.

Preparación 157: octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo



[1037] Se disolvió octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1,6-dicarboxilato de 6-bencil-1-tert-butilo (p152, 110 mg, 0.31 mmol) en EtOH (7 ml) y se añadió formiato de amonio (195 mg, 3.1 mmol) seguido de Pd/C (Cat). La mezcla se calentó luego a reflujo durante 1 h. Luego, el catalizador se filtró y el disolvente se eliminó para proporcionar 58 mg del compuesto del título (p157, rendimiento = crudo) que se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. MS (m/z): 227.2 $[MH]^+$

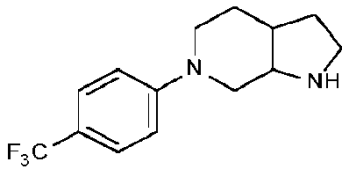
Preparación 158: 6-[4 (trifluorometil fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo



[1039] octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (p157, 58 mg, 0.26 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml), y luego se añadió tert-butóxido de sodio (75 mg, 0.78 mmol) seguido de $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0.013 mmol) y BINAP (8 mg, 0.013 mmol). Se añadió 4-bromobenzotrifluoruro (0.04 ml, 0.28 mmol) antes de calentar la mezcla a 100°C bajo

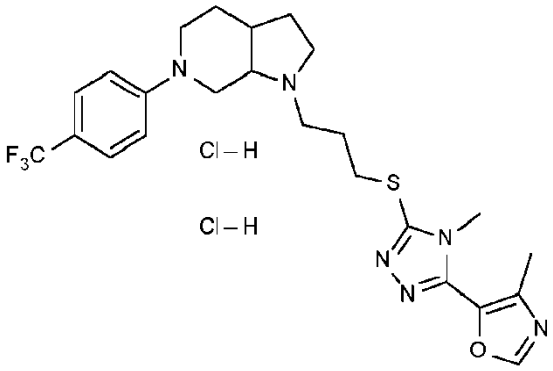
radiación de microondas durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el crudo se sometió a partición entre agua y EtOAc, luego la fase orgánica se secó y se evaporó, y el material crudo se purificó por FC en un cartucho de SiO_2 (eluyendo cHex/EtOAc 80:20) obteniendo 60 mg del compuesto del título (p158, y = 62%) como un aceite amarillento. MS (m/z): 371.3 $[MH]^+$.

Preparación 159: 6-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



[1041] Se disolvió 6-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo (p158, 60 mg, 0.16 mmol) en DCM (7 ml) y se trató con CF_3COOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se eliminaron los volátiles y el crudo se purificó por SCX eluyendo con NH_3 1N en MeOH, obteniendo 45 mg del compuesto del título (p159, y = 90%). MS (m/z): 271.2 $[MH]^+$.

Ejemplo 244: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{6-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol diclorhidrato (E244)



Paso A: 3-[(3-cloropropil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (p3, 55 mg; 0.2 mmol), se mezcló con 1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (p159, 45 mg, 0.17 mmol), Na_2CO_3 (25.0 mg, 0.24 mmol), NaI (36 mg, 0.24 mmol) y DMF (0.3 ml). La mezcla se agitó a 65ºC en durante la noche. Luego se eliminó el solvente y el crudo se purificó por FC en cartucho NH (eluyendo cHex/EtOAc de 9:1 a 75:25) obteniendo 44 mg de 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{6-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (rendimiento = 40%) como un aceite incoloro.

Paso B: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{6-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol (de la etapa A, 44 mg) se trató con HCl 1 M en MeOH, obteniéndose, después de la evaporación del disolvente, 49 mg del compuesto del título (E244) como un sólido marrón claro. RMN: ^{1}H RMN (*DMSO-d_6*) *δ*: 11.27-11.39 (m, 1H), 10.14-10.33 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 3.72-3.87 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.19-3.33 (m, 3H), 3.03-3.14 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07-2.29 (m, 3H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 2H). MS *(m/z):* 507.3 $[MH]^+$.

Métodos de ensayo biológicos

[1043] Ensayo de unión [^{3}H]-Spiperona en receptores recombinantes hD_3 y hD_4. Se resuspendieron células CHO transfectadas transitoriamente con receptores de dopamina humana tipo 3 o 4 (CHO-hD_3 o CHO-hD_4, respectivamente), en HEPES 20 mM, EDTA 2 mM (pH 7.4), homogeneizado y centrifugado a 40.000 g (20 min, 4°C). Después de la resuspensión, homogeneización y centrifugación como se indicó anteriormente, el sedimento final se resuspendió en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM (pH 7.4) y las alícuotas se mantuvieron a -80°C. Los experimentos de unión de [^{3}H]-spiperona se realizaron en 96 placas de polipropileno de pozos profundos en Tris/HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 5 mM (pH 7.4). Los compuestos de la invención se diluyeron en serie en DMSO a concentraciones finales de 100 veces en el ensayo (DMSO al 1% final en el ensayo). El desplazamiento se realizó en presencia de [^{3}H]]-spiperona 0.3 nM. La reacción se inició mediante la adición de suspensión de membrana (4 µg y 12 µg de proteína para las membranas CHO-hD_3- y CHO-hD_4, respectivamente) y duró 90 o 100 minutos (para las membranas hD_3 o hD_4, respectivamente) a 23°C en un volumen final de 500 µl. La unión no específica (NSB) se determinó en presencia de spiperona 1 µM. La reacción de unión se detuvo mediante filtración rápida a través de placas de filtro GF/B previamente empapadas en polietilenimina (PEI) al 0.5% usando un recolector de células Packard. Después de lavar con NaCl al 0.9% enfriado con hielo, la placa se dejó secar antes de la adición de Microscint 20 (50 µl/pozo, PerkinElmer). La radiactividad se contó con un TopCount (PerkinElmer). Los

datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal utilizando GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software). Los experimentos de unión de saturación se realizaron de manera similar a los experimentos de unión de competición usando concentraciones de radioligando que varían de 0.015 a 4.0 nM. Ref: Mackenzie R.G. et al. (1994) Characterization of the human dopamine D3 receptor expressed in transfected cell lines. EUR. J. Pharmacol., 266: 79-85.

[1044] Ensayo de unión [1^{25}I]-7OH-PIPAT en el receptor D_3 nativo de rata en membranas del cuerpo estriado ventral de rata. Se prepararon homogeneizados del cuerpo estriado ventral congelado del cerebro de rata (*nucleus* accumbens y tubérculos olfatorios), según lo descrito por Burris et al. (1994) El ensayo de unión de [1^{21}I]-7OH-PIPAT en los receptores D_3 se realizó en Tris-HCl 50 mM (pH 7.0), NaCl 50 mM, Gpp (NH) 100 µM p (Guanosina 5'-[β,γ-imido]trifosfato) y 0.02% de BSA, es decir, condiciones que inhiben la unión de [^{121}I]-7-OH-PIPAT a los receptores D_2 y $5HT_{1A}$. Los compuestos de la invención se diluyeron en serie en DMSO a concentraciones finales de 100 veces en el ensayo (DMSO al 1% final en el ensayo). Los experimentos de desplazamiento se realizaron en presencia de [^{125}I]-7OH-PIPAT 0.2 nM. La reacción, llevada a cabo en un volumen final de 200 µl, se inició mediante la adición de suspensión de membrana (aproximadamente 20 µg/pozo de proteína) y duró 45 minutos a 37ºC. La unión no específica (NSB) se determinó en presencia de SB277011A 1 µM. La reacción de unión se detuvo mediante filtración rápida a través de placas de filtro GF/C previamente empapadas en polietilenimina (PEI) al 0.5% usando un recolector de células Packard. Después de lavar con Tris 50 mM helado (pH 7.4) y la adición de Microscint 20 (50 µl/pozo, PerkinElmer), se contó la radiactividad con un TopcCount (PerkinElmer). Los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal utilizando GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software). Ref: Burris, K.D.; Filtz, T.M.; Chumpradit, S.; Kung, M.P.; Foulon, C.; Hensler, J.G.; Kung, H.F.; Molinoff, P.B. Characterization of [^{125}I] (R)-trans-7-hydroxy-2-[N-propyl-N-(3'-iodo-2'-propenyl)amino]tetralin binding to dopamine D3 receptors in rat olfactory tubercle. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 268, 935-942.

[1045] Ensayo de unión de [^{3}H]-Spiperona en el receptor recombinante hD_2. Las células CHO que expresan establemente el receptor de dopamina humano tipo 2, variante larga (hD_{2L}), acoplada a la proteína Gα16 (CHO-Gα16-hD_{2L}) se resuspendieron en HEPES 20 mM, EDTA 2 mM (pH 7.4), se homogeneizaron y centrifugaron a 40.000 g (20 min, 4°C). Después de la resuspensión, homogeneización y centrifugación como se indicó anteriormente, el sedimento final se resuspendió en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM (pH 7.4) y las alícuotas se mantuvieron a -80°C. Los experimentos de unión de [^{3}H]-spiperona se realizaron en 96 placas de polipropileno de pozos profundos en Tris/HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 5 mM (pH 7.4). Los compuestos de la invención se diluyeron en serie en DMSO a concentraciones finales de 100 veces en el ensayo (DMSO al 1% final en el ensayo). El desplazamiento se realizó en presencia de 0.08 nM [^{3}H]]-spiperona. La reacción se inició mediante la adición de suspensión de membrana (2 µg de proteína para membranas CHO-hD_2) y duró 120 minutos a 23°C en un volumen final de 1000 µl. La unión no específica (NSB) se determinó en presencia de Spiperona 0.1 µM. La reacción de unión se detuvo mediante filtración rápida a través de placas de filtro GF/B previamente empapadas en polietilenimmina (PEI) al 0.5% usando un recolector de células Packard. Después de lavar con NaCl al 0.9% enfriado con hielo, la placa se dejó secar antes de la adición de Microscint 20 (50 µl/pozo, PerkinElmer). La radiactividad se contó con un TopCount (PerkinElmer). Los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal utilizando GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software) o XLfit Versión 5.2.0.0 (Copyright© 2006-2009 ID Business Solutions Ltd). Los experimentos de unión de saturación se realizaron de manera similar a los experimentos de unión de competición usando concentraciones de radioligando que varían de 0.011 a 3.0 nM. Ref: Durcan M.J. et al. (1995) Is Clozapine selective for the dopamine D4 receptor? Life Sciences, 57:275-283. Petrus J. et al. (2001) Real-time analysis of dopamine: antagonist interactions at recombinant human D2long receptor upon modulation of its activation state. Brit. J. Pharmacol. 134, 88 ± 97.

[1046] Ensayo funcional de calcio en el receptor recombinante hD_2. Las células CHO que expresan establemente el receptor de dopamina humano tipo 2, variante larga (hD_{2L}), acoplada a la proteína Gα16 (CHO-Gα16-hD_{2L}) se sembraron en placas de 384 pozos de base transparente con paredes negras a una densidad de 8.000 células por pozo y se cultivaron durante la noche a 37°C. Después de lavar con el regulador de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 145 mM, KCl 5 mM, glucosa 5.5 mM, $MgCl_2$ 1 mM y $CaCl_2$ 2 mM, pH 7.4) que contenía Probenecid 2.5 mM, las células se incubaron con la sonda citoplasmática de Ca^{2+} Fluo-4 AM a 1 µM (concentración final), 37°C durante 60 min. Las placas se lavaron tres veces como se indicó anteriormente y se colocaron en un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR Tetra, Molecular Devices) para controlar la fluorescencia celular (ex = 470-495 nm, em = 515-575 nm) antes y después de la adición de diferentes concentraciones de compuestos de prueba. Los compuestos de la invención se disolvieron en DMSO y se diluyeron 200 veces con regulador de ensayo más Pluronic F-127 al 0.01%. Las células se expusieron primero a los compuestos de prueba durante 10 minutos, luego a una concentración submáxima del agonista del receptor de hD_2 dopamina (EC_{80}, 50-140 nM). Se controló la fluorescencia antes de la adición del compuesto (línea de base) y antes y después de la adición de la prueba de agonista. Se trazó el pico de estimulación con Ca^{2+} (sustrato basal) frente a la concentración del compuesto de prueba y se ajustó la curva usando una ecuación logística de cuatro parámetros (XLfit) para evaluar la potencia agonista/antagonista y la respuesta máxima.

[1047] Los compuestos de la invención enumerados anteriormente tienen valores de pKi dentro del rango de 7.0-10.5 en el receptor de dopamina D3.

[1048] Los compuestos de la invención enumerados anteriormente tienen selectividad sobre D2 preferiblemente mayor de 10 veces.

[1049] La siguiente tabla reporta los valores de algunos de los ejemplos:

EJ	D3 pKi	D2 fpKi	D2 pKi
2	8.76	7.23	
5	8.65	6.86	
6	8.54	7.27	
7	8.85	8.24	
10	9.19	8.66	7.47
11	8.23	6.51	
12	8.38	6.73	
15	7.94	6.43	
16	8.91	6.84	
17	8.69	7.04	
20	8.34	6.3	
21	8.92	7.27	7.21
22	8.86	6.94	
23	9.06	7.34	
24	8.16	6.53	
25	8.97	8.36	7.69
26	7.86	6.21	
27	8.58		6.3
28	9.38		7.98
29	8.28		6.34
30	8.53	7.20	6.79
34	8.51	6.34	
35	8.28	6.33	
36	7.94	6.03	
39	8.16	5.81	
40	7.57	5.89	
41	8.56	nt	nt
44	9.04	6.54	
45	8.27	5.88	
46	7.10	nt	
48	7.29	5.79	
49	7.06	<5	
50	7.28	<5	
51	8.83	nt	

EJ	D3 pKi	D2 fpKi	D2 pKi
54	8.60	nt	
55	8.35	6.7	
56	9.48	nt	
59	9.40	nt	
60	9.39	6.55	
61	9.39	nt	
64	9.74	7.36	
65	9.08	6.41	
66	7.94	<5	
69	7.93	5.83	
70	7.68	<5	
71	7.47	nt	
76	7.70	6.86	
77	7.57	5.91	
78	7.58	6.33	
79	7.76	6.06	
80	8.35	6.7	7.24
81	8.40	6.83	
84	8.51	7.05	
85	8.70	6.77	
86	7.91	6.07	
87	7.29	6.24	
88	7.33	5.98	
89	8.84	6.76	
92	8.39	6.81	
93	8.70	6.85	6.77
94	8.68	7.32	
95	8.68	6.98	
96	9.07	7.94	7.46
97	7.95	6.72	
99	8.64		6.19
100	8.34	6.85	6.58
101	7.91	6.62	6.43
102	8.03	6.62	
105	8.00	6.11	5.97
106	8.39	6.53	6.54
107	7.50	5.77	

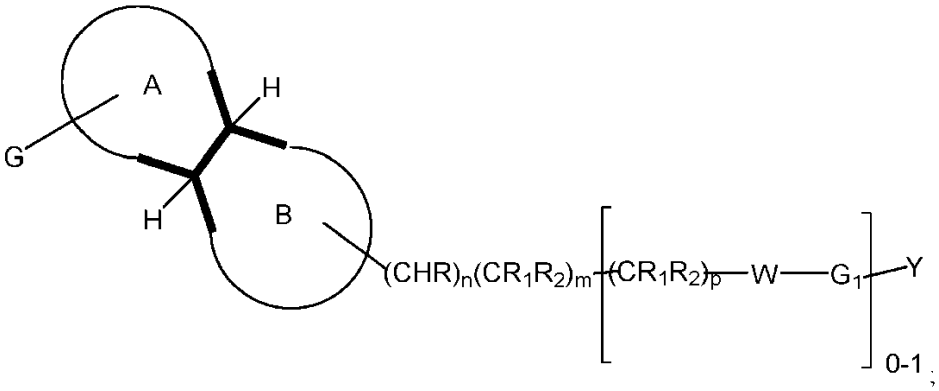
EJ	D3 pKi	D2 fpKi	D2 pKi
108	8.12	5.94	
109	8.10	6.20	
110	8.15	6.62	
111	8.39	6.73	
112	7.78	6.16	
113	9.65		7.46
114	9.45		7.02
115	7.96		6.43
118	7.23		5.29
119	8.11		6.59
120	8.52		6.49
123	8.60		6.65
124	7.58		6.18
125	8.48		6.28
128	8.56		6.29
129	8.49		6.37
130	7.62		5.87
131	8.36		6.43
133	8.97		6.22
134	8.88	6.95	
137	8.59	6.93	
138	8.83	6.78	
139	8.83	7.41	
140	7.81	6.16	
141	8.45		6.14
144	8.15		5.69
145	8.67		6.34
146	8.12		5.82
147	8.01		6.14
150	8.40		6.37
151	7.33		5.85
152	8.52		6.72
153	8.73		6.42
154	8.35		6.00
155	8.25		6.55
158	8.75		6.63
159	7.62		6.17

EJ	D3 pKi	D2 fpKi	D2 pKi
160	8.75		6.36
161	8.29		6.48
162	8.65		6.81
163	8.59		6.84
164	8.26		6.14
165	8.13		6.19
166	7.81		5.65
167	8.07		6.21
168	8.04		6.21
171	8.16		6.35
172	7.63		5.92
173	7.66		5.64
174	7.87		6.31
175	8.35		6.45
176	8.33		6.69
177	7.84		6.10
178	9.07		7.43
179	8.10		6.43
182	8.21		6.61
183	7.12		6.05
184	8.33		6.00
185	8.45		6.22
188	8.79		6.38
189	7.36		5.70
190	7.73		5.36
191	7.56		5.85
192	8.20		6.25
193	8.19		5.78
194	8.28		6.28
195	9.11		6.41
196	9.23		6.56
197	9.03		5.99
198	9.28		6.72
199	9.29		6.72
200	8.75		6.26
201	8.85		6.14
202	8.42		6.08

EJ	D3 pKi	D2 fpKi	D2 pKi
203	8.88		6.09
204	8.98		6.09
205	9.19		6.34
206	8.32		5.68
207	8.09		6.39
208	8.12		5.92
211	8.38		6.01
212	7.80	6.04	
213	7.64	nt	
216	7.69	<5	
217	7.09		5.94
218	8.9	6.24	
219	8.67	6.17	
221	8.96	6.16	
222	7.06	6.22	
223	7.23	6.11	
226	8.43	6.82	
227	7.45	nt	
228	7.43	5.82	
229	7.74	5.92	
231	7.94	6.48	
233	8.24	7.01	
235	7.95	6.16	
236	7.45	6.01	
238	7.77	6.37	
240	7.13	6.46	
241	7.01	6.04	
242	7.22	6.45	
244	7.39	nt	

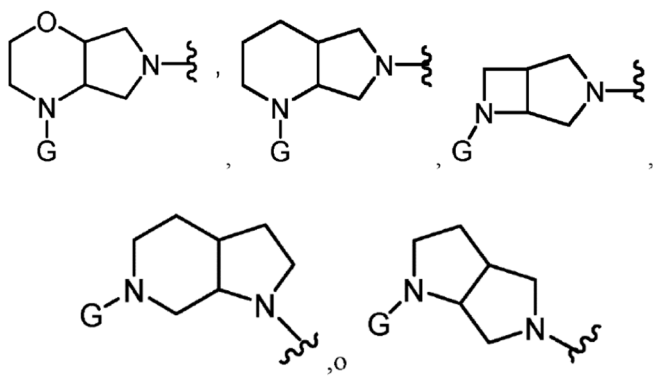
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula:



en donde;

A y B juntos tienen la fórmula:



G es fenilo, o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, SF_5, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR_3$;

W es S, O o CHR_2;

n es 0 o 1;

m es 1 o 2;

p es 1;

z es 0 o 1;

R es hidrógeno;

R_1 es hidrógeno;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_4 es hidrógeno; alquilo C_{1-4}; $-C(=O)$alquilo C_{1-4}; $-C(=O)$alcoxi $C_{1-4;}$ alquilo C_{1-4}; o $-C(=O)$ciclopropilo;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

G_1 es fenilo o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros o un grupo heteroaromático de 8-11 miembros; cualquiera de los grupos está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

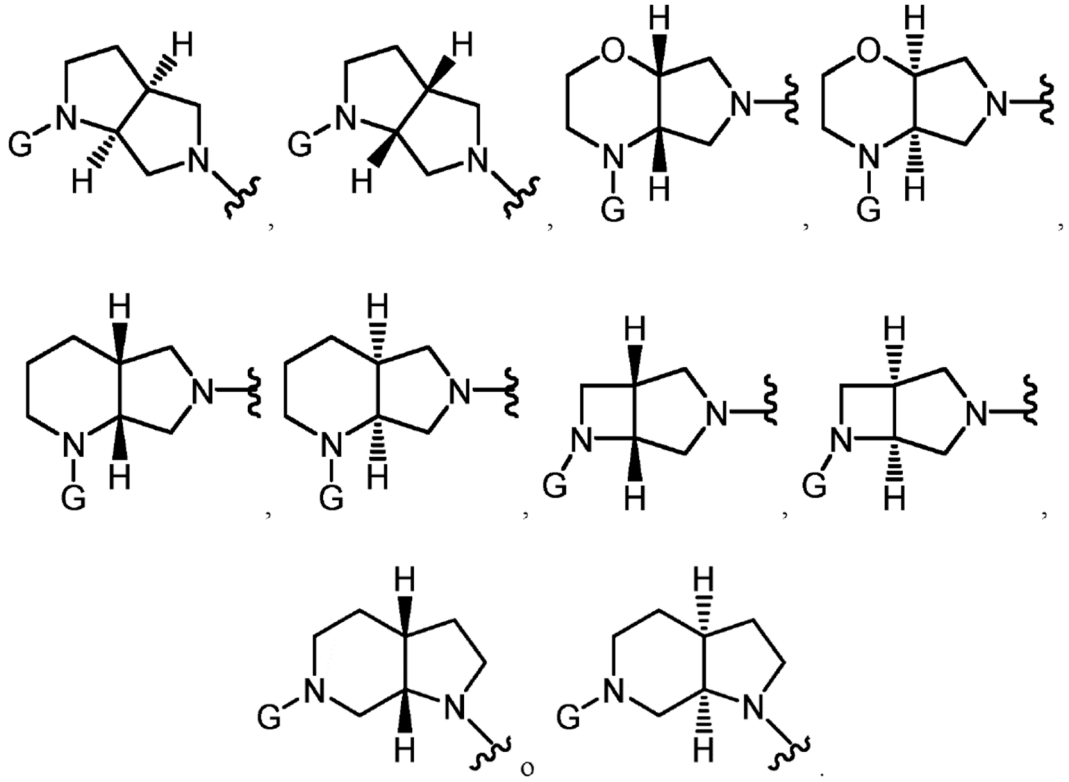
halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, SF_5, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)(O)_zR_3$;

Y es fenilo o una unidad estructural seleccionado del grupo que consiste en: grupo heteroaromático de 5-6 miembros, un grupo heteroaromático de 8-11 miembros; un grupo carbocíclico mono saturado de 3-7 miembros o un grupo carbocíclico bicíclico 8-11 miembros en donde uno o más átomos de carbono pueden ser reemplazados por $N(R_4)_z$, O, S; cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, ciano, hidroxilo, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, $-C(=O)$, $-NHR_4$, $-NR_5R_6$, SF_5, $-C(=O)(O)_zR_3$ y $=O$; o

Y es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, alquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_zC(=O)N(R_4R_5)$;

cuando G_1 es un grupo fenilo, entonces G_1 e Y pueden fusionarse para formar un sistema aromático o heteroaromático benzofusionado que podría estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, hidroxi, amino alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR_3$ o SF_5.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B juntos tienen la fórmula:



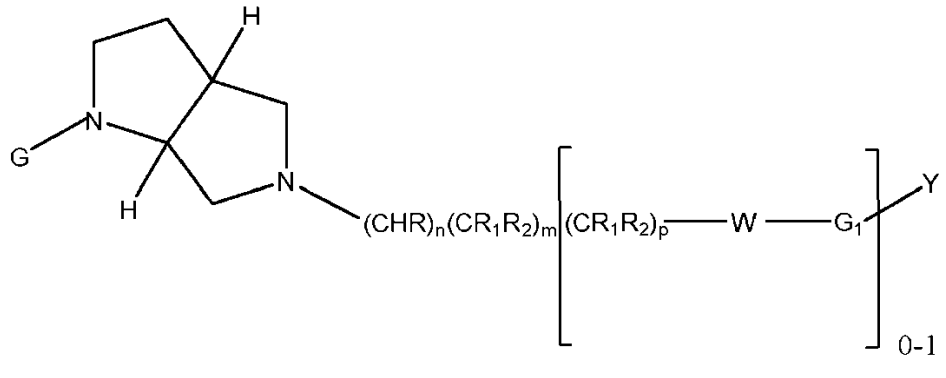
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

G es un anillo heteroaromático de 6 miembros o un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, ciano, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4};

G_1 es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido

Y se selecciona del grupo que consiste en: un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros en donde 0 o 1 o 2 átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo seleccionado independientemente de O o NR_3; o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, alquilo C_{1-4} y $(CH_2)_zC(=O)N(R_4R_5)$.

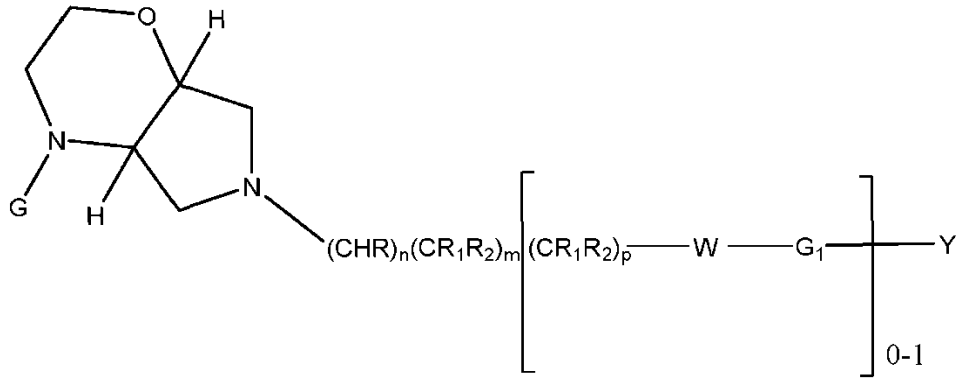
4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II):



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

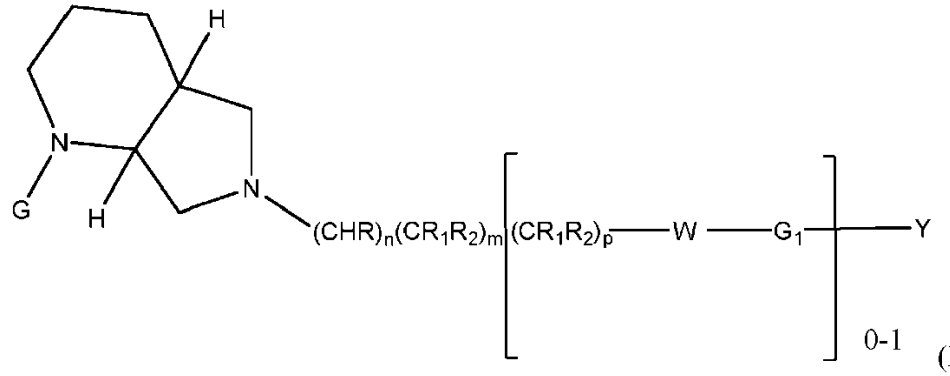
5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (III):



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

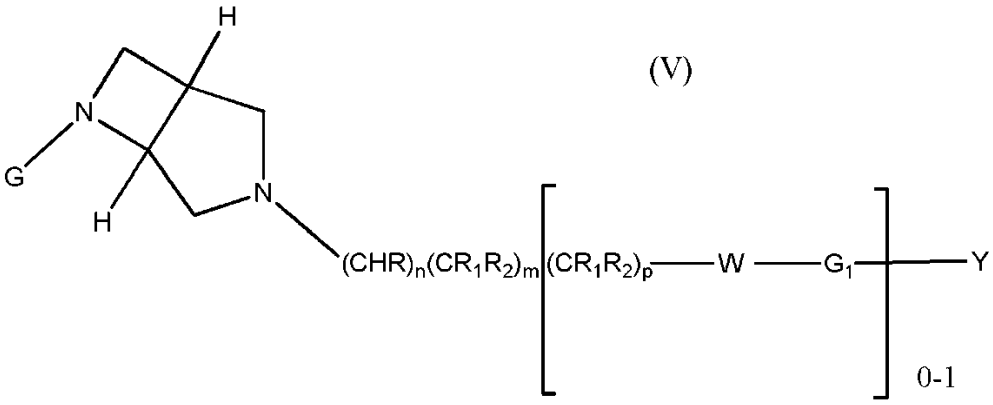
6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IV):



(IV),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

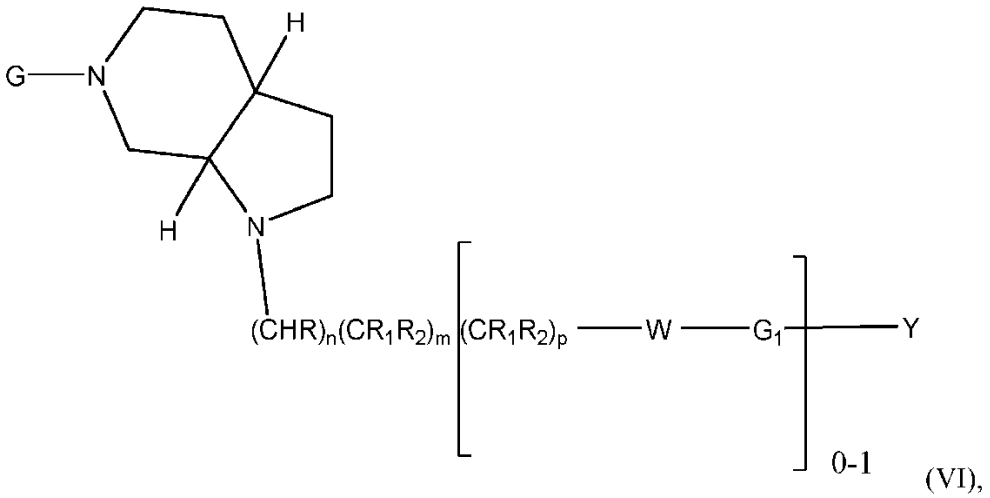
7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (V):



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

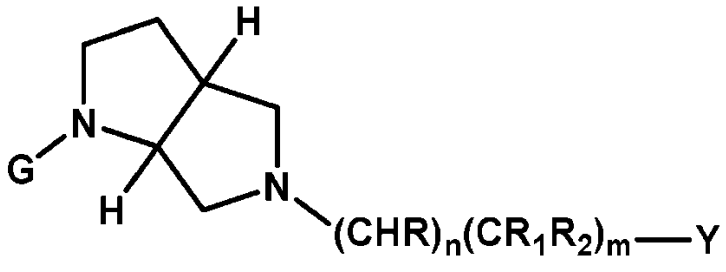
8. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (VI):



(VI),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

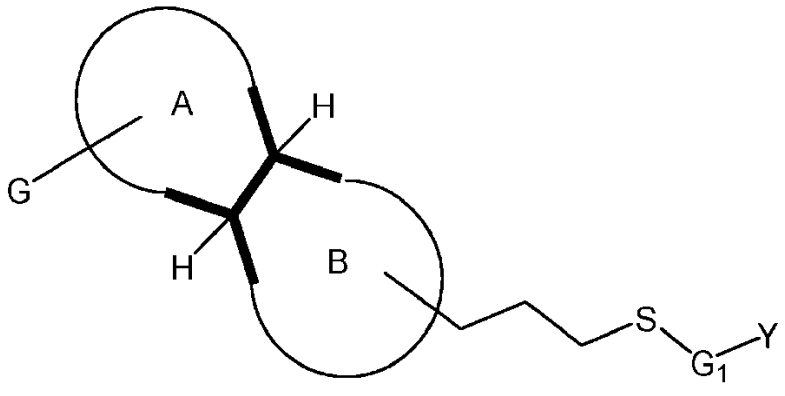
9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (X):



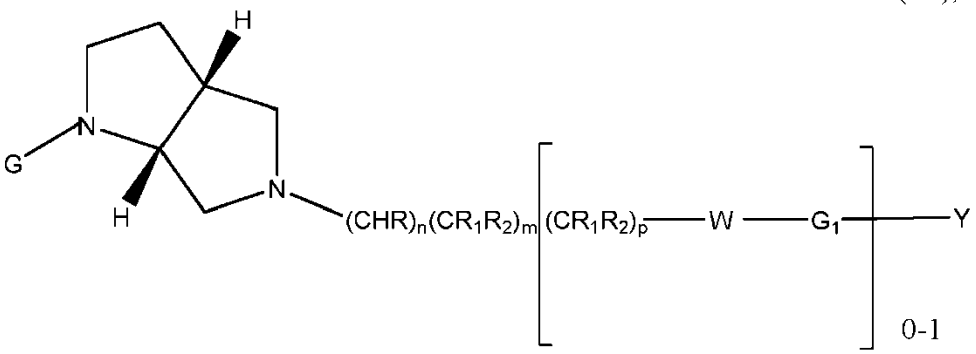
(X),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

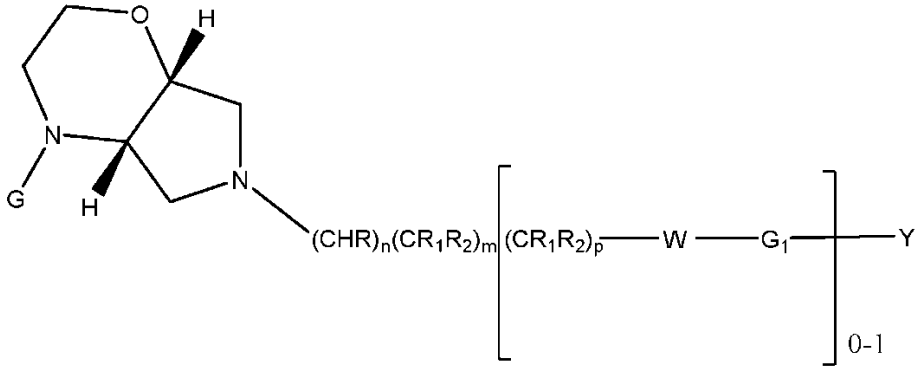
10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IA), fórmula (IIB), fórmula (IIIA), fórmula (IVA), fórmula (VA), fórmula (VIA) o fórmula (XA):



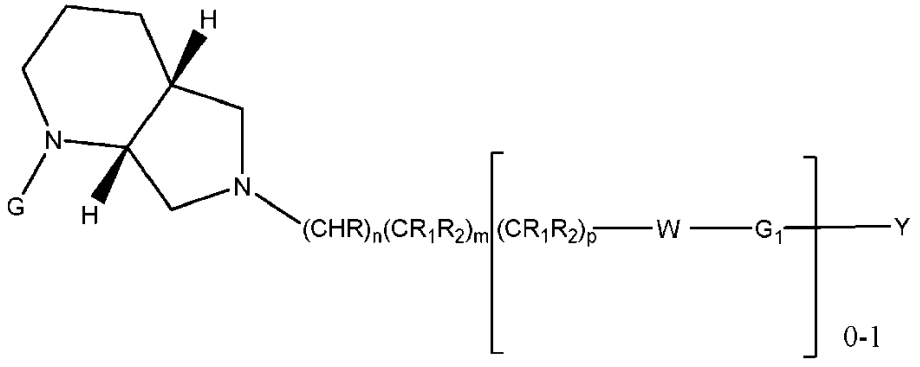
(IA),



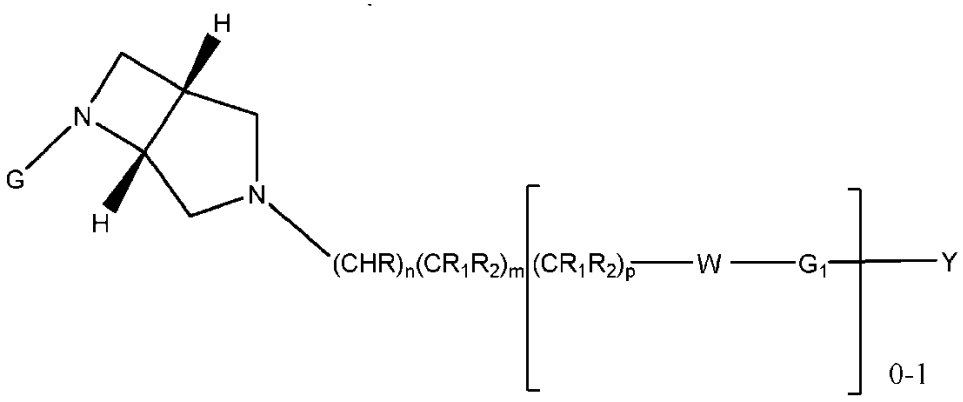
(IIB),



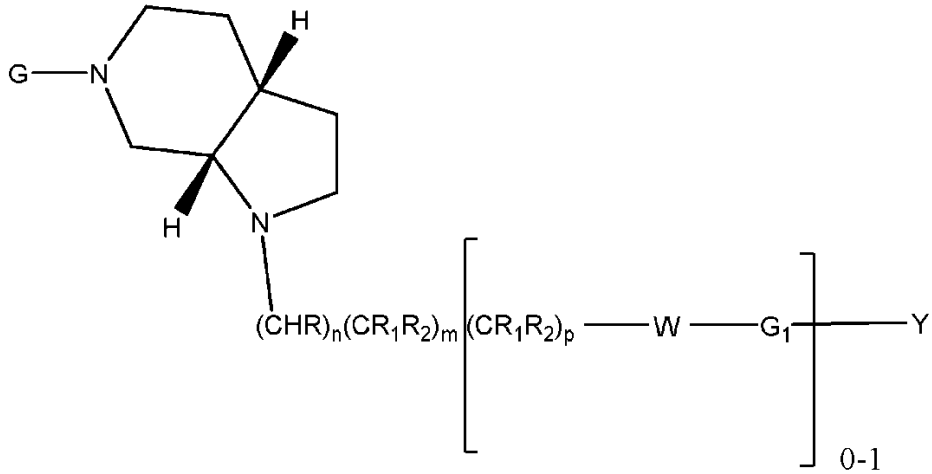
(IIIA),



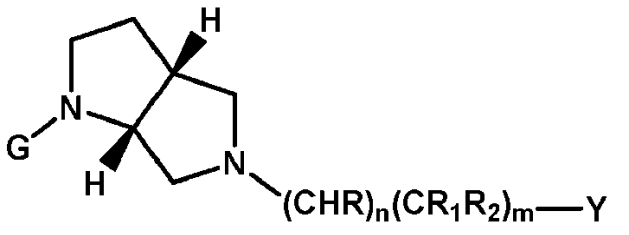
(IVA),



(VA),



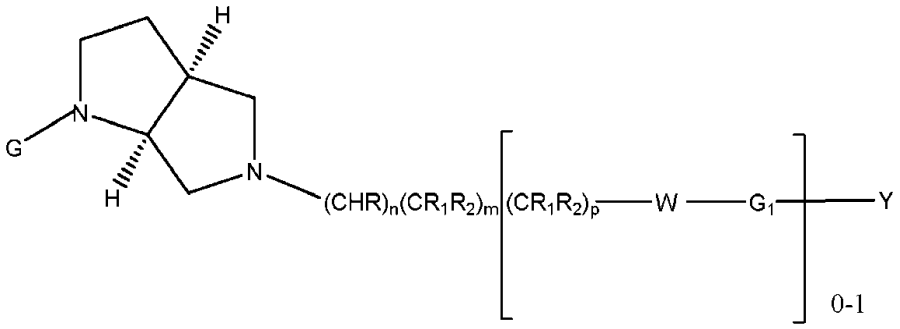
(VIA),



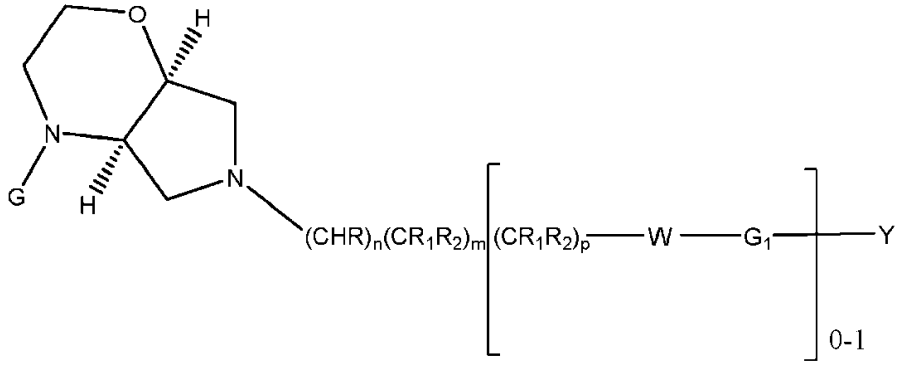
(XA),

o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las fórmulas anteriores.

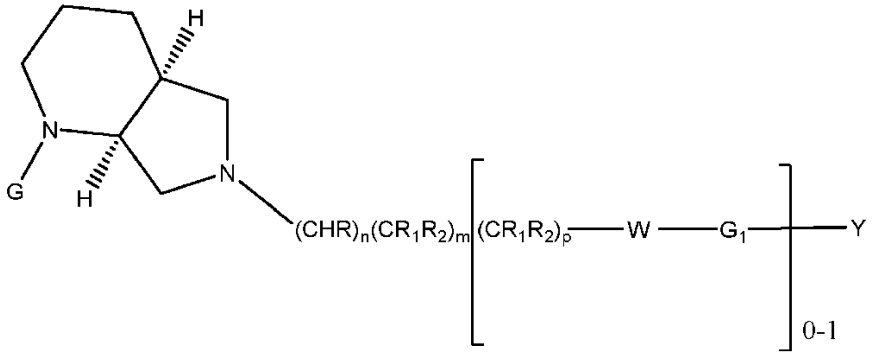
11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IIA), fórmula (IIIB), fórmula (IVB), fórmula (VB), fórmula (VIB) o fórmula (XB):



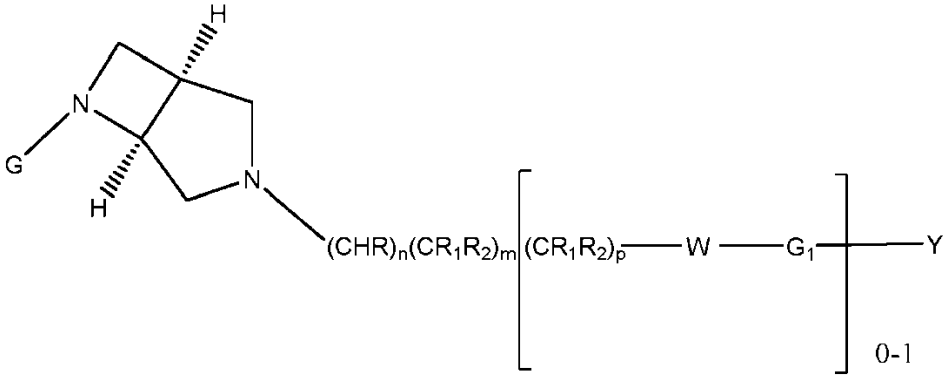
(IIA),



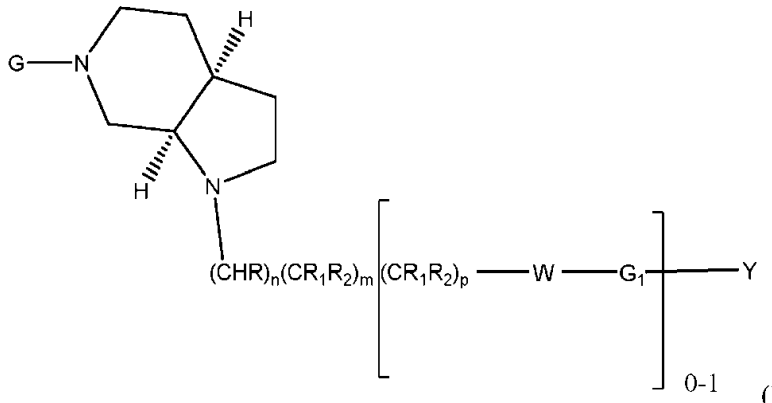
(IIIB),



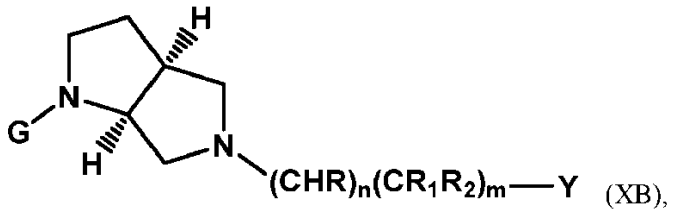
(IVB),



(VB),



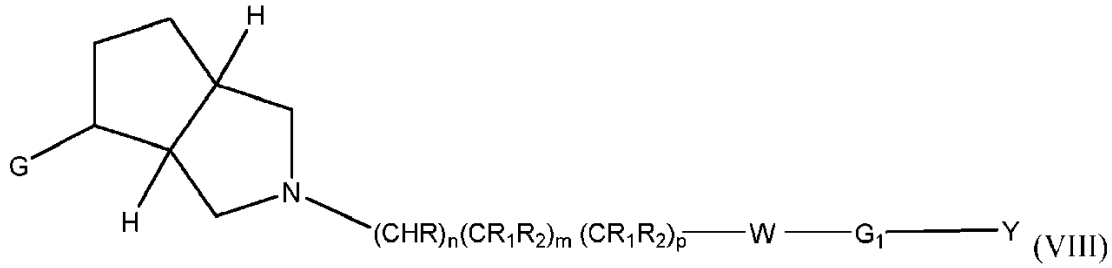
(VIB)



(XB),

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las fórmulas anteriores

12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula (VIII):



(VIII)

en donde

G es fenilo, o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, SF_5, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR_3$;

W es S, O o CHR_2;

n es 0 o 1;

m es 1 o 2;

p es 1;

z es 0 o 1;

R es hidrógeno;

R_1 es hidrógeno;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_4 es hidrógeno; alquilo C_{1-4}; $-C(=O)$alquilo C_{1-4}; $-C(=O)$alcoxi C_{1-4}alquilo C_{1-4}; o $-C(=O)$ciclopropilo;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

G1 es fenilo o un grupo heteroaromático de 5-6 miembros o un grupo heteroaromático de 8-11 miembros; cualquiera de los grupos está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, SF_5, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)(O)_zR_3$;

Y es fenilo o una unidad estructural seleccionada del grupo que consiste en: grupo heteroaromático de 5-6 miembros, un grupo heteroaromático de 8-11 miembros; un grupo carbocíclico mono saturado de 3-7 miembros o un grupo carbocíclico bicíclico 8-11 miembros en donde uno o más átomos de carbono pueden ser reemplazados por $N(R_4)_z$, O, S; cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, ciano, hidroxilo, alquilamino C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, $-C(=O)$, $-NHR_4$, $-NR_5R_6$, SF_5, $-C(=O)(O)_zR_3$ y $=O$; o

Y es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, alquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_zC(=O)N(R_4R_5)$;

cuando G_1 es un grupo fenilo, entonces G_1 e Y pueden fusionarse para formar un sistema aromático o heteroaromático benzofusionado que podría estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, hidroxi, aminoalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR_3$ o SF_5.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G_1 es 4-metil-4H-1,2,4-triazol.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un grupo heteroaromático de 5-6 miembros seleccionado de: oxazolilo, tiazolilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, furanilo, tiofenilo, 1-metil-1H-pirrolilo, tiadiazolilo, piridinilo, 1,2-dihidropiridin-2-ona, pirimidinilo, pirazilo y piridazinilo, opcionalmente en donde Y está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, alquilo C_{1-4} y $(CH_2)_zC(=O)N(R_4R_5)$, por ejemplo, en donde Y está sustituido con $-C(=O)NH_2$.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G es fenilo sustituido con halógeno.

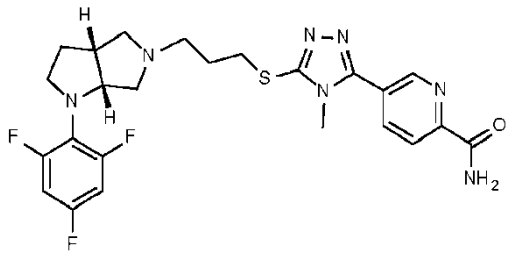
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es S.

17. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 12, seleccionado del grupo que consiste en: 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-[5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo; 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo; 3-[(3aS,6aS)-5-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzonitrilo; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-[(3-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b] pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(3,5-diclorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(2,4-diclorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-fenil-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)- 4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4 -il)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-ciclopentil-4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2 4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metilo-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclopentil-4-metilo-4H-1,2,4-triazol; 3-ciclohexil-

4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-ciclohexil-5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}-sulfanil)-5-ciclohexil-4-metil-4H-1,2,4-triazol; 1-metil-2-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-1H-1,3-benzodiazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}morfolina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] morfolina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] morfolina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 3-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo; 2-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] pirazina; 2-[5-({3-[1-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4-difluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[4-metil-5-({3-[1-(4-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-(3-{[4-metil-5-(pirazin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1-il]benzonitrilo; 2-[4-metil-5-({3-[1-(3-metilfenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometoxi) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 2-{5-[(3-{1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il} pirazina; 2-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirazina; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2, 4-triazol3-il}pirimidina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pirimidina; 3-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4- triazol-3-il}piridina; 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] trihidrocloruro de piridina; 3-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] trihidrocloruro de piridina; 3-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3il}piridina; 3-[5-({3-[(3aS,6aS) -1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 3-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il} piridina; 4-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 4-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2, 4-triazol-3-il}piridina; 2-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina; 4-metil-3-(1,3-tiazol-2-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil) sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-

(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometíl)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)-sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[(3-{1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aS,6aS)-1-[2-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(3aR,6aR)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il] propil}sulfanil)-4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il) -4H-1,2,4-triazol; 1-metil-5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo [3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,6-difluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 5-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-carboxamida; 4-[5-({3-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-metil-4-[4-metil-5-({3-[1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-[5-({3-[(3aR,6aR)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]-propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 4-{4-metil-5-[(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}ciclohexan-1-ol; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil} sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]ciclohexan-1-ol; 4-[5-({3-[(3aS,6aS)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]propil}sulfanil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il] ciclohexan-1-ol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-({3-[(4S)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]propil}sulfanil)-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(4aS,7aS)-1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano; (1R,5S o 1S,5R)-3-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanilo}propil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano; 3-[6-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sulfanil}propil)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il]benzonitrilo; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 3-({3-[(4aR,7aS o 4aS,7aR)-4-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]morfolin-6-il]propil}sulfanil)-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-5-[(3-{6-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il}propil)sulfanil]-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(3-{1-[4-(trifluorometil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il}propoxi)-4H-1,2,4-triazol; 4-metil-3-(oxan-4-il)-5-(4-{1-[4-(trifluorometil) fenil]-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il}butil)-4H-1,2,4-triazol; 3-{4-[(3aS,6aS o 3aR,6aR)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(oxan-4-il)-4H-1,2,4-triazol; 3-{4-[1-(4-fluorofenil)-octahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5-il]butil}-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol; y N-(4-{2[(3aS,6aS o 3aR,6aR)1-[4-(trifluorometil)fenil]-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il]etil}ciclohexil)-3-metoxipropanamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

18. El compuesto de la reivindicación 1 el cual es:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección para la cual la modulación de los receptores de dopamina D_3 es beneficiosa, en donde la afección se selecciona de una psicosis, una afección psicótica y abuso de sustancias, opcionalmente en donde la afección se selecciona entre esquizofrenia y drogodependencia, por ejemplo, dependencia del alcohol o dependencia de opioides.